

Farmacología del dolor en ancianos

M^aA. BALET

RESUMEN

El tratamiento farmacológico es el tratamiento más frecuente para el control del dolor en los ancianos. Todas las intervenciones farmacológicas deben evaluarse en relación con el beneficio y los riesgos. Los resultados positivos deben ser maximizados por los clínicos teniendo un conocimiento de la farmacología de los fármacos que se prescriben y revisando de forma regular sus efectos. Los ancianos son, en general, más susceptibles a las reacciones adversas a fármacos. Por tanto, los analgésicos deben utilizarse con prudencia y eficazmente en esta población.

Palabras clave: Dolor. Analgésico. Geriatria.

SUMMARY

Pharmacotherapy is the most common treatment to control pain in older patients. All pharmacologic interventions carry a balance of benefits and risks. Positive outcomes can be maximized when clinicians become knowledgeable about the pharmacology of the drugs they prescribe and regularly monitor effects. Older patients are generally more susceptible to adverse drug reaction. Nevertheless, analgesic drugs can be used safely and effectively in this population.

Key words: Pain. Analgesic. Geriatric Medicine.

Farmacéutico adjunto
Servicio de Farmacia
Hospital de l'Esperit Sant
Santa Coloma de Gramanet
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Dra. M^a Antonia Balet i Duat
Farmacéutico adjunto
Servicio de Farmacia
Hospital de l'Esperit Sant
Mossen Josep Pons i Rabada, s/n
08923 Santa Coloma de Gramanet
Barcelona
E-mail: abalet@hes.scs.es

INTRODUCCIÓN

Los ancianos son unos grandes consumidores de fármacos. Aproximadamente un 30% de todas las prescripciones se dan en este grupo de edad y los analgésicos ocupan el tercer lugar de los fármacos más prescritos detrás de los fármacos cardiovasculares y los diuréticos¹. La mayoría de las visitas ambulatorias en los ancianos se realizan por problemas crónicos, siendo la artrosis la condición más frecuente. Por otra parte, los ancianos tienen una prevalencia e incidencia mayor de reacciones adversas a fármacos². La eficacia y el perfil de seguridad de los fármacos en los ancianos depende del fármaco, de los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados al envejecimiento y de las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad. Este artículo describe los cambios asociados al envejecimiento que influyen en el tratamiento farmacológico de los ancianos, centrado de forma preferente en los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS ASOCIADOS A LA EDAD

La farmacocinética estudia la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos; y la farmacodinamia se ocupa de la respuestas fisiológicas a la acción de los fármacos.

La absorción en el anciano está mínimamente alterada. Suele haber una disminución del flujo gastrointestinal, un aumento del pH gástrico y una disminución de la motilidad intestinal³. Suele interferir en mayor medida la enfermedad gastrointestinal en la absorción que no los cambios asociados al envejecimiento.

La distribución de los fármacos está influenciada por los cambios en los diferentes compartimentos del organismo como son el aumento de la grasa corporal total y la disminución de la masa magra y del contenido de agua⁴. El aumento del tejido graso favorece el depósito de los fármacos lipofílicos como las benzodiacepinas y los corticoides. La disminución del contenido de agua favorece los niveles aumentados de los fármacos hidrosolubles como los anticoagulantes orales y el paracetamol.

Un gran número de fármacos se unen a proteínas plasmáticas. La albúmina es la principal proteína a la que se unen fármacos ácidos. La albúmina está disminuida un 12,5% en los ancianos⁵. En cambio, la alfa-1-glicoproteína ácida, a la que se unen los fármacos básicos, no cambia su concentración con la edad. La albúmina es un reactante negativo de fase aguda que disminuye en enfermedades frecuentes de los ancianos como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, malnutrición y algunos cánceres. AINE como la indometacina tienen una gran unión a proteínas plasmáticas. La fracción libre aumenta hasta un 50% en el naproxeno, el diflusinal y los salicilatos.

La eliminación hepática tiene lugar a través de 2 procesos o fases. La fase I consiste en reacciones de oxidación, reducción y reacciones de hidrólisis; y la fase II en reacciones de conjugación. El metabolismo hepático sirve para inactivar fármacos, pero en ocasiones puede activarlos; además, suele producir productos más hidrosolubles que puedan ser eliminados por la orina o por la bilis. La fase I suele estar reducida en el envejecimiento y la fase II no cambia. La fase I se realiza a través de la familia enzimática del citocromo P450⁶.

La eliminación renal es el aspecto farmacocinético de mayor importancia en los ancianos. La disminución de la función renal afecta a la farmacocinética del fármaco cuando se excreta por el riñón en más del 60%. El flujo renal disminuye un 1% a partir de los 50 años. El aclaramiento de creatinina en el anciano sin enfermedad renal es aproximadamente de 60 a 70 ml/min⁷. Cuando la filtración glomerular disminuye por debajo de 30 ml/min los fármacos que se eliminan por vía renal se acumulan durante largos períodos. La creatinina plasmática puede no ser un buen parámetro para evaluar la función renal ya que la disminución de la masa muscular produce menos creatinina. El aclaramiento de creatinina es la medida más precisa de la función renal en los ancianos. La morfina al metabolizarse por glucuronconjugación hepática produce el metabolito 6-glucurono-morfina que es 40 veces más potente que la morfina. Este metabolito se acumula en los ancianos en caso de función renal alterada⁸. Otro analgésico, la meperidina, es oxidada y desmetilada a normeperidina, la cual es eliminada por vía renal. Por tanto, en caso de insuficiencia renal o de disminución de la función renal, como ocurre en el anciano, se acumula y se produce un efecto mayor que puede llegar a ser tóxico.

Los ancianos pueden tener un aumento de la sensibilidad a determinados fármacos como son los anticoagulantes, los sedantes y los opioides. Los ancia-

nos requieren menos dosis de opioides que los adultos más jóvenes⁹.

Finalmente, uno de los objetivos del tratamiento farmacológico en los ancianos es evitar las reacciones adversas a fármacos. Cualquier tratamiento farmacológico en los ancianos debe seguir las siguientes pautas:

- Establecer el diagnóstico antes de tratar.
- Revisar el tratamiento farmacológico frecuentemente y avisar a otros médicos de los fármacos nuevos que se han prescrito.
- Disminuir los fármacos que deben utilizarse.
- Solicitar niveles plasmáticos de los fármacos con ventana terapéutica estrecha (5 vidas medias del fármaco).
- Sospechar reacción adversa a fármacos cuando aparezca debilidad, anorexia, ansiedad o confusión.

ANALGÉSICOS OPIOIDES EN EL ANCIANO

A principios de los años 70 el *Veterans Administration Cooperative Analgesic Study*¹⁰ mostró que la edad era una variable independiente predictora de respuesta a los opioides. Posteriormente se pensó que una de las causas que amplificaba los efectos de la analgesia en los ancianos que tomaban más fármacos era la alta prevalencia de malnutrición subclínica tanto en ancianos que vivían en la comunidad como en aquellos que vivían en residencias¹¹. La mayoría de los estudios que han evaluado la utilización de analgésicos en los ancianos se han realizado en el ámbito de la atención de agudos postoperados y suelen tener limitaciones metodológicas. Los ancianos suelen recibir menos analgesia que los jóvenes.

Existen escasos estudios sobre farmacocinética y farmacodinamia de los opioides en los ancianos. Parece ser que todos los fármacos que un anciano toma cuando recibe opioides muestran un niveles plasmáticos elevados. La farmacocinética del fentanilo transdérmico ha sido estudiada comparando los jóvenes con los ancianos¹². La absorción estaba francamente retrasada en ancianos, siendo el tiempo necesario para doblar las concentraciones plasmáticas de más de 11 horas, mientras que en los jóvenes fue de 4 h. Además, parece ser que los ancianos tienen una sensibilidad aumentada a nivel del sistema nervioso central para los opioides debido a las influencias del envejecimiento cerebral. Hay pruebas que sugieren que las alteraciones de los neurotransmisores causan efectos neuroquímicos responsables de los cambios de conducta asociados con la edad¹³.

En la tabla 1 se muestran las dosis de analgésicos opioides para los ancianos con dolor moderado y grave.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL ANCIANO

Los AINE son una de las clases de fármacos mayormente prescritos en el mundo occidental¹⁴. Se ha estimado que del 15 al 25% de los ancianos que se ven a nivel ambulatorio utilizan AINE anualmente¹⁴. Los AINE son un grupo analgésico rápidamente eficaz para el control del dolor y sin riesgo de adicción. A su gran eficacia se contraponen una gran variedad de efectos adversos en diferentes sistemas que provocan reacciones graves como la hemorragia gastrointestinal, la insuficiencia renal y la muerte¹⁵. Recientemente se introdujeron los inhibidores de la COX-2, que han ofrecido a los ancianos una oportunidad al mejorar el perfil de seguridad de los AINE conservando un eficacia similar¹⁶.

Tabla 1. Recomendaciones de analgésicos opioides en ancianos con dolor moderado o grave

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	PRECAUCIONES
Acción corta		
• Morfina	5-15 mg/4 h	Iniciar laxante estimulante
• Codeína	15-30 mg/4 h	Iniciar lentamente y disminuir si insuficiencia renal
Acción larga		
• Morfina liberación retardada	15 mg/12-24 h	Ocasionalmente se precisa morfina en dolor final de dosis
• Fentanilo transdérmico	25 µg	Pico de dosis aparece a las 24 h. Es necesario cuidador

Tabla II. Recomendaciones de coxibs en ancianos

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	PRECAUCIONES
• Celecoxib	100 mg/12 h	A altas dosis puede haber efectos gastrointestinales
• Rofecoxib	12,5 mg/día	Si indicaciones de cardioprotección debe administrarse aspirina Ídem

Los AINE se metabolizan a nivel hepático, sobre todo en la fase I, que al estar reducida produce una acumulación, que puede ser mayor si el anciano padece insuficiencia cardíaca o una hepatopatía¹⁷. Los inhibidores de la COX-2 también aumentan su vida media, en un 34% para el rofecoxib y un 50% para el celecoxib¹⁸.

La toxicidad gastrointestinal de los AINE se da en un 2-4% de los pacientes tratados¹⁷. La administración rectal o parenteral no reduce la toxicidad. La toxicidad gastrointestinal puede presentarse como toxicidad leve (dispepsia, náuseas, diarrea por daño en la mucosa) o toxicidad grave, que compromete la vida del paciente (perforación, obstrucción o hemorragia digestiva). La toxicidad grave aparece en el 2% de los pacientes. Los factores de riesgo independiente son la edad avanzada, los antecedentes gastrointestinales graves, el tratamiento concomitante con anticoagulantes orales, corticoides, otros AINE y la comorbilidad significativa¹⁵. La edad, pues, es un factor de riesgo importante. Los ancianos ingresados en residencias son un subgrupo con mayor riesgo con una tasa de ingreso hospitalario 6 veces mayor que los ancianos que viven en la comunidad¹⁷. Los ancianos con mayor riesgo de toxicidad grave serían los candidatos ideales para el tratamiento con inhibidores de la COX-2. Las complicaciones gastrointestinales pueden ser prevenidas. Hasta la fecha el misoprostol es el fármaco que mejor previene las complicaciones gastrointestinales, como muestra el estudio MUCOSA (*Misoprostol Ulcer Complication and Safety Assessment*)¹⁹ hasta en un 40%. La reducción es mayor para la hemorragia. El inconveniente del misoprostol es que debe administrarse 4 veces al día y los efectos adversos frecuentes en forma de dolor abdominal, pirosis y diarrea, lo cual limita su uso en los ancianos. Sin embargo, el estudio OMNIUM (*Omeprazol versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management*)²⁰ mostró una eficacia similar, siendo el omeprazol más eficaz para la prevención de úlceras duodenales recurrentes y el misoprostol en la prevención de erosiones gástricas. Los inhibidores de la COX-2

parece que en pacientes hasta los 80 años tienen menos toxicidad gastrointestinal que los AINE²¹.

La toxicidad renal de los AINE está mediada tanto por la COX-1 como por la COX-2. Los efectos renales de los AINE y de los coxibs son similares. La manifestación más frecuente es la retención hídrica. Los AINE inhiben la PGE2 y aumentan la reabsorción de sodio. Estos efectos se dan en un 3-5% de los pacientes²². La retención se produce al poco del inicio del tratamiento. Los pacientes más susceptibles son aquellos con insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y los que reciben diuréticos²². La hipercaliemia es otro de los efectos de los AINE debido a la inhibición de la prostaciclina, que favorece la liberación de renina, la formación de aldosterona y la excreción de potasio. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollarla son los que toman diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y tienen una insuficiencia renal crónica²². Sin embargo, los AINE en los sujetos sanos no suele tener toxicidad renal.

Finalmente, los efectos de los AINE sobre el sistema nervioso central tienen efectos protectores y adversos. Las altas dosis pueden producir deterioro cognitivo reversible y síndrome confusional¹⁹. En cambio, estudios epidemiológicos sugieren que los AINE pueden tener un efecto protector frente a la enfermedad de Alzheimer²³. En la tabla 2 se muestran las dosis de coxibs para los ancianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Merck Manual of Geriatrics. MSD Research Laboratories 1990;193-203.
2. Vestal RE. Clinical pharmacology. En: Hazzard WR, Andres R, Bierman EL, Blass JP (eds). Principles of Geriatric Medicine. McGraw-Hill 1990;201-11.
3. Tsujimoto G, Hashimoto K, Hoffmann BB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of drug therapy in old age. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1989; 27:13-26.

4. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism* 1970;19:653-63.
5. Greenblatt DJ. Reduced serum albumin concentration in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Geriatr Soc* 1979;27:564-7.
6. Vestal RE. Aging and determinants of hepatic clearance. *Hepatology* 1989;9:331-4.
7. Rowe JW. Aging, renal function and response to drugs. *Aging* 1981;16:115-30.
8. Osborne RJ, Joel SP, Selvin ML. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucoronide. *BMJ* 1986;292:1548-9.
9. Kaiko RF. Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:823-6.
10. Belleville JW, Forrest WH, Miller E, et al. Influence of age on pain relief from analgesics: A study of postoperative patients. *JAMA* 1971;217:1835-8.
11. Lamy PP. The elderly, undernutrition, and pharmacokinetics. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:560-2.
12. Thompson JP, Bower S, Liddle AM, et al. Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 1998;81:152-3.
13. DeKosky ST, Palmer AM. Neurochemistry of aging. En: Albert ML, Knoefel JE (eds). *Clinical Neurology of Aging*. 2^a ed. Oxford University Press 1994:79.
14. Phillips A, Polisson R, Simon L. NSAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications. *Drugs Aging* 1997;10(2):119-22.
15. Bjorkman D. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in the United States: Risk factors and frequency of complications. *Am J Med* 1999;107(Suppl 6A):3-9.
16. Furst D. Pharmacology and efficacy of cyclooxygenase (COX) inhibitors. *Am J Med* 1999;107(Suppl 6A):18-23.
17. Wolfe M, Lichtenstein D, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;34:1888-900.
18. Bell GM, Schnitzer TJ. COX-2 inhibitors and other nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of pain in the elderly. En: Bruce Ferrell (eds). *Saunders Company. Clinics in Geriatric Medicine. Pain Management in the elderly* 2001;17(3):489-502.
19. Silverstein F, Graham DJ Sr, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving NSAIDs. *Ann Intern Med* 1995;123:241-5.
20. Hawkey C, Karrash J, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-31.
21. Langman M, Jensen D, Watson D, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282(20):1929-32.
22. Brater D. Effects of NSAIDs on renal function: Focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 1999;107(Suppl 6A):65-70.
23. Halliday G, Shepherd C, McCann H, et al. Effect of anti-inflammatory medications on neuropathological findings in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000;57:831-4.