

Rev Soc Esp Dolor  
2016; 23(1): 39-44

## ***Tratamiento del dolor en el anciano: analgésicos no opioides***

M. P. Sáez López, N. Sánchez Hernández<sup>1</sup>, S. Jiménez Mola<sup>2</sup>, N. Alonso García<sup>1</sup> y J. A. Valverde García<sup>1</sup>

*Unidad de Geriátrica. <sup>1</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Asistencial de Ávila.*

*<sup>2</sup>Unidad de Geriátrica. Complejo Asistencial de León*

---

Sáez López MP, Sánchez Hernández N, Jiménez Mola S, Alonso García N y Valverde García JA. Tratamiento del dolor en el anciano: analgésicos no opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2016;23(1):39-44.

### **ABSTRACT**

Painful conditions affect older adults. Consequently, there is a high prevalence of medication use among this population. Drugs without a strong evidence base and outside of recommendations are too often prescribed for elderly. Age-related physiological changes in distribution, metabolism, and elimination often alter the effects of pharmacotherapies in older adults. Comorbidities and concomitant medication should be considered when selecting an analgesic and dose regimen. Acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used nonopioid analgesics. Caution should be exercised with these drugs in elderly.

**Key words:** Elderly, pain, frailty, analgesics.

### **RESUMEN**

Las patologías que producen dolor son frecuentes en el anciano. Como consecuencia, el uso de fármacos es muy prevalente en esta población. Con frecuencia se prescriben fármacos que no tienen suficiente evidencia en ancianos. Los cambios fisiológicos que ocurren con la edad en la distribución, metabolismo y eliminación pueden afectar a la farmacoterapia del anciano. Cuando se selecciona un analgésico, se debe tener en

cuenta la comorbilidad y la medicación concomitante. Paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos son los analgésicos no opioides más utilizados. Estos fármacos deben manejarse con cautela, conociendo sus características y el riesgo de efectos adversos.

**Palabras clave:** Anciano, dolor, fragilidad, analgésicos.

---

### **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA DEL ANCIANO**

La dificultad del manejo del dolor en el anciano radica en la presencia de múltiples comorbilidades, polifarmacia, presentación del dolor o de su causa de forma atípica y mayor riesgo de efectos secundarios e interacciones. También se ha mencionado la dificultad de la valoración y el diagnóstico, así como la falta de adherencia si el fármaco produce efectos secundarios, si no es eficaz o si no tiene suficiente apoyo social para disponer y tomar la medicación de forma adecuada.

Con la edad se producen cambios estructurales en todos los órganos y sistemas, aunque con cierta variabilidad entre los distintos individuos.

El envejecimiento modifica la farmacocinética en todas sus fases, como se observa en la Tabla I (1).

– En la absorción vía oral tiene poca relevancia clínica. Sin embargo, la absorción por vía subcutánea o intramuscular está disminuida en presencia de atrofia muscular, malnutrición, deshidratación o déficit de perfusión. En estos casos, una primera dosis de opioide subcutáneo puede no ser eficaz, pero dosis repetidas aumentan la perfusión sanguínea con riesgo de toxicidad.

**TABLA I**  
CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN ANCIANOS Y SUS EFECTOS

<i>Sistema</i>	<i>Cambios</i>	<i>Efectos</i>	<i>Efecto del fármaco</i>
<i>Gastrointestinal</i>	Secreción alterada < Flujo sanguíneo Motilidad alterada Absorción alterada	Altera absorción, biodisponibilidad y tiempo de tránsito	Biodisponibilidad oral alterada
<i>Hígado</i>	< Masa hepática < Flujo sanguíneo < Enzimas hepáticas y síntesis proteínas < Regeneración	< Albúmina sérica < Metabolismo de fármacos (30-40 %)	Biodisponibilidad aumentada Riesgo de toxicidad
<i>Cardiaco</i>	< Índice cardiaco	Pico del fármaco más alto y rápido	Riesgo de toxicidad
<i>Renal</i>	< Tamaño < Flujo sanguíneo < Función renal	< Eliminación renal	Requiere ajuste dosis
<i>General</i>	> Grasa corporal < Agua corporal	> Vol. distribución para fármacos lipofílicos > Concentración para fármacos hidrofílicos	Retraso en eliminación y comienzo de acción > Efectos secundarios
<i>Sistema nervioso</i>	< Flujo sanguíneo Atrofia neuronal < Neurotransmisores < N.º receptores opioides	Disminuido el control del dolor Proceso de dolor alterado	> Dolor ante estímulos nociceptivos Respuesta al dolor alterada
<i>Músculo</i>	< Masa muscular	Menor función	

– La distribución se afecta por la menor relación masa corporal magra/peso corporal total, lo que hace aumentar el volumen de distribución de fármacos lipofílicos y disminuir el de los hidrofílicos. Por ejemplo, una dosis única de morfina alcanza un pico más alto de concentración y un descenso más lento.

También un descenso de proteínas plasmáticas circulantes aumenta la proporción de fármaco no unido que es el que produce el efecto terapéutico, con riesgo de reacciones adversas.

– En cuanto al metabolismo, con el envejecimiento disminuye el número de hepatocitos funcionantes, el flujo sanguíneo y el aclaramiento hepático, afectándose la oxidación y, sobre todo, el citocromo. Por ello, pueden necesitar un periodo más largo para metabolizar la misma dosis.

– Y la excreción se caracteriza por una disminución del filtrado glomerular, del aclaramiento de creatinina y, con ello, de la eliminación de los fármacos, que requieren un ajuste en cuanto a dosis y frecuencia de administración. Las alteraciones farmacodinámicas son menos conocidas, pero condicionadas por menor reserva homeostática y cambios del receptor específico y en la respuesta del órgano diana. Existe mayor sensibilidad a los fármacos de acción central, pero ésta disminuye en los sistemas adrenérgico y colinérgico.

#### **ANALGÉSICOS NO OPIOIDES**

Los fármacos más utilizados para tratar el dolor crónico son los analgésicos y los antiinflamatorios (2). Estos fár-

macos disminuyen la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Se atribuye a la inhibición de la COX-2, la analgesia y los efectos cardiovasculares.

Este grupo de fármacos se clasifican:

- Analgésicos no opioides no antiinflamatorios: paracetamol o acetaminofeno del grupo de paraaminofenoles, y el metamizol o dipirona de la familia de las pirazonas. Ambos son analgésicos de acción preferentemente central, aunque con mecanismo desconocido (3).
- AINE no selectivos de la COX: fenilbutazona, salicilatos (AAS, acetilsalicilato de lisina), propiónicos (ibuprofeno, dexibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, naproxeno, flurbiprofeno), acéticos (aceclofenaco, diclofenaco, indometacina, ketorolaco), oxicams (lor-

noxiam, meloxicam, piroxicam y tenoxicam), mefenámico y nabumetona. El AAS a dosis bajas sólo inhibe COX-1 y nabumetona y meloxicam prefieren la COX-2. - AINE altamente selectivos de la COX-2: los COXIB son un grupo más reciente y menos numerosos (celecoxib, etoricoxib y parecoxib parenteral), mientras que otros se han retirado por su elevado riesgo cardiovascular.

La indicación de analgésicos no opioides es en el dolor de intensidad leve-moderada y en grado severo combinados con opioides. Su eficacia predomina en dolor nociceptivo con o sin componente inflamatorio, preferentemente somático y no tienen techo terapéutico ni desarrollan dependencia.

Las dosis recomendadas en ancianos se presentan en la Tabla II (2).

**TABLA II**  
DOSIS RECOMENDADAS DE ANALGÉSICOS NO OPIOIDES EN ANCIANOS

<i>Analgésico</i>	<i>Dosis inicial oral</i>	<i>Dosis máxima oral</i>	<i>Otras vías</i>	<i>Comentario</i>
<i>Paracetamol</i>	325-1.000/6-8 h	4.000	i.v., v.r., NE	- De elección para inicio - Ajuste si hepatopatía y vigilar hepatotoxicidad
<i>Metamizol</i>	500-575/8 h	4.000	i.v., i.m., v.r.	- Riesgo agranulocitosis
<i>Ibuprofeno</i>	200-600/6-8 h	2.400	v.r., v.t.	AINE de elección
<i>Dexibuprofeno</i>	400/8-12 h	1.200		Oral en irruptivo
<i>Dexketoprofeno</i>	12,5-25/6-8 h	75 (50)	i.m., i.v., v.t.	Parenteral en irruptivo < 24 h
<i>Naproxeno</i>	250-550/12 h	1.100	v.r.	AINE con mejor perfil cardiovascular
<i>Meloxicam</i>	7,5/24 h	7,5		De 2ª línea
<i>Diclofenaco</i>	50/8-12 h	150 (100)	i.m., v.r.	Amplia experiencia
<i>Nabumetona</i>	1.000/24 h	1.000		AINE en anticoagulados
<i>Celecoxib</i>	100/24 h	200		Elegir si alto riesgo GI y bajo riesgo cardiovascular
<i>Eterocoxib</i>	30/24 h	60		

i.v.: intravenoso. v.r.: vía rectal. NE: nutrición enteral. i.m.: intramuscular. v.t.: vía tópica.

## Paracetamol

Está indicado para el tratamiento del dolor leve-moderado tanto agudo, postquirúrgico como persistente. Es de primera elección para inicio de tratamiento y mantenimiento del dolor persistente, especialmente en dolor músculo-esquelético, por su eficacia y seguridad. Es utilizado como analgésico y coanalgésico, lo que significa que potencia el efecto de los opioides y permite moderar su efecto. Se metaboliza por hígado y se elimina por riñón.

Puede utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca y renal, sin interferir con anticoagulantes.

Las características de la farmacocinética en personas mayores y en ancianos frágiles son las siguientes:

- El paracetamol es rápido y completamente absorbido por el tracto GI.
- El volumen de distribución disminuye con la edad y en las mujeres, por ser una droga hidrofílica. No se ha encontrado diferencia en el volumen de distribución entre ancianos saludables y frágiles (3,4).
- El aclaramiento del paracetamol se ve reducido en el adulto mayor, pero lo es aún más en el anciano frágil, aumentando la vida media de eliminación (5). El significado clínico de este hallazgo es incierto, lo que hace menos predecible su farmacocinética.

La asociación entre fragilidad y conjugación hepática se ha estudiado por Wynne (6), observando:

- Menor aclaramiento en mayores respecto a jóvenes y aún mayor reducción en mayores frágiles. Curiosamente, cuando se expresaba por litro de volumen de hígado, el aclaramiento del paracetamol en jóvenes y mayores saludables no difería, pero sí era menor en mayores frágiles. Esto sugiere que la actividad conjugativa intrínseca del hígado es preservada en mayores saludables y comprometida en ancianos frágiles.
- El metabolismo oxidativo, catabolizado por CYP2E1 y CYP3A4, constituye un paso de biotransformación menor para el paracetamol, pero de él resulta un metabolito altamente reactivo N-acetil p benzoquinona (NAPQI). Este metabolito, bajo condiciones normales, es detoxificado por conjugación con glutatión y excretado vía renal, pero cuando la proporción de NAPQI excede la proporción de conjugación de glutatión el metabolito se une a las células hepáticas y se produce necrosis (necrosis hepática centrolobulillar).
- Hay factores que aumentan el riesgo de hepatotoxicidad como son el alcoholismo crónico, dosis de paracetamol mayor de 4 g/día, enfermedad hepática previa, uso de inductores de enzimas microsomales y malnutrición. Teniendo en cuenta las características de la fragilidad, especialmente la malnutrición, les puede hacer más susceptibles a efectos secundarios.

No obstante, un reciente estudio observacional (7) encontró que los ancianos frágiles hospitalizados fueron menos

susceptibles a cambios en los marcadores de función hepática, aun con mayor concentración del fármaco en sangre (dosis de 3-4 g/día), comparado con no frágiles. Puede deberse a que los frágiles generen menos metabolito NAPQI vía oxidativa (8).

Con los datos obtenidos de estos estudios, la recomendación de ajustar la dosis en insuficiencia hepática y renal se mantiene. Pero además, recientemente la FDA recomienda, para evitar la hepatotoxicidad, reducir la dosis máxima diaria a 3.250 mg y de las presentaciones sin receta a 650 mg, y vigilar las presentaciones mixtas de opioides y paracetamol. Es posible que una dosis terapéutica pueda producir hepatotoxicidad, especialmente en malnutridos (por la reducción del glutatión) y entre los que utilizan inductores de las enzimas hepáticas (alcohólicos, rifampicina, fenitoína, carbamacepina y barbitúricos) que aumentan el metabolismo fase I y las concentraciones del metabolito. En estos casos la dosis máxima debe limitarse a 2-3 g/día (9).

## Metamizol

En varios países apenas se utiliza por efectos graves como agranulocitosis y shock anafiláctico, aunque no se conoce la incidencia real de los mismos (3).

En España se sigue utilizando por su efecto analgésico, antipirético y antiespasmódico.

En personas mayores tarda más en eliminarse, pero no precisa ajuste de dosis. Aumenta efecto de anticoagulantes por desplazar su unión a proteínas.

## AINE

- Los AINE no selectivos están indicados en pacientes con dolor en los que el paracetamol a dosis plena sea insuficiente o se requiera mayor poder antiinflamatorio. Los COXIB se prefieren en pacientes con alto riesgo gastrointestinal o en pacientes sin elevado riesgo cardiovascular o que no toleren los inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- Los AINE están contraindicados en úlcera péptica activa, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca y de forma relativa en hipertensión arterial, *Helicobacter Pylori* y consumo habitual de corticoides (10).

En ancianos se prefieren AINE de vida media corta para evitar la acumulación y durante el menor tiempo posible (ciclos inferiores a 3 meses según criterios STOPP).

Hay que evitar, por tanto, los AINE de vida media larga (naproxen, oxaprozin, oxicams y nabumetona), en particular indometacina que se asocia con la mayor proporción de efectos adversos en SNC y gastrointestinal (GI).

En cuanto a la farmacocinética, los AINE son bien absorbidos y se unen mucho a proteínas, por lo que pacientes

con hipoalbuminemia pueden tener mayores concentraciones del fármaco. Se metabolizan en hígado por fase I citocromo P 450. Algunos fármacos tienen mayor vida media en los ancianos que en los jóvenes (celecoxib, diflunisal, naproxen, oxaprozín, piroxicam, sulindac). No se sabe si estos cambios en la farmacocinética se traducen en más efectos adversos.

#### *Efectos adversos de los AINE*

##### Efectos adversos gastrointestinales

En un estudio de Canadá se observó que el porcentaje de ingresos relacionados con problemas gastrointestinales (GI) por AINE no selectivos es superior al de dosis bajas de paracetamol (< 3 g). No obstante, el mayor porcentaje de efectos adversos GI lo tuvieron los que tomaban AINE junto con paracetamol a dosis altas (11).

Respecto a la relación entre los efectos GI de los inhibidores COX 2 (celecoxib) los resultados en la bibliografía es variable. No obstante, en pacientes con riesgo gastrointestinal (RGI) alto (historia previa de sangrado o toma de anticoagulantes) se recomienda un COXIB (12). Además, se recomienda asociar un IBP porque proporciona mayor protección gastrointestinal a la del COXIB solo o AINE no selectivo con IBP o misoprostol (13).

En ancianos con RGI medio o bajo se recomienda AINE no selectivo (preferible ibuprofeno, aceclofenaco o diclofenaco) con IBP o COXIB sin IBP, excepto si toma AAS.

##### Efectos adversos cardiovasculares

En pacientes con enfermedad cardiovascular, los AINE interfieren con el efecto cardioprotector de la AAS; puede exacerbar el fallo cardíaco y elevar la TA, por eso en estos pacientes se recomienda la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.

De nuevo se han encontrado resultados contradictorios respecto a los inhibidores COX 2, aunque varios estudios encuentran mayor riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ACV o mortalidad cardíaca (11,14-16) con este grupo de fármacos.

Por tanto, en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) elevado, se prefiere un AINE no selectivo, aunque éstos también tienen riesgo.

En cuanto al efecto antiagregante, los COXIB no lo tienen, pero la inhibición de COX-1 de los no selectivos es reversible y transitoria. Se ha descrito que algunos AINE, como el ibuprofeno y el diclofenaco, pueden interferir con el efecto antiagregante protector del AAS, por lo que se recomienda evitar esta asociación, pudiendo ser el naproxeno el que tenga mejor perfil cardiovascular (pobre evidencia) (17).

##### Efectos adversos renales

La nefrotoxicidad relacionada con los AINE incluye insuficiencia renal por vasoconstricción, nefritis intersticial aguda y predisposición a necrosis tubular aguda en pacientes con perfusión renal baja. Además los AINE favorecen la retención de líquidos, por lo que se debe prescribir con precaución en pacientes con HTA, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca.

Un estudio caso control de pacientes con prescripción de nuevos tratamientos de AINE de 66 y más años en Québec observó que el riesgo de ingreso por insuficiencia renal era mayor en los primeros 30 días tras el inicio del tratamiento y que disminuía con el paso del tiempo. El riesgo relativo de insuficiencia renal resultó de 2,3 para AINE no selectivo no naproxeno, de 2,42 para naproxeno y de 1,54 para celecoxib (18).

Otro estudio evaluó a los pacientes durante 2,75 años, observando que lo primero que se afecta es el filtrado glomerular y que aumentaba el riesgo de progresar a insuficiencia renal en un 26 %, sin encontrar diferencia entre AINE selectivos y no selectivos (19).

Kerr (20) encontró en veteranos australianos mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa con los AINE no selectivos.

#### CORRESPONDENCIA:

M. Pilar Sáez López  
pisalop@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rastogi R, Meek B. Management of chronic pain in elderly, frail patients: Finding a suitable, personalized method of control. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8:37-46.
2. Fernández Alonso C. Manejo farmacológico del dolor crónico. En: Guía de buena práctica clínica en Geriátrica. Dolor crónico en el anciano. Madrid: Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología; 2012. p. 37-56.
3. Rezende RM, França DS, Menezes GB, dos Reis WG, Bakhle YS, Francischi JN. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 2008;153:760-8.
4. Divoll M, Abernethy DR, Ameer B, Greenblatt DJ. Acetaminophen kinetics in the elderly. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1982;31(2):151-6.
5. Ellmers SE, Parker LRC, Notarianni LJ, Jones RW, Wynne HA, Cope LH, et al. The association of age and frailty with paracetamol conjugation in man. *Age Ageing* 1990;19:419-24.
6. Wynne HA, Cope LH, Herd B, Rawlins MD, James OF, Woodhouse KW. The association of age and frailty with paracetamol conjugation in man. *Age & Ageing* 1990;19:419-24.

7. Mitchell SJ, Hilmer SN, Murnion BP, Matthews S. Hepatotoxicity of therapeutic short-course paracetamol in hospital inpatients: Impact of ageing and frailty *J Clin Pharm Ther* 2011;36(3):327-35. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01193.x.
8. Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(5):297-321.
9. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:525-48.
10. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *JAGS* 2009;57:1331-46.
11. Rahme E, Bardou M, Dasgupta K, Toubouti Y, Ghosn J, Barkun AN. Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(2):265-72.
12. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55(12):1731-8.
13. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2008;134(4):937-44.
14. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: A population-based cohort study. *Lancet* 2004 May 29;363(9423):1751-6.
15. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, et al. Stroke risk and NSAIDs: A systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1225-36.
16. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Archives of internal medicine* 2010;170(22):1968-78.
17. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Lack of cardioprotective effect of naproxen. *Arch Intern Med* 2002;162(22):2637.
18. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 2006;164:881-9.
19. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007 Mar;120(3):280.e1-7.
20. Kerr SJ, Rowett DS, Sayer GP, Whicker SD, Saltman DC, Mant A. All-cause mortality of elderly Australian veterans using COX-2 selective or non-selective NSAIDs: A longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:936-42.