



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADOS

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DE PROTOCOLO

**DIFERENCIA EN LA PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS POR
OPIOIDES EN ADULTOS MAYORES FRÁGILES EN COMPARACIÓN CON
ADULTOS MAYORES ROBUSTOS**

PRESENTA

Dr. Pablo de Jesús Durán Barrón

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Carlos Márquez Solano

COLABORADORES

Dr. Paulo Cesar González Santiago

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciatario no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:

 **Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciatario.

 **NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).

 **SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.

Índice

1.-Título.....	4
2.-Identificación de autores.....	4
3.-Agradecimientos.....	5
4.-Dedicatoria.....	5
5.-Resumen.....	6
5.1.- Introducción.....	6
5.2.-Objetivo.....	6
5.3.- Material y método.....	6
5.4.- Resultados.....	6
5.5.- Conclusiones.....	6
5.6.- Palabras clave.....	6
5.7.- Abstract.....	6
6.-Título y Marco teórico.....	8
6.1.-Antecedentes.....	8
6.2.-Epidemiología.....	9
6.3.-Cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos.....	9
6.4.- Factores de riesgo para presentar efectos adversos por opioides en adultos mayores.....	10
6.5.-Fragilidad.....	11
6.6.-Efectos adversos de opioides.....	11
6.6.1.-Estreñimiento y náuseas.....	11
6.6.2.- Caídas y fracturas.....	12
6.6.3.- Neurotoxicidad (Sedación, mareo, depresión respiratoria, delirium, deterioro cognitivo leve, síntomas depresivos o ansiedad).....	13
6.6.4.-Delirium.....	13
6.6.5.-Efectos adversos en el sistema respiratorio.....	13
6.7.-Polifarmacia.....	14
6.8.- Estrategias para reducir impacto de efectos secundarios.....	14
6.8.1.- Reducción de dosis.....	15
6.8.2.-Rotación de opioides.....	15
6.8.3.-Cambiar ruta de administración.....	16
6.8.4.- Manejo de efectos adversos.....	17
7.-Justificación.....	19
7.1.-Originalidad.....	19
7.2.- Relevancia.....	20
7.3.- Trascendencia.....	21
7.4.- Factibilidad.....	22
8.-Planteamiento de problema.....	23
8.1.-Pregunta de investigación.....	23
9.- Objetivo general.....	24
9.1.- Objetivos específicos.....	24
10.-Hipótesis.....	25

10.1.- Hipótesis de trabajo.....	25
10.2.-Hipotesis estadísticas.....	25
11.-Material y métodos.....	27
11.1.-Diseño de estudio.....	27
11.2.-Universo de estudio.....	27
11.3.-Población de estudio.....	27
11.4.-Lugar de estudio.....	27
11.5.-Tiempo.....	27
11.6.-Grupos.....	27
11.7.- Criterios de selección.....	27
11.7.1.- Criterios de inclusión.....	27
11.7.2.- Criterios de exclusión.....	28
11.7.3.-Criterios de eliminación.....	28
11.8.- Calculo de tamaño de la muestra.....	28
11.9.- Muestreo.....	28
11.10.- Variables para describir la población de estudio.....	29
12.- Plan de análisis estadístico.....	34
12.1.- Procedimiento.....	34
13.- Aspectos éticos.....	34
14.- Recursos y financiamiento.....	35
15.- Análisis de resultados.....	36
16.- Conclusiones.....	40
17.-Anexos.....	44
17.1.-Instrumento de recolección.....	44
17.2.-Escala de funcionalidad (Escala de Barthel y escala de Lawton y Brody).....	46
17.3.- Criterios de fragilidad.....	48
17.4.- Escala de heces de Bristol.....	48
17.5.- Downtown, para riesgo de caídas.....	49
17.6.- Criterios de CAM (Delirium).....	49
18.- Cronograma.....	50
19.- Consentimiento informado.....	51
20.- Bibliografía.....	53

1. Titulo

Diferencia en la prevalencia de efectos adversos por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos

2. Identificación de autores.

Investigador principal

Dr. Pablo de Jesús Duran Barrón.

Médico residente de cuarto año de la especialidad de geriatría del Hospital General Regional No. 1; Querétaro.

Matrícula 99237577

Correo electrónico pablo_90911@hotmail.com

Teléfono: 442 323 4091

Director de tesis.

Dr. Juan Carlos Márquez Solano

Médico No Familiar, especialista en Geriatría, coordinador de especialidad de geriatría en el Hospital General Regional No. 1, Querétaro.

Matrícula. 11778865

Correo electrónico marq7mx@gmail.com

Teléfono. 442 281 1504

Dr. Paulo Cesar González Santiago

Medico No Familiar, cuidados paliativos y medicina del dolor, Hospital General Regional No. 1, Querétaro

Matrícula. 99232161

Correo electrónico. pauloalqologohqm@hotmail.com

Teléfono. 442 156 7563

3.-Agradecimientos

Agradezco a mis maestros, al Dr. Juan Carlos Márquez Solano, al Dr. José Juan García González y al Dr. Guillermo Antonio Lazcano Botello, médicos internistas y geriatras, por su labor como maestros, por todo el tiempo, dedicación y conocimiento que aportaron a mi formación. Así mismo quiero agradecer a todos los médicos del Hospital General Regional No1, del departamento de medicina interna, donde forme parte por 4 años, por todas las enseñanzas y aportaciones que hicieron a mi persona, y que actualmente son parte de mi formación, y por último y no menos importante quiero agradecer al Instituto Mexicano del Seguro Social por todas las oportunidades que me ha brindado y el crecimiento personal, profesional y laboral que he obtenido.

4.-Dedicatoria

Quiero dedicar esta meta a mi familia y a mi pareja primeramente, recibí un apoyo invaluable y es algo que sé que llevaré en mi con orgullo y satisfacción toda la vida.

No tengo las palabras que me ayuden a expresar lo infinitamente agradecido que estoy con mis padres Ma. Efigenia Barrón Mosqueda y Cuauhtémoc Durán Arroyo por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de la vida, gracias a ellos pude concluir esta importante meta. Estoy sumamente orgulloso de formar parte de su vida y legado. Agradezco a mi hermana Alejandra Durán Barrón por los acompañamientos en mis días de estudio y por la compresión de mis ausencias en fechas importantes debido a mis estudios, sabiendo que no estaba en presencia pero acompañándola siempre a la distancia.

A mi pareja Stephani Jiménez Vaca por acompañarme a lo largo de esta trayectoria, por el apoyo y soporte emocional, por ser mi compañera y por haberme hecho ver mis objetivos con claridad cuando mi juicio estaba nublado, gracias por estar a mi lado en todo momento.

A mis compañeros residentes y amigos de generación, por esos momentos que permanecerán en mi para toda la vida, donde se forjaron grandes amistades y de los cuales aprendí mucho. También a mis maestros les agradezco enormemente por la disposición de enseñar, por estar al pendiente y por ser parte de mi crecimiento personal y profesional.

5.- Resumen.

Objetivo: Determinar la diferencia de prevalencia de efectos adversos por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos.

Material y método: Este es un estudio con diseño transversal analítico, por sus características observacional, retrolectivo, se analizaron adultos mayores (hombres y mujeres 60 años y más) derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que se encuentran consumiendo opioides en el Hospital General Regional # 1 del estado de Querétaro. Se determinó el opioide que se consume y se interrogó de forma dirigida para detectar efectos adversos asociados a este grupo de fármacos. El estudio se dividió en 2 grupos de pacientes, adultos mayores frágiles y robustos, se compararon entre sí, para determinar si hay diferencias en la prevalencia de los efectos adversos en estos dos grupos. Se calculó una muestra por formula de porcentajes para dos poblaciones con nivel de confianza de 95%, se determinó un mínimo de 62 pacientes por grupo. **Resultados:** Se incluyeron un total de 177 pacientes mayores de 65 años, los cuales fueron 53.1% mujeres y el 46.9% corresponde a hombres. En el grupo de pacientes frágiles las mujeres representan 54.3% y los hombres 45.7%, robustos mujeres 51.8% y hombres 48.2%. Se midió la frecuencia de los efectos adversos en pacientes frágiles y robustos y se comparó la prevalencia, los efectos adversos medidos fueron: estreñimiento, náuseas, xerostomía, caídas, delirium, hipersomnia y se incluyó el uso de fármacos para aliviar efectos adversos por opioides. De estos efectos adversos los que presentaron significancia estadística fueron el estreñimiento, xerostomía e hipersomnia, así mismo se documentó el riesgo de polifarmacia por el uso de fármacos usados para aliviar los efectos adversos, con predominio en pacientes con fragilidad. **Conclusiones:** La mayoría de efectos adversos causados por opioides en adultos mayores, no presentan gran diferencia con la prevalencia de los efectos adversos reportados en adultos más jóvenes, sin embargo en los adultos mayores con fragilidad se documentó que el estreñimiento, xerostomía e hipersomnia se presentaron con mayor prevalencia en comparación con adultos mayores robustos, además de mayor consumo de fármacos para aliviar a los efectos adversos asociados a los opioides.

Palabras clave: Dolor crónico, adulto mayor, opioides, fragilidad, efectos adversos.

5.7.- Abstract

Objective: Determine the difference in prevalence of adverse effects from opioids in frail older adults compared to robust older adults. **Material and method:** This has a cross-sectional analytical study design, due to its observational characteristics, retrolective characteristics, where older adults (men and women over 60 years old) beneficiaries of the Mexican Social Security Institute who are consuming opioids at Regional General Hospital #1 of the state of Querétaro. The

opioid consumed by the patients and interrogated in a targeted manner to detect adverse effects associated with this group of drugs. The study is divided into 2 groups of patients, frail older adults and robust, which were compared to each other to determine if there are differences in the prevalence of adverse effects in these two groups. **Results:** A total of 177 patients over 65 years of age were included, of which 53.1% were women and 46.9% were men. In the group of frail patients, women represent 54.3% and men 45.7%, robust women 51.8% and men 48.2%. The frequency of adverse effects was measured in frail and robust patients and the prevalence was compared. The adverse effects measured were: constipation, nausea, xerostomia, falls, delirium, hypersomnia, and the use of drugs to alleviate adverse effects due to opioids was included. Of these adverse effects, those that presented statistical significance were constipation, xerostomia and hypersomnia. Likewise, the risk of polypharmacy was documented due to the use of drugs used to alleviate adverse effects, with predominance in patients with frailty. **Conclusions:** The majority of adverse effects caused by opioids in older adults do not present much difference with the prevalence of adverse effects reported in younger adults, however in older adults with frailty it was documented that constipation, xerostomia and Hypersomnia occurred with a higher prevalence compared to robust older adults, in addition to greater consumption of drugs to alleviate the adverse effects associated with opioids

Keywords: Chronic pain, older adults, opioids, frailty, adverse effects

Titulo

Diferencia en la prevalencia de efectos adversos por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos

6.- Marco teórico.

6.1. Antecedentes.

El dolor en el adulto mayor tiene una prevalencia elevada reportándose en múltiples bibliografías de 25-76% de personas que viven en la comunidad y 85% al 93% de los pacientes que viven en residencias.¹ Sin embargo a pesar de lo común que es el dolor crónico en la población geriátrica, es necesaria una adecuada evaluación, ya que los efectos adversos de los opioides en adultos mayores son muy preocupantes si no se usan correctamente, debido a las alteraciones en la farmacocinética de los medicamentos que ocurren con el envejecimiento fisiológico normal, además el manejo del dolor crónico se complica aún más por las múltiples comorbilidades, el fenotipo de fragilidad y el uso de otros medicamentos que aumentan el riesgo de posibles interacciones y efectos adversos.¹

Desafortunadamente, el tratamiento del dolor crónico no siempre se dirige correctamente sea por subutilización por opiofobia (principalmente por la tolerancia, dependencia física, y los efectos adversos), mala evaluación del dolor, miedo a la polifarmacia, todo esto conduce a una calidad de vida reducida, con aislamiento social, depresión, trastornos del sueño, deterioro cognitivo, discapacidad y desnutrición.

A pesar de la múltiple problemática para tratar dolor en adultos mayores los estudios son escasos ya que la mayoría de los ensayos clínicos excluyen a los pacientes frágiles y / o incluyen mínimamente a personas mayores.²

Sin embargo el empleo adecuado puede superar estas barreras con el uso de opioides, como las evaluaciones regulares del dolor, educación médica para superar la opiofobia, prescripción racional, utilización de opioides menos convencionales y otras vías de administración no orales, evitar opioides inapropiados o no necesarios, rotación de opioides y la educación sobre el manejo o la prevención de los efectos adversos y los efectos de los factores psicológicos en la experiencia del dolor. Este enfoque más racional y basado en el conocimiento del empleo de opioides en el tratamiento del dolor crónico en población avanzada debería de corregir los problemas actuales en este grupo de edad.³

Basado en lo anterior la American Geriatric Society sugiere el uso de opioides en personas mayores, con dolor crónico (mayor a 3 meses) persistente moderado a severo o con deterioro de funcionalidad y disminución de calidad de vida por el dolor. Así mismo sugiere evitar al uso de fármacos tipo AINE y siempre se recomienda comenzar con paracetamol y agregar opioides cuando sea necesario para controlar el dolor de forma gradual.³

6.2. Epidemiología

Los estudios de prevalencia muestran que del 25% al 76% de las personas mayores que viven en la comunidad y del 85% al 93% de los que viven en residencias sufren dolor persistente.⁴

En varios estudios, la incidencia de reacciones adversas debido a uso de opioides varía del 6% al 30%, y la mayoría de ellas son prevenibles. Sin embargo la mayoría de estos estudios excluyen pacientes geriátricos y se cuenta con aun menos datos en pacientes con fragilidad.⁵

Se reporta una mayor prevalencia de dolor crónico y fragilidad con la edad avanzada, además al tratarse de un síntoma subjetivo, es difícil de manejar de manera efectiva en este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada también tienen más probabilidades de tener múltiples patologías crónicas de salud, disminución de la función y fragilidad.⁵

La Sociedad Americana de Geriatría (AGS, por sus siglas en inglés) reporta que hasta un 80% de aquellos en el ámbito de cuidados crónicos cursa con algún tipo de dolor significativo y que hasta un 25% no recibe tratamiento, sea farmacológico o no farmacológico.^{5,6,7}

6.3. Cambios farmacodinámicos y farmacocinéticas del envejecimiento

La prescripción de medicamentos para el dolor dentro de la población de edad avanzada requiere la habilidad de un médico con mucho conocimiento para navegar a través de las numerosas variables (por ejemplo, cambios fisiológicos, afecciones comórbidas, medicamentos múltiples) que hacen que los pacientes de más edad sean una población heterogénea y compleja para tratar.^{5,6}

La disminución de la función de órganos, particularmente el riñón e hígado, que son críticas en la eliminación de sustancias ingeridas, dicta las propiedades farmacocinéticas de muchos medicamentos. La absorción puede alterarse debido a la disminución del flujo sanguíneo gastrointestinal y al aumento del pH gástrico. Con el envejecimiento, hay cambios en la composición corporal: aumento del tejido adiposo, disminución de la masa corporal y disminución del agua corporal, lo que puede influir en la distribución del fármaco.⁶

La disminución del flujo sanguíneo hepático puede disminuir el metabolismo de las drogas. El primer paso de los opiáceos del metabolismo puede reducirse en la edad avanzada.⁶

Además, la disminución de la tasa de filtración glomerular puede conducir a la acumulación de metabolitos de los opioides y a más efectos adversos. Para aquellos opioides con un aclaramiento renal primario, como la morfina, el tapentadol y la hidromorfona, la disminución de la TFG podría provocar más efectos secundarios.^{6,7}

Las condiciones geriátricas comunes, como la desnutrición, el bajo peso y la sarcopenia, pueden reducir la concentración de albúmina sérica, aumentando así la fracción libre de opioides que están unidos a proteínas; provoca posibles efectos secundarios crecientes.

Debido a múltiples comorbilidades que pueden presentar adultos de mayor edad, se encuentran con riesgo elevado de presentar polifarmacia, a su vez incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas de forma exponencial de acuerdo a la cantidad de fármacos que consumen.⁷

6.4. Factores de riesgo para presentar efectos adversos por opioides en adultos mayores.

No han sido bien definidos los factores de riesgo, sin embargo se ha establecido que el uso a corto plazo de dosis bajas representará un menor riesgo de reacciones adversas por opioides para los adultos mayores, mientras que el uso concomitante de análogos de GABA, opioides fuertes y terapia con opioides dobles puede aumentar el riesgo de reacciones adversas por opioides.

Una mejor comprensión de los factores de riesgo asociados a las reacciones adversas por opioides puede proporcionar un manejo de dolor más seguro y efectivo.^{7,8}

Al iniciar la terapia en un paciente sin tratamiento previo con opioides, evite usar opioides de acción prolongada (metadona, levorfanol, parche de fentanilo u opioides administrados por formas de dosificación de liberación prolongada). En todas las situaciones, los analgésicos no opioides (es decir, el paracetamol) deben continuarse para facilitar la dosificación "ahorradora de opioides".^{7,8,9}

El paracetamol es un analgésico simple y seguro recomendado como fármaco de elección para el tratamiento del dolor leve a moderado y en combinación con analgésicos opioides en el dolor más intenso.⁸

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, que son tratamientos de segunda línea para el dolor, han demostrado ser mortales en adultos mayores, causando insuficiencia renal, hemorragia gastrointestinal y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares con su uso a largo plazo.⁹

6.5. Fragilidad

La fragilidad es un síndrome médico con múltiples causas y contribuyentes, que se caracteriza por una fuerza y resistencia disminuida, y una función fisiológica reducida, lo que lleva a una mayor vulnerabilidad a los resultados adversos para la salud, como el deterioro funcional y la mortalidad temprana.⁹

Las personas mayores frágiles se caracterizan por tener una alta susceptibilidad a la enfermedad, una disminución inminente de la función física y un alto riesgo de muerte.

Causa vulnerabilidad a resultados adversos para la salud, como deterioro funcional, caídas, fracturas, aislamiento social, hospitalización, etc. Esta vulnerabilidad se define como fragilidad.^{9,10,11}

Fragilidad se diagnostica ante la presencia de tres de estos cinco factores: (a) pérdida de peso, (b) fatiga extrema, (c) debilidad en el agarre de la mano, (d) velocidad lenta para caminar y (e) baja actividad física en adultos mayores.¹⁰

El tratamiento del dolor en adultos frágiles generalmente se caracteriza por estar subtratados, esto asociado a muchas consecuencias incluyendo alteraciones en la función física, caídas, aislamiento social, depresión, ansiedad, interrupción del sueño y apetito, y uso de recursos médicos.^{11,12,13}

Para implementar un régimen adecuado de tratamiento, se debe monitorizar cuidadosamente al titular la dosis con eficacia y seguridad al titular.

Las pautas de tratamiento actuales recomiendan casi ubicuamente un enfoque de "comenzar bajo y avanzar lentamente" para la dosificación de analgésicos en pacientes mayores, particularmente en el tratamiento de pacientes mayores frágiles, con el fin de minimizar efectos adversos.^{12,13}

Las guías recomiendan para adultos mayores y pacientes frágiles evitar AINEs por el riesgo de efectos a nivel gástrico, cardiaco y renal. Dichas guías recomiendan uso de dosis bajas de opioides es considerada más adecuada para agregar a la terapia con paracetamol más que los AINEs, si el paracetamol solo no controla el dolor.¹³

Hay falta de evidencia rigurosa para el tratamiento usado y la información del perfil efectos adversos para los opioides en adultos mayores y en pacientes frágiles.¹³

6.6. Efectos adversos de opioides.

6.6.1. Estreñimiento y náuseas:

El estreñimiento es un efecto adverso frecuente de la terapia crónica con opiáceos que los médicos y los pacientes reconocen ampliamente como una consecuencia no deseada del uso de opioides. La frecuencia de presentación va del 30-40%. ¹³

La fisiopatología de este proceso resulta de la estimulación de los receptores opioides κ y μ en el tracto gastrointestinal. ¹³

El estreñimiento debido al uso de opioides sigue siendo refractario al tratamiento con blandadores de heces y laxantes. El estreñimiento puede ser tan grave que algunos pacientes reducen la dosis de sus medicamentos o suspenden el uso de opiáceos por completo. En sus casos más severos, se ha demostrado que el uso de opiáceos aumenta el riesgo de obstrucción intestinal, lo que puede resultar en hospitalización o muerte. ¹³

Los casos refractarios pueden manejarse con antagonista opioide periférico, es decir, metilnaltrexona. ¹³

El estreñimiento es la razón más común para las náuseas, las cuales se presentan en 25% de los usuarios de opioides, por lo que su manejo será esencial para el control de las náuseas. Hay varios otros objetivos antieméticos: (a) bloqueo de la zona de activación del quimiorreceptor, administrado mediante droperidol, proclorperazina y antagonismo de la serotonina con ondansetrón; (b) mejora de la motilidad gástrica usando agentes procinéticos, tales como metoclopramida; y (c) reducción de la sensibilidad vestibular mediante el uso de antihistamínicos y anticolinérgicos. ¹³

6.6.2. Caídas y fracturas

La terapia con opioides es su asociación con un mayor riesgo de fracturas. Si bien el mecanismo principal de este mayor riesgo es poco conocido, la teoría predominante es que el uso de opiáceos conduce a un mayor riesgo de caídas a través de sus efectos en el sistema nervioso central, como mareos y disminución del estado de alerta, lo que compromete la coordinación y puede ser responsable de las lesiones asociadas a caídas, especialmente en pacientes con déficit visual y perdida del equilibrio. ^{13,14}

La caída que se asocia a fractura de cadera y pelvis se presenta hasta 1-2% al año de los usuarios de opioides.

Las dosis más altas de opioides corresponden a un mayor riesgo de caídas y fractura entre los pacientes. Este mayor riesgo es presentado principalmente en las primeras 2 semanas de tratamiento. ¹⁴

Pacientes que han sufrido tal evento, tienen mayor riesgo de requerir institucionalización y también han disminuido los años de vida ajustados por la calidad de vida.

La identificación de pacientes con alto riesgo de caídas y fracturas es esencial. Se puede hacer un ajuste ergonómico en el estilo de vida del paciente para evitar caídas o un mal resultado de las caídas. Los ejemplos de ajustes incluyen la eliminación de obstáculos de los pasajes, el acolchado más suave a lo largo de los pasajes y el uso de ayuda para caminar.¹⁴

6.6.3. Neuro-toxicidad (Sedación, mareo, depresión respiratoria, delirium, deterioro cognitivo leve, síntomas depresivos o ansiedad)

La neuro-toxicidad por opioides es un problema importante, especialmente entre los adultos mayores. Los mareos y la sedación (15%) también son efectos del sistema nervioso central que pueden conducir a consecuencias no deseadas entre quienes reciben terapia con opioides a largo plazo, como caídas, fracturas (1-2% al año) y depresión respiratoria (menor 1%).^{14, 15} Otras alteraciones neurológicas asociadas a uso de opioides son delirium el cual se presenta en 15%, deterioro cognitivo leve, síntomas depresivos o ansiedad en 30%, los cuales están bien establecidos.^{14,15}

6.6.4 Delirium

En adultos mayores, los opioides están asociados con un mayor riesgo de delirium; en el caso de la terapia con opioides, se debe moderar la precaución con la observación de que el dolor intenso no tratado puede en sí mismo causar delirium, lo cual sugiere que el dolor severo no tratado es un gran factor de riesgo para delirium, más que el uso de opioides por sí mismo.^{14,15}

Las personas que viven con demencia y deterioro cognitivo tienen un alivio del dolor subóptimo que en parte puede estar relacionado con la farmacodinamia alterada de los analgésicos y los desafíos en la evaluación sistemática de la intensidad del dolor en este grupo de pacientes. Una herramienta validada con la que contamos para valorar el dolor entre usuarios de opioides con demencia es la escala PAINAD (Pain Assessment In Advanced Dementia).¹⁵

Aunque los pacientes mayores se encuentran entre los mayores usuarios de medicamentos analgésicos, existe evidencia clínica relativamente limitada para informar el uso seguro y efectivo de estos medicamentos en la población mayor, especialmente aquellos que son frágiles o tienen problemas cognitivos, en parte porque estos pacientes están sistemáticamente excluidos de ensayos clínicos.^{15,16}

6.6.5. Efectos adversos en el sistema respiratorio

Se ha demostrado que el uso crónico de opiáceos se asocia con múltiples características de la respiración con trastornos del sueño, incluida la apnea central del sueño (25%), la cual aumenta con el uso crónico de opioides y es dependiente de la dosis.^{15,16}

Hasta el 10% de los pacientes en terapia crónica con opiáceos experimentan algún grado de hipoxemia (saturación de oxihemoglobina de menos del 90%).

Depresión respiratoria es raro con el tratamiento a largo plazo (menos de 1%) y ocurre con cambios de dosis, errores o mal uso. La depresión respiratoria no ocurre si se usan dosis bajas de fármaco y una titulación lenta durante el inicio del tratamiento.¹⁶

6.7. Polifarmacia

Las personas mayores a menudo toman múltiples medicamentos (es decir, polifarmacia), lo que aumenta su riesgo de eventos adversos derivados de las interacciones farmacológicas que involucran opioides.^{16,17}

La polifarmacia no está bien definida, usualmente se considera cuando se usan más de 5 medicamentos y una definición alternativa para la polifarmacia es el uso de más medicamentos de los que son necesarios. Para esta definición, los medicamentos que no están indicados, no son efectivos o constituyen una duplicación terapéutica se considerarían polifarmacia.¹⁷

Aunque el dolor crónico es frecuente en los adultos mayores, el tratamiento adecuado es un desafío para esta población debido a la alta tasa de polifarmacia y el potencial de eventos adversos.^{17,18}

Los adultos mayores son más sensibles a los resultados negativos (p. Ej., Deterioro cognitivo, caídas) de los opioides, en parte debido a las disminuciones relacionadas con la edad en la función hepática y renal, y la polifarmacia.^{17,18,19}

El riesgo de reacciones adversas a los medicamentos aumenta con la cantidad de medicamentos utilizados.^{17,18,19}

El uso indebido de opioides se presenta en pacientes con antecedente de alcoholismo y otros problemas de salud mental.^{19,20} Para valorar el uso indebido de opioides se han desarrollado herramientas para evaluar el riesgo de presentar un trastorno por consumo de opioides, una herramienta validada es la escala de Opioid Risk Tool, la cual se usa comúnmente en la práctica clínica.^{20,21}

Los médicos deben estar atentos a las solicitudes tempranas de reabastecimientos, extravío de recetas y aumentos en las dosis médicas, ya que todos estos comportamientos pueden ser indicativos de abuso.^{20,21}

De acuerdo con la revisión de la evidencia clínica, se encontró que el riesgo de sobredosis relacionada con los opioides depende de la dosis, con dosis más altas de opioides asociadas con un mayor riesgo de sobredosis y al uso concomitante de benzodiacepinas.^{20,21,22}

Con respecto a las poblaciones con mayor riesgo de daño, el riesgo es mayor para los pacientes con apnea del sueño u otras causas de trastornos respiratorios del

sueño, pacientes con insuficiencia renal o hepática, adultos mayores, mujeres embarazadas, pacientes con depresión u otras afecciones de salud mental, y pacientes con alcoholismo u otros trastornos por uso de sustancias.^{20,21,22}

6.8. Estrategias para reducir impacto de efectos secundarios.

La Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) para el manejo de los efectos secundarios de los opioides incluyen lo siguiente: reducción de la dosis, manejo sintomático de los efectos adversos usando medicamentos dirigidos a los síntomas, rotación de opioides y cambio de la vía de administración.^{21,22,23}

6.8.1 Reducción de dosis

Algunos efectos secundarios inducidos por opioides, como la somnolencia y el delirium, dependen de la dosis y pueden minimizarse y, en ocasiones, eliminarse reduciendo la cantidad de medicación administrada.^{22,23,24}

Los opioides solubles en lípidos, como el fentanilo, pueden tardar más en eliminarse del cuerpo. También hay cambios relacionados con la edad en la absorción y función gastrointestinales que pueden conducir a tiempos de tránsito gastrointestinal más lentos y la posibilidad de un aumento de los problemas de dismotilidad relacionados con los opioides.^{22,23,24}

Las autoridades recomiendan un enfoque de "comenzar con poco e ir despacio" al iniciar un ensayo de un opioide en un adulto mayor, sin embargo, incluso a dosis bajas, pueden producirse efectos secundarios molestos.^{22,23,24}

Tras la selección de la medicación, se debe comenzar con la dosis efectiva más baja, seguida de una titulación gradual y lenta de la dosis (comenzar bajo e ir lento). Los pacientes deben ser reevaluados con frecuencia con cada cambio en la dosis, para controlar su eficacia y sus efectos secundarios.^{22,23,24}

La titulación de la dosis debe realizarse aumentando cada dosis en un 30% –50% de la dosis diaria total actual en un intervalo mínimo de cada 24 horas hasta la estabilización a la dosis de analgesia efectiva.^{22,23,24}

Si se producen efectos secundarios (p. Ej., Xerostomía, sedación, náuseas) o si afectan negativamente la adherencia a la medicación y conducen a un control deficiente del dolor, disminuya la dosis de la medicación en un 25% a 50% y observe la mejora de los efectos secundarios en un curso de al menos 24 a 48 horas.^{22,23,24}

El estreñimiento, que es el efecto secundario más común asociado con los opioides, no parece estar relacionado con la dosis, por lo tanto no se recomienda la reducción de la dosis para tratar principalmente el estreñimiento.^{22,23,24}

La reducción de la dosis también es apropiada cuando el dolor se maneja relativamente bien con la dosis actual y cuando el paciente está dispuesto a

cambiar algo de alivio del dolor por una reducción de los molestos efectos secundarios de los opioides. El objetivo es lograr un nivel adecuado de analgesia, mientras que los efectos secundarios son inexistentes o al menos tolerables.^{22,23,24}

6.8.2. Rotación de opioides

La rotación de opioides, también conocida como *cambio de opioides*, implica sustituir un tipo de opioide por otro y a menudo se emplea para mejorar la analgesia o reducir los efectos adversos.^{23,24,25}

La elección de otro opioide requiere una evaluación exhaustiva del paciente, incluida la respuesta previa a los opioides, las condiciones comórbidas (con un enfoque particular en la presencia de insuficiencia hepática o renal) y la revisión de sus medicamentos actuales.^{23,24,25}

Los estudios prospectivos y retrospectivos han mostrado resultados positivos en la mejora analgésica y reducciones en los efectos adversos con la rotación de opioides.^{23,24,25}

Debido a que hay poca evidencia que sugiera que un opioide tiene un perfil superior de efectos secundarios sobre otro, seleccionar qué opioide cambiar es en gran medida un proceso empírico.^{23,24,25}

Un paciente que ha experimentado efectos adversos con varios opioides dentro de una clase de opioides dada (p. Ej., Morfina, oxicodona e hidromorfona, que son todos fenantrenos) podría beneficiarse de un ensayo con un opioide de una clase de opioide diferente (p. Ej., Fentanilo, que es una fenilpiperidina).^{23,24,25}

Una vez que se elige un opioide alternativo, se debe calcular una dosis equianalgésica utilizando las tablas de conversión de opioides existentes. La dosis del nuevo medicamento generalmente se reduce en un 25% a 50% para tener en cuenta la variabilidad individual y la tolerancia incompleta al nuevo medicamento.^{23,24,25}

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca después de realizar el cambio, ya que la dosis de la nueva dosis de opioide probablemente deba ajustarse hacia arriba o hacia abajo dependiendo de su efecto analgésico y de si el efecto secundario engorroso que condujo al cambio ha mejorado o posiblemente resuelto. Una dosis de *rescate*, también conocida como *dosis innovadora*, también debe calcularse para ayudar a aliviar el dolor que "rompe" una dosis dada de analgésico. Para prescribir una dosis de rescate, calcule el 10% de la dosis diaria total de opioides proporcionada como una formulación de liberación inmediata.^{23,24,25}

6.8.3. Cambiar ruta de administración

Los opioides se pueden administrar a través de múltiples rutas. Las rutas orales y transdérmicas se usan comúnmente para tratar el dolor crónico en el ámbito ambulatorio. La ruta oral generalmente se usa primero porque es fácil de administrar, no invasiva y porque los opioides orales son generalmente más baratos que los opioides administrados por otras rutas, como la ruta transdérmica. ^{23,24,25}

La administración transdérmica de fentanilo se considera cuando los pacientes tienen dificultad para tragar o dificultad para absorber opioides orales a través del sistema gastrointestinal. Un cambio a fentanilo transdérmico puede ser apropiado para pacientes mayores que desarrollan problemas renales dado que el medicamento se metaboliza y elimina principalmente a través del hígado, además de un menor riesgo de estreñimiento. ^{23,24,25}

La administración parenteral a menudo se usa para tratar el dolor intenso que requiere un alivio rápido en el entorno hospitalario y se puede usar para tratar a pacientes con dolor persistente que requieren altas dosis de opioides. ^{23,24,25}

6.8.4. Manejo de efectos adversos

Este enfoque implica tratar los efectos secundarios inducidos por los opioides con un medicamento que se dirige a un síntoma específico. El tratamiento concomitante con otro medicamento actúa como un "puente" para mejorar el molesto efecto secundario. Una vez que se desarrolla la tolerancia al efecto secundario, se suspende el medicamento utilizado para tratar el efecto secundario. ^{23,24,25}

Es importante recordar que no se desarrolla tolerancia al estreñimiento; por lo tanto, se requiere un tratamiento a largo plazo para reducir la aparición de este efecto secundario y sus complicaciones asociadas, que pueden incluir el estreñimiento y la impactación fecal. ^{23,24,25}

El tratamiento puede incluir terapias no farmacológicas, como una dieta alta en fibra, mayor ingesta de líquidos y mayor actividad física. El tratamiento farmacológico incluye blandadores de heces diarios además del uso regular de laxantes estimulantes. La base del tratamiento del estreñimiento inducido por opioides es el uso de laxantes para mantener las deposiciones regulares. ^{23,24,25}

Para el estreñimiento severo inducido por opioides, está disponible la metilnaltrexona, un antagonista del receptor mu-opioide dirigido al tracto gastrointestinal. Este medicamento se usa con más frecuencia en el entorno hospitalario o de cuidados paliativos en lugar del entorno de atención ambulatoria porque su uso está limitado por el costo y la administración subcutánea y debe evitarse en pacientes con obstrucción intestinal. ^{23,24,25}

En un estudio reciente, las náuseas fueron el efecto secundario que los pacientes tratados con opioides más querían evitar y aceptarían un mayor nivel de dolor para hacerlo. Los mecanismos que subyacen a las náuseas inducidas por opioides incluyen la disminución de la motilidad gastrointestinal, la estimulación de la zona de activación de los quimiorreceptores, así como el aumento de la sensibilidad vestibular, si los síntomas afectan significativamente al adulto mayor, se deben iniciar antieméticos y en casos seleccionados antipsicóticos a dosis bajas. ^{23,24,25}

El manejo adecuado del dolor es un factor clave para mantener a los adultos mayores viviendo independientemente, y los opioides son los mejores analgésicos para tratar el dolor moderado a intenso cuando los tratamientos no opioides y no farmacológicos han fallado. ^{23,24,25}

Con más comorbilidades viene más dolor y eso conduce a problemas de la marcha, desacondicionamiento, caídas, interferencia con la cognición, y eventualmente discapacidad permanente. ^{23,24,25}

Un metaanálisis del uso de opioides en adultos mayores ha demostrado una reducción dolor estadísticamente significativo, reducción de la discapacidad física y una mejoría en el sueño, que sugiere que los opioides podrían ser la mejor opción para controlar el dolor más que leve en los adultos mayores. ^{23,24,25}

7. Justificación

7.1. Originalidad

En la actualidad las pautas existentes para manejar el dolor persistente en adultos mayores recomiendan que la terapia con opioides puede ser segura y efectiva en pacientes con dolor moderado a severo con las precauciones apropiadas. A pesar de estas recomendaciones hoy en día en la práctica clínica, los antiinflamatorios no esteroideos continúan siendo uno de los analgésicos más comúnmente recetados y consumidos de forma indiscriminada por los adultos mayores. Aunque los pacientes geriátricos se encuentran entre los mayores usuarios de medicamentos analgésicos, no se recomienda de forma general el uso prolongado de medicamentos analgésicos no esteroideos, por la alta incidencia de toxicidad gastrointestinal y renal.

Es bien sabido que la población con mayor prevalencia de dolor crónico son los adultos mayores, por tal motivo son los pacientes que más usan opioides de forma crónica. A pesar de lo mencionado, actualmente existen múltiples estudios acerca de los efectos adversos de los opioides, sin embargo la mayoría de estos estudios están enfocados en pacientes adultos jóvenes, por lo que casi la totalidad de los estudios existentes excluyen sistemáticamente adultos mayores, es por eso que los datos con los que contamos en esta población son muy limitados. Así mismo, se encuentra aún más limitada la información en adultos mayores que se encuentran en el subgrupo del fenotipo de fragilidad.

Ya que no se cuenta con información suficiente en estos grupos de población hemos decidido realizar este estudio incluyendo pacientes adultos mayores fit o robustos y adultos mayores con fenotipo de fragilidad que se encuentren usando fármacos tipo opioides, para determinar la prevalencia de los efectos adversos en específicamente en esta población.

7.2. Relevancia

Existe evidencia clínica relativamente limitada para informar el uso seguro y efectivo de medicamentos tipo opioides en la población mayor, especialmente aquellos que son pacientes frágiles o tienen problemas cognitivos, en parte porque estos pacientes están sistemáticamente excluidos de ensayos clínicos. Con la falta de evidencia científica específica para la edad, a menudo es común extrapolar los datos de estudios en adultos jóvenes para la toma de decisiones clínicas en adultos mayores.

Además es bien sabido que el excesivo uso de fármacos tipo AINE en esta población es en gran parte por la opiofobia, misma que favorece el incremento de incidencia de uso de fármacos tipo AINE y por consecuencia de sus efectos adversos, los cuales llegan a ser fatales en los adultos mayores. Para disminuir la opiofobia en el personal médico es necesario conocer las pautas y estrategias que recomiendan las guías para uso de opioides de forma crónica en el adulto mayor, además de saber reconocer de manera oportuna los efectos adversos de estos fármacos. Si se logra transmitir el uso apropiado y las estrategias de uso de opioides podremos realizar un impacto en la vida de los adultos mayores, dicho impacto se verá reflejado en disminución de la incidencia de efectos adversos de los analgésicos no esteroideos (hemorragia gastrointestinal, lesión renal y descompensación cardiaca) y una importante mejoría de dolor con la consecuente mejora en la calidad de vida e incluso en funcionalidad, siempre y cuando se administren estos fármacos con la seguridad de que conocemos los efectos adversos y que se seguirán las estrategias para disminuir, evitar y tratar estos efectos adversos

7.3. Trascendencia

Se pretende establecer la prevalencia de los efectos adversos de los opioides en adultos mayores frágiles y robustos, todo esto con el fin de mejorar el uso de este tipo de fármacos, estableciendo rangos de seguridad en la población geriátrica (robusta y frágil), equilibrando las dosis administradas, evitando dosis subóptimas o excesivas, estableciendo estrategias para disminuir la incidencia de efectos adversos y la opio-fobia, y así mejorar de forma indirecta la funcionalidad y calidad de vida en general de este grupo de pacientes.

7.4. Factibilidad

Esto se realizó ya que se cuenta con equipo de geriatría capacitado tanto para determinar la población que se encuentra con o sin fragilidad, así como determinar los efectos adversos causados por los opioides. Además contamos con clínica del dolor, donde se cuenta con un amplio número de pacientes mayores usuarios de opioides. Y es bastante común encontrar en la práctica geriátrica a adultos mayores que consumen opioides.

8. Planteamiento del problema

Es bien sabido que los pacientes de población geriátrica de 65 años y más, es una población vulnerable en cuanto a la frecuencia con que se presentan efectos adversos de diversos fármacos. Un subgrupo poblacional son aquellos con síndrome de fragilidad, una entidad de gran importancia entre adultos mayores ya que consta de mayor vulnerabilidad por disminución asociada de la reserva fisiológica y de la función de múltiples órganos y sistemas, de forma que se compromete la capacidad de lidiar con factores estresantes diarios o agudos, así mismo con mayor riesgo de efectos adversos ante cualquier fármaco.

Un grupo de fármacos que cobra especial importancia por el riesgo de efectos adversos en esta población es el uso de medicamentos opioides. Dichos efectos adversos se asocian a descontinuación de fármacos, empeoramiento de calidad de vida (por efectos adversos), así como incremento de sintomatología y comorbilidades, o incluso se asocia a uso de dosis subóptimas por temor de presenciar los efectos adversos de este grupo de fármacos.

Con la falta de evidencia científica específica para la edad, a menudo es común extrapolar los datos de estudios en adultos jóvenes para la toma de decisiones clínicas en adultos mayores. Por tanto no se ha documentado de forma extensa en la bibliografía de manera específica, el uso de opioides con los efectos adversos asociados en la población geriátrica y mucho menos se ha documentado en pacientes con síndrome de fragilidad, ya que en la mayoría de los estudios este tipo de pacientes son excluidos en dichos estudios.

Por lo tanto el establecer la frecuencia con que se presentan dichos efectos adversos en nuestra población, nos ayudara a determinar la tolerancia a estos fármacos, a usar de una mejor manera a los medicamentos opioides, valorando siempre el riesgo beneficio y la individualización de los pacientes en los que se administraran, así mismo nos ayudara a entender las dosis con las cuales nos encontramos en un margen de seguridad y así mejorar el control de dolor e incluso la calidad de vida, lo que resulta en mejoría del estado funcional en este grupo de pacientes.

8.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la diferencia de prevalencia de efectos adversos por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos?

9.- Objetivo general

Determinar la diferencia de prevalencia de efectos adversos por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos.

9.1. Objetivos específicos.

Determinar la diferencia de prevalencia de estreñimiento como efecto adverso por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos.

Determinar la diferencia de prevalencia de náusea como efecto adverso por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos.

Determinar la diferencia de prevalencia de xerostomía como efecto adverso por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos.

Determinar la diferencia de prevalencia de Delirium como efecto adverso por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos.

Determinar la diferencia de prevalencia de hipersomnia como efecto adverso por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos.

Determinar la diferencia de prevalencia de caídas como efecto adverso por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos.

10.- Hipótesis

10.1 Hipótesis de trabajo.

Los adultos mayores con fragilidad presentan mayor prevalencia de efectos secundarios de los opioides en comparación con los adultos mayores robustos.

10.2 Hipótesis estadísticas

Hipótesis para comprobación primer objetivo específico.

Ho

La prevalencia de estreñimiento en pacientes frágiles es igual o menor de 80% en comparación con una prevalencia igual o menor de 40% en pacientes robustos.

Ha

La prevalencia de estreñimiento en pacientes frágiles es mayor del 80% en comparación con una prevalencia mayor de 40% en pacientes robustos.

Hipótesis para comprobación segundo objetivo específico.

Ho

La prevalencia de náusea en pacientes frágiles es igual o menor de 50% en comparación con una prevalencia menor o igual de 25% en pacientes robustos.

Ha

La prevalencia de náusea en pacientes frágiles es mayor del 50% en comparación con una prevalencia mayor de 25% en pacientes robustos.

Hipótesis para comprobación tercer objetivo específico.

Ho

La prevalencia de xerostomía en pacientes frágiles es igual o menor de 40% en comparación con una prevalencia menor o igual de 20% en pacientes robustos.

Ha

La prevalencia de xerostomía en pacientes frágiles es mayor del 40% en comparación con una prevalencia mayor de 20% en pacientes robustos.

Hipótesis para comprobación cuarto objetivo específico.

Ho

La prevalencia de caídas en pacientes frágiles es igual o menor de 40% en comparación con una prevalencia menor o igual de 20% en pacientes robustos.

Ha

La prevalencia de caídas en pacientes frágiles es mayor del 40% en comparación con una prevalencia mayor de 20% en pacientes robustos.

Hipótesis para comprobación quinta objetivo específico.

Ho

La prevalencia de delirium en pacientes frágiles es igual o menor de 40% en comparación con una prevalencia menor o igual de 20% en pacientes robustos.

Ha

La prevalencia de delirium en pacientes frágiles es mayor del 40% en comparación con una prevalencia mayor de 20% en pacientes robustos.

Hipótesis para comprobación sexto objetivo específico.

Ho

La prevalencia de hipersomnia en pacientes frágiles es igual o menor de 60% en comparación con una prevalencia menor o igual de 30% en pacientes robustos.

Ha

La prevalencia de hipersomnia en pacientes frágiles es mayor del 60% en comparación con una prevalencia mayor de 30% en pacientes robustos.

11. Material y métodos.

11.1.- Diseño de estudio.

Estudio transversal analítico. Por sus características observacional, retrolectivo.

11.2.- Universo de estudio.

Adultos mayores derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social

11.3. Población de estudio.

Adultos mayores derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que reciben opioides.

11.4. Lugar de estudio

Clínica del dolor, Unidad Médica de Atención Ambulatoria No 254, OOAD, Querétaro. Hospital General Regional #1 IMSS Querétaro, Querétaro.

11.5-Tiempo

Un año

11.6.-Grupos

Grupo de estudio. Adultos mayores que son frágiles y reciben opioides.

Grupo de comparación. Adultos mayores que son robustos y reciben opioides.

11.7.-Criterios de selección

11.7.1 Criterios de Inclusión

- Adultos mayores de 60 años
- Derechohabientes del IMSS, OOAD Querétaro.
- Que acudan a la consulta externa de Medicina Interna o Geriatría del HGR No 1.
- Que acepten participar en el estudio previa firma de consentimiento informado

11.7.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con inmovilidad grave.
- Pacientes en criterios de terminalidad para enfermedades crónicas o cáncer.
- Pacientes que inicien tratamiento con otros psicofármacos al inicio de la terapia con opioides.

11.7.3. Criterios de eliminación

- Pacientes que una vez que han firmado el consentimiento informado desisten de participar en el estudio.

11.8. Calculo de tamaño de muestra

Supuestos para cálculo del tamaño de muestra fue la hipótesis que habla de delirium. Se utilizó la fórmula de porcentajes para dos poblaciones con nivel de confianza de 95% (z alfa=1.64), poder de la prueba de 80% (z beta=0.84), asumiendo que en el grupo de pacientes geriátricos robustos la prevalencia de delirium es 20% (p0=0.20), y que en el grupo de pacientes geriátricos con fragilidad es de 40% (p1=0.4)

Z alfa=1.64

Z beta=0.84

P0= 0.20

Q0= 1-P1= 0.80

P1= 0.40

Q1= 1-P1= 0.60

Fórmula

$$n = \frac{(p_0 * q_0 + p_1 * q_1) (z \text{ alfa} + z \text{ beta})^2}{(p_0 - p_1)^2}$$

$$n = \frac{(0.20 * 0.80 + 0.40 * 0.60) (1.64 + 0.84)^2}{(0.20 - 0.40)^2}$$

n = 62 pacientes por grupo

11.9 Muestreo.

Se utilizó la técnica no aleatoria por casos consecutivos empleando como marco muestral el listado de pacientes atendidos en clínica del dolor, de la UMMA 254, OOAD, Querétaro.

11.10. Variables para describir la población de estudio.

Variables de estudio.

Definición de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información
Edad	Cronología desde el nacimiento hasta la fecha	Años	Cuantitativa discreta	Paciente o familiar
Sexo	Característica biológica del individuo, que determina como hombre o mujer	Hombre/Mujer	Cualitativa nominal	Paciente o familiar
Estado civil	Situación de personas físicas que ocupan dentro de la sociedad, en relación a sus relaciones de familia y que le otorga ciertos derechos, deberes y obligaciones civiles	Casado (a) Soltero (a) Viudo (a) Unión libre (a)	Cualitativa discreta	Paciente o familiar
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a una escuela	Años	Cuantitativa	Paciente o familiar
Comorbilidad	Enfermedades que degradan los órganos de quienes las padecen, se asocian a malos estilos	Diabetes, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, insuficiencia	Cualitativa Nominal -Sí -No	Paciente o familiar

	de vida como el sedentarismo y la mala alimentación, y a la carga genética, así como a la edad	cardiaca, cáncer.		
Funcionalidad	Actividades instrumentadas de la vida diaria	Escala de Lawton y Brody (Capacidad para usar teléfono, Ir de compras, preparación de la comida, cuidar la casa, lavado de ropa, medio de transporte, responsabilidad sobre la medicación, capacidad de utilizar dinero)	Cualitativa ordinal -Normal - Dependencia leve - Dependencia severa	Paciente o familiar
	Actividades básicas de la vida diaria	Escala de Katz (Independencia o dependencia para bañarse, vestirse, uso de WC, movilidad, continencias, alimentarse)	Cualitativa ordinal -Normal - Dependencia leve - Dependencia severa	Paciente o familiar
Tipo de opioide indicado	-Agonistas puros (morfina, fentanilo, oxicodona) -Agonistas parciales (Buprenorfina) -Atípicos (tramadol, tapentadol)	-Morfina -Fentanilo -Oxicodona -Buprenorfina -Tramadol	Cualitativa Nominal -Morfina -Fentanilo -Oxicodona - Buprenorfina -Tramadol	Paciente o familiar

Dosis de opioide indicado	Los miligramos o microgramos usados de los fármacos indicados	Mg. Mcg.	Cuantitativa Nominal	Paciente o familiar
Duración de tratamiento	Tiempo de tratamiento con uso de opioides	Días, meses, años	Cuantitativa Nominal -Mayor de 10 días -Menor de 6 meses	Paciente o familiar
Fragilidad	Mayor vulnerabilidad a eventos adversos ante situaciones estresantes	Criterios Fried -Pérdida de peso (>5% o 5kg en 1 año) -Disminución de fuerza de prensión (<20% del límite normal ajustado por sexo e índice de masa corporal) -Actividad física reducida -Velocidad de caminata disminuida (4.5m en 6 segundos) -Fatiga (autorreferida por el paciente)	Cualitativa ordinal -Robusto -Frágil	Paciente
Efectos adversos	Se considera efecto adverso cuando tenga uno o más de los señalados	-Estreñimiento -Nauseas -Xerostomía -Caídas -Hipersomnia -Delirium -Prescripción de fármacos para control de síntomas	Cualitativa Nominal -Si -No	Paciente o familiar

		secundarios a opiáceos		
Estreñimiento	Menos de 3 evacuaciones a la semana o dificultad para evacuar	Escala de Bristol -Tipo 1 (pedazos duros separados) -Tipo 2 (heces grumosas) -Tipo 3 (Grietas en la superficie) -Tipo 4 (Lisa y suave) -Tipo 5 (Trozos pastosos) -Tipo 6 (Pedazos blandos y esponjosos) -Tipo 7 (Acuosa)	Cualitativa Nominal -Si -No	Paciente o familiar
Nauseas	Malestar estomacal asociado a vomito	Sensación de malestar asociado a vomito referido por el paciente	Cualitativa Nominal -Si -No	Paciente o familiar
Xerostomía	Boca seca	-Grado 1 (Ligera sequedad: Sintomática, saliva espesa sin alteración en la dieta) -Grado 2 (Sequedad moderada: Sintomática con alteración en la dieta) -Grado 3 (Sequedad grave: incapacidad para ingerir)	Cualitativa Nominal -Si -No	Paciente o familiar

Caídas	Perder equilibrio y la posición vertical hasta una superficie	Más de 2 caídas desde inicio de tratamiento o una caída con repercusiones clínicas.	Cualitativa Nominal -Si -No	Paciente o familiar
Hipersomnia	Sensación de sueño excesivo	Escala de somnolencia de Epworth (10 o más puntos indica somnolencia)	Cualitativa Nominal -Si -No	Paciente o familiar
Delirium	Estado confusional agudo	Criterios de CAM -Comienzo agudo y fluctuante -Inatención -Pensamiento desorganizado -Alteraciones en nivel de conciencia	Cualitativa Nominal -Si -No	Paciente o familiar
Prescripción de fármacos para control de síntomas secundarios a opiáceos	Uso de fármacos para manejar efectos adversos secundarios a opioides		Cualitativa Nominal -Si -No	Paciente o familiar

12.- Plan de análisis estadístico

El plan de análisis estadístico incluyó porcentajes, promedios, desviación estándar, prueba de chi cuadrada, razón de momios e intervalos de confianza para razón de momios.

9.16. Procedimiento

Una vez autorizado el protocolo con número de registro del Comité Local de Investigación en Salud, se notificó a los directivos del Hospital General Regional No 1 y UMAA Querétaro. A partir de la consulta y hospitalización se buscaron pacientes mayores de 60 años que acuden a consulta entre Diciembre del 2020 y Marzo 2021. Una vez identificados los pacientes usuarios de opioides se revisaron para clasificarlos como frágiles o robustos e identificar la prevalencia de efectos adversos de los opioides. A partir de estos datos se llenaron la base de datos correspondientes.

13.- Aspectos éticos.

De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente protocolo corresponde a una investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, la recolección de variables llevará a cabo mediante entrevista estructurada con medición de fuerza muscular y velocidad de la marcha, por lo cual, se requiere la firma de un consentimiento informado.

Al llenar la base de datos, se utilizó un número aleatorio compuesto por 4 dígitos que nos permite la identificación de los pacientes, se omitieron en la base de datos información como número de filiación, número de seguro social y fecha de hospitalización.

Los resultados se utilizaron solo con fines de investigación. Al publicarse no se consignaron datos que permiten identificar a los pacientes. Se envió una copia de los resultados al director del Hospital General Regional No 1 para su análisis y consideración de implementación de estrategias a partir de los resultados.

14.- Recursos y financiamiento.

Este protocolo se efectuó con recursos propios de los investigadores. Se acudió a la Unidad Médica de Atención Ambulatoria (UMAA) en la cual hay clínica del dolor donde se atienden pacientes adultos mayores con uso crónico de opioides, además se estima que se llegan a atender 50 pacientes a la semana con las características que solicitamos para este estudio y es una clínica en la cual contamos con acceso, además de pacientes que acuden a consulta de geriatría o que se encuentren hospitalizados en el hospital General Regional #1 IMSS del estado de Querétaro, es por eso que de aquí se recabaron los datos propuestos para este estudio

15.- Análisis de resultados

En este estudio se analizaron un total de 177 pacientes, el total fueron adultos mayores de 65 años, de los cuales la mayoría eran mujeres con un total de 94 pacientes (53.1%) y los hombres fueron 83 pacientes (46.9%).

Dentro de los resultados estadísticos para los cuales está diseñado este proyecto encontramos que en la comparación de edad en pacientes con fragilidad y pacientes robustos, dentro del grupo de fragilidad cuenta con un promedio de edad mayor, lo cual representa a los pacientes frágiles con un promedio de 79.37 años y pacientes robustos con un promedio de 75.55 años. Asociando un mayor riesgo de presentar fragilidad a mayor edad de los pacientes.

En cuanto a sexo, hay mayor número de mujeres en el grupo de fragilidad en comparación con hombres, en este estudio las mujeres representan el 54.3% de pacientes con fragilidad y 51.8% del grupo de pacientes robustos y los hombres representan 45.7% del grupo de los pacientes frágiles y 48.2% del grupo de los pacientes robustos.

En cuanto a funcionalidad utilizamos escalas validadas, para medir las actividades básicas de la vida diaria, para lo cual se utilizó la escala de Barthel, en la cual de acuerdo a nivel de dependencia se clasifica de la siguiente manera:

-Independiente (Barthel de 100 puntos), pacientes que tienen puntaje de 100/100 de Barthel (totalmente independientes), fueron el 25.3% de los cuales el total se integró al grupo de pacientes robustos.

-Dependencia leve (Barthel 65-95/100 puntos) el 59% pertenece al grupo de los pacientes robustos y solo el 3.2% fueron frágiles.

-Dependencia moderada (Barthel 45-60/100 puntos) 12% fueron robustos y 7.4% fueron frágiles.

-Dependencia severa (Barthel 5-40/100) 1.2% fueron robustos y 63.8% fueron frágiles

-Dependencia total (Barthel 0) el 2.4% fueron robustos y el 25.5% fueron frágiles

Pacientes que presentan un nivel mayor de independencia funcional representan en su mayoría a los pacientes robustos, lo cual a mayor independencia funcional se asocia menos con pacientes frágiles, y mayor asociación con pacientes robustos. Un nivel menor de funcionalidad y por ende mayor dependencia funcional se asocia más con pacientes frágiles y menos con pacientes robustos.

Para medir las actividades instrumentadas de la vida diaria, se utilizó la escala funcional de Lawton y Brody, escala validada, en la cual clasificamos de acuerdo a nivel de funcionalidad para actividades instrumentadas de la vida diaria de la siguiente manera:

-Independiente (Lawton 8 en mujeres y 5 para hombres) en el que la p0.000 ya que en este subgrupo 50.6% fueron robustos y solo 1.1% fueron frágiles.

-Dependencia leve (Lawton 6-7 en mujeres y 4 para hombres) 15.7% fueron pacientes robustos y frágiles 1.1%

-Dependencia moderada (Lawton 4-5 para mujeres y 2-3 para hombres) 26.5% fueron robustos y 17% fueron frágiles

-Dependencia severa (Lawton 2-3 para mujeres y 1 para hombres) 6% robustos y 18.1% fueron frágiles

-Dependencia total (Lawton 0-1 para mujeres y 0 para hombres) 1.2% robustos y 62.8% fueron frágiles.

Lo cual nos indicó que también hay una clara asociación entre mayor dependencia funcional en las actividades instrumentales de la vida diaria con el riesgo de presentar fragilidad y viceversa.

En el tiempo de uso de opioides, se clasificaron en menos de un mes, uno a tres meses, tres meses a 6 meses, seis meses a un año, más de un año. P 0.186, lo cual no hubo diferencias estadísticas por tiempo de uso, fueron tiempos de uso similares en todos los grupos. Y esto se decidió ya que se ha observado que entre mayor tiempo de uso se incrementa la tolerancia a los efectos adversos ocasionados por estos fármacos.

Uno de los objetivos iniciales de este estudio es medir la frecuencia de efectos adversos asociados a opioides en adultos mayores y compararlos en pacientes frágiles y robustos, los efectos adversos que se compararon fueron: estreñimiento, náuseas, xerostomía, caídas, hipersomnia y delirium. Además se incluyó un apartado donde se menciona si hubo administración de otros fármacos con el fin de aliviar los efectos adversos ocasionados por los opioides, mismo que puede incrementar el riesgo de polifarmacia.

En cuanto a los medicamentos, se incluyeron para analizar los efectos adversos ya mencionados al tramadol, buprenorfina, tapentadol y morfina.

Siendo el tramadol el que más se usó en pacientes robustos (56.6% vs 22.3%) y la buprenorfina siendo el opioide que más se usó en pacientes frágiles (66% vs 33.7%), ambos con diferencias estadísticas importantes. El tapentadol y la morfina ($p >0.005$) fueron usados de forma similar en ambos grupos (robustos y frágiles), aunque con menor frecuencia de uso comparando con el tramadol y buprenorfina.

Se sabe que los opioides son un grupo heterogéneo de medicamentos, por lo que se subdividieron en dosis diferentes cada fármaco, ya que se recomienda iniciar con dosis bajas de opioides por menor riesgo de efectos adversos, esto porque es bien sabido de acuerdo a bibliografía existente que el uso de mayores dosis de opioides se asocia con mayor frecuencia de efectos adversos. Por tal motivo y para fines

prácticos del estudio y por el tipo de población estudiada (población más vulnerable, con mayor incidencia de efectos adversos), se decidió clasificar por fármaco las siguientes dosis.

Opioides	Dosis total diaria
Tramadol	Menos de 37.5mg
	37.5mg-75mg
	Más de 75mg
Buprenorfina	Menos de 250mcg
	250-600mcg
	Más de 600mcg
Tapentadol	Menos de 100mg
	100-200mg
Morfina	Menos de 10mg
	10-30mg

Cuadro 1. Se muestran las dosis subdivididas que se tomaron en cuenta en este estudio para cada fármaco

Los pacientes frágiles 38.3% se encontraron en situación de hospitalización, robustos 20.5% también fueron pacientes hospitalizados.

En pacientes que padecían algún tipo de cáncer, también se encontró que en su mayoría estos pacientes presentaron con mayor frecuencia fragilidad, los cuales constituyeron el 26.6% de los frágiles vs 5% de robustos que también presentaban algún tipo de cáncer. Asociando mayor riesgo de presentar fragilidad al tener cáncer de cualquier tipo.

La diabetes tipo 2 fue estadísticamente igual en ambos grupos. Sin embargo otras patologías como la enfermedad renal crónica es más prevalente en pacientes frágiles comparado con pacientes robustos. La hipertensión arterial sistémica y la insuficiencia cardiaca se comportaron estadísticamente igual en ambos grupos.

Este estudio se diseñó exclusivamente para medir los efectos adversos en adultos mayores, como se ha mencionado antes esta población por edad, presenta mayor vulnerabilidad ante cualquier enfermedad o incluso el riesgo de presentar más efectos adversos, a pesar de esto se encontró que la tasa de efectos adversos no difiere mucho con las tasas de efectos adversos presentadas en adultos más jóvenes, reportadas en diversas fuentes bibliográficas, siendo en todos los grupos de pacientes, el estreñimiento el de más alta incidencia.

Los pacientes con síndrome de fragilidad presentaron elevación de la incidencia en comparación con pacientes robustos de los siguientes efectos adversos: Estreñimiento, xerostomía e hipersomnia.

-El estreñimiento fue el efecto adverso más común tanto en pacientes frágiles como en robustos, sin embargo en los pacientes frágiles se presentó con una incidencia de 78.7% y en los robustos 55.4%.

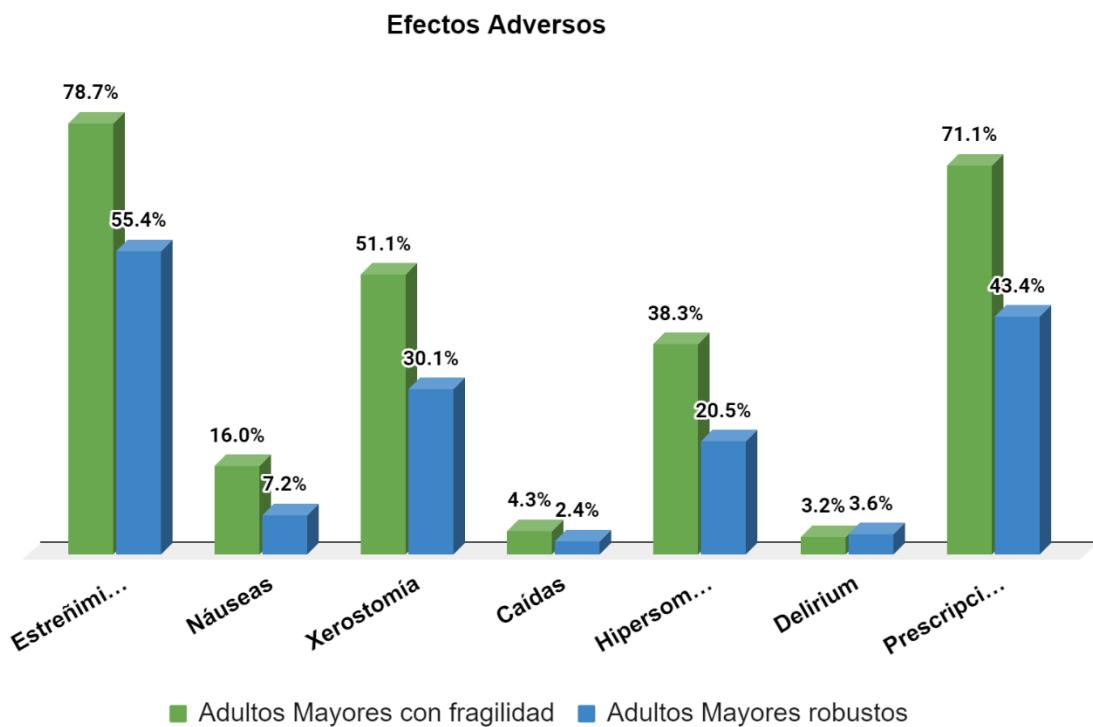
-La xerostomía fue el segundo efecto adverso más común presentado en ambos grupos, siendo más común en pacientes frágiles en comparación con pacientes robustos (51.1%vs 30.1%).

-Hipersomnia se presentó con mayor frecuencia en pacientes frágiles que en pacientes robustos (38.3% vs 20.5%).

-Las náuseas se presentaron sin diferencias estadísticas tanto en frágiles como en pacientes robustos. Sin embargo se observó que este efecto adverso a su vez se presentó con mayor frecuencia cuando se iniciaron opioides a dosis más elevada, y disminuyendo considerablemente en pacientes de ambos grupos a quienes se iniciaron dosis menores, corroborando que la estrategia de iniciar bajo y escalar lento es eficiente para ayudar a aminorar el riesgo de padecer la mayoría de los efectos adversos.

-Las caídas como efecto adverso se presentaron en adultos mayores robustos 2.4% y frágiles de 4.3%, lo cual indica no tener una diferencia significativa en ambos grupos.

-Los efectos adversos severos como delirium, en adultos mayores robustos tuvo una incidencia de 3.6% y en pacientes frágiles alcanzó los 3.2%. Lo cual no es una diferencia importante al momento de comparar ambos grupos de pacientes. Y lo cual corrobora el uso de dosis bajas disminuye considerablemente los efectos adversos.



Grafica 1. Se muestra la comparación en porcentajes de los efectos adversos presentados en este estudio en pacientes frágiles (color verde) y pacientes robustos (color azul).

-La prescripción de otros fármacos para aliviar los efectos adversos fue común en ambos grupos, sin embargo con mayor incidencia se presentó en el grupo de pacientes frágiles 71.1% contra 43.4% en el grupo de robustos, y aunque el estudio no está diseñado para esto, se determinó que los fármacos más usados fueron los ablandadores de heces, ya que el efecto más frecuente fue el estreñimiento. Dicho resultado corrobora que el uso de opioides si se puede relacionar con aumento en la prescripción de fármacos, con mayor incidencia en adultos mayores con fragilidad, lo cual aumenta el riesgo de presentar polifarmacia.

16.- Conclusiones

En los adultos mayores es muy prevalente el dolor no oncológico crónico y sin duda los opioides son los mejores analgésicos que existen para controlar dolor moderado a intenso a largo plazo, a pesar de que los opioides pueden ocasionar múltiples efectos adversos, estos se pueden disminuir de forma importante utilizando varias estrategias que nos brindan la oportunidad de utilizar a los opioides de forma segura, disminuyendo drásticamente los efectos adversos. Las estrategias para disminuir los efectos adversos están basadas en la premisa de empezar bajo y aumentar lento, realizar evaluaciones regulares del dolor, prescripción racional de

medicamentos, usar vías de administración no orales, evitar uso inapropiado o no necesario de opioides, realizar rotación de opioides, educar sobre el manejo o la prevención de los efectos adversos y la educación médica para superar la opiofobia, evitando prescripciones que pueden resultar con mayor riesgo que beneficio, como el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Este enfoque más racional y basado en el conocimiento del empleo de opioides en el tratamiento del dolor crónico en población de edad avanzada debería de corregir los problemas actuales en este grupo de edad y posicionar a los opioides como analgésicos de primera línea en el tratamiento del dolor crónico moderado a severo.

El objetivo primario de este estudio es medir la prevalencia de los diversos efectos adversos de medicamentos tipo opioide en población adulta mayor, tanto para adultos mayores con fragilidad como para pacientes robustos, y comparar los efectos adversos entre estos dos grupos. Ya que como se ha mencionado anteriormente los datos existentes son escasos en este grupo poblacional, además en otros estudios la mayoría de las ocasiones se excluyen de forma sistemática a los adultos mayores, y es sabido que aún más escasa es la información que se tiene en pacientes con fragilidad. Sabiendo que en esta población por edad es más prevalente la presencia de dolor, los opioides son ampliamente usados para control y manejo del dolor crónico tanto oncológico como no oncológico, aunado a que también se encuentran expuestos los adultos mayores a mayor riesgo de presentar efectos adversos por cualquier medicamento. Por lo cual en este estudio, decidimos analizar los efectos adversos específicamente en el adulto mayor e incluimos ambos grupos de pacientes (frágiles y robustos), para comparar la prevalencia entre ambos grupos.

Tener el conocimiento de los efectos adversos asociado con el uso de opioides nos ayuda a disminuir la opiofobia, establecer estrategias para usar de mejor manera este grupo de fármacos y para disminuir la incidencia de efectos adversos, además de disminuir el uso frecuente e irracional de analgésicos no esteroideos (fármacos con alta incidencia de toxicidad gastrointestinal, renal y cardiaca), estos fármacos no están recomendados de primera línea para manejo de dolor crónico, deben de evitarse en este tipo de dolor por la amplia gama de efectos adversos que presentan.

Los principales hallazgos en este estudio al evaluar los efectos adversos secundarios a opioides, encontramos que dentro de la gama de efectos adversos principalmente el estreñimiento, la xerostomía y la hipersomnia fueron los efectos adversos que más prevalencia tenían, se observó que con diferencias estadísticas significativas en adultos mayores con fragilidad se presentaban de forma más frecuente comparando con adultos mayores robustos. A su vez otros efectos adversos más severos como delirium, caídas y náuseas no tuvieron diferencias significativas en los grupos de pacientes que se compararon, sin embargo aunque estos efectos adversos son raros el riesgo de presentarlos continua latente, sobre

todo cuando se inician dosis elevadas de opioides en pacientes que no habían tenido exposición previa a este tipo de fármacos.

En cuanto al riesgo de caídas probablemente en pacientes con fragilidad se presentó sin diferencias por la mayor dependencia funcional y la asociación de un mayor grado de inmovilidad que pacientes con fragilidad pueden llegar a tener, ya que la mayoría de pacientes frágiles presentan en su mayoría síndrome de inmovilidad y dependencia funcional.

La prescripción de otros fármacos para aliviar los efectos adversos fue común en ambos grupos, sin embargo presentó una mayor prevalencia en pacientes con fragilidad, siendo esto consistente con la mayor prevalencia de efectos adversos en pacientes frágiles, asociándose a mayor uso de fármacos para aliviar los efectos adversos ocasionados por los opioides y por ende mayor riesgo de presentar polifarmacia en este grupo poblacional.

Lo anterior responde a nuestra hipótesis principal en la cual planteamos que los adultos mayores con fragilidad presentan mayor prevalencia de efectos secundarios de los opioides en comparación con los adultos mayores robustos, lo cual resultó correcto de acuerdo a los hallazgos encontrados en este estudio, afirmando con base en los resultados obtenidos en este estudio que los efectos adversos como estreñimiento, xerostomía e hipersomnia si son más prevalentes en adultos mayores con fragilidad comparando contra pacientes robustos.

Además de la clara asociación de los pacientes frágiles con dolor y que usan opioides con presentar mayor riesgo de polifarmacia esto por los fármacos prescritos para aliviar síntomas ocasionados por los efectos adversos.

Efectos adversos	Pacientes Robustos	Pacientes frágiles
Estreñimiento	55.4%	78.7%
Xerostomía	30.1	51.1%
Hipersomnia	20.5%	38.3%
Mayor uso de fármacos para aliviar efectos adversos asociados a opioides	43.4%	71.1%

Además aunque el estudio tiene varias limitaciones y no estaba diseñado para lo siguiente:

-Nos encontramos que ha mayor dosis de opioides, mayor riesgo de presentar efectos adversos (principalmente cuando son usados en un paciente por primera vez).

-Efectos adversos como las náuseas, no fueron tan prevalentes debido a que se respetaron las estrategias internacionales para disminuir efectos adversos de opioides, una de las cuales consiste en iniciar dosis bajas de opioide con un incremento de dosis lento y progresivo.

-El delirium de igual manera no presento diferencias estadísticas significativas probablemente por el uso de dosis bajas e incremento escalonado de las mismas. Aun que si presentó un ligero predominio en pacientes frágiles.

En general los opioides son fármacos bien tolerados y se deben de aplicar las estrategias internacionales para disminuir o evitar los múltiples efectos adversos asociados a opioides (iniciar bajo y escalar lento, realizar evaluaciones regulares del dolor, prescripción racional de medicamentos, usar vías de administración no orales, evitar uso inapropiado o no necesario, realizar rotación de opioides, educar sobre el manejo y la prevención de los efectos adversos), disminuye de forma importante la presentación de los diversos efectos adversos que pueden ocurrir por uso indiscriminado de opioides o por dosis elevadas.

Los opioides son fármacos seguros y eficaces para control de dolor de forma crónica por lo que no debemos limitarnos en su uso en la práctica clínica, cuando son realmente necesarios, aun en pacientes geriátricos tanto robustos como con síndrome de fragilidad, y además de presentar menor riesgo de complicaciones severas y mejor control del dolor en comparación con los analgésicos no esteroides (mismos que se asocian a daño renal, hemorragia de tubo digestivo alto, etc.), por lo que debemos continuar la educación médica para combatir la opiofobia y fomentar el uso racional de este grupo de fármacos, los cuales superan con creces el riesgo beneficio, cuando su uso está bien indicado.

Por lo anterior, es imperativo que personal clínico este adecuadamente capacitado para alcanzar un claro entendimiento acerca del uso de opioides, incluyendo mecanismos de acción, dosis adecuadas, efectos adversos y como prevenirlos con las recomendaciones internacionales del uso de opioides. Sabiendo lo anterior, se espera mejorar el manejo del dolor del adulto mayor tanto en robustos como frágiles y por consiguiente esperar la mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

17.- Anexos

Instrumento de recolección de datos



DELEGACIÓN QUERETARO
HOSPITAL GENERAL REGIONAL #1 IMSS
RESIDENCIA DE GERIATRIA

“Diferencia en la prevalencia de efectos adversos por opioides en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores robustos”

Folio: _____

Características Sociodemográficas		Características de Salud			
1. Edad _____ años	2. Sexo (1) Hombre (2) Mujer	3. Estado civil (1) Casado (2) Soltero (3) Viudo (4) Union libre	4. Funcionalidad 1.- Lawton y Brody _____ 2.- Barthel _____	5. Fragilidad (FRIED) (1) Robusto (2) Fragil	Tiempo de uso Meses _____
Tipo de opioide y dosis	Dosis de opioide				
-Tramadol					
-Tapentadol					
-Buprenorfina					
-Fentanil					
-Morfina					

6. Uso de...			
3. Bebidas alcohólicas (actual o pasado)	Sí 1	No 0	
4. Quimioterapia	Sí 1	No 0	
5. Tabaquismo (actual o pasado)	Sí 1	No 0	
5. Uso de fármacos (Metoclopramida, Benzodiacepinas, Barbitúricos, Antipsicóticos, Antidepresivos, Corticoesteroides, Antihistamínicos, y Antiparkinsonianos)	Sí 1	No 0	
Hospitalizado	Sí 1	No 0	
Antecedentes personales patológicos			
11. Cáncer (1)Sí (0) No	8. Diabetes (1)Sí (0) No	ERC (1)Sí (0) No	9. Hipertensión arterial sistémica (1)Sí (0) No
			12. Insuficiencia cardíaca (1)Sí (0) No
Efectos adversos			
Estreñimiento		Sí (1)	No (0)
Nauseas			
Xerostomía			
Caídas			
Hipersomnia			
Delirium			
Prescripción de fármacos para control del síntomas secundarios a opioides			

17.2.- Escalas de funcionalidad

Escala de Barthel

Cuadro 3-4. Escala de actividades instrumentales de la vida diaria de Lawton y Brody

A) Usted puede preparar sus propios alimentos:	
1. Sin ayuda	2
2. Con alguna ayuda	1
3. No puede preparar ningún alimento	0
B) Usted puede hacer quehacer/trabajo o reparaciones a la casa:	
1. Sin ayuda	2
2. Con alguna ayuda	1
3. No puede hacer ningún trabajo de casa	0
C) Usted puede lavar su ropa:	
1. Sin ayuda	2
2. Con alguna ayuda	1
3. No puede lavar nada	0
D) Usted puede tomar sus medicinas:	
1. Sin ayuda	2
2. Con alguna ayuda	1
3. No puede tomar medicinas sin ayuda	0
E) Usted puede ir a lugares distantes (no caminando), usando transportes:	
1. Sin ayuda	2
2. Con alguna ayuda	1
3. No puede transportarse sin ayudas especiales	0
F) Usted puede ir a comprar lo necesario para la casa (mercado, supermercado):	
1. Sin ayuda	2
2. Con alguna ayuda	1
3. No puede ir a comprar en absoluto	0
G) Usted puede manejar su dinero:	
1. Sin ayuda	2
2. Con alguna ayuda	1
3. No puede manejar su dinero	0
H) Usted puede usar el teléfono:	
1. Sin ayuda	2
2. Con alguna ayuda	1
3. No puede usar el teléfono	0

Puntuación final (máximo total de 16)

Algunas preguntas pueden ser específicas para el sexo y deben modificarse por el evaluador. La puntuación máxima (16) debe calcularse en el contexto particular de cada paciente y sobre todo valorarse contra el desempeño previo

Escala de Lawton y Brody

Cuadro 3-3. Índice de Barthel para actividades básicas de la vida diaria

Alimentación	
10	Independiente. Capaz de utilizar cualquier instrumento. Come en un tiempo razonable
5	Ayuda. Necesita ayuda para cortar la carne, el pan, untar mantequilla, pero es capaz de comer solo
0	Dependiente. Depende de otra persona para comer
Baño	
5	Independiente. Se baña completo en ducha o baño. Entra y sale del baño sin ayuda, ni ser supervisado
0	Dependiente. Necesita ayuda o supervisión
Vestido	
10	Independiente. Es capaz de quitarse y ponerse la ropa, amarrarse los zapatos, abotonarse y colocarse otros complementos, sin necesitar ayuda
5	Ayuda. Necesita ayuda, pero al menos realiza la mitad de las tareas en un tiempo razonable sin ayuda
0	Dependiente. Necesita ayuda para la mayoría de las tareas
Aseo personal	
10	Independiente. Se lava cara, manos y dientes. Se afeita y peina
0	Dependiente. Necesita alguna ayuda para alguna de estas actividades
Control de heces	
10	Continente. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita enemas o supositorios, se arregla solo
5	Incontinente ocasional. Episodios ocasionales o necesita ayuda para usar enemas o supositorios
0	Incontinente. Más de un episodio por semana
Control de orina	
10	Continente. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita sonda o colector, atiende sólo a su cuidado
5	Incontinente ocasional. Episodios ocasionales. Necesita ayuda en el uso de sonda o colector
0	Incontinente. Episodios de incontinencia frecuentes más de una vez en 24 h Incapaz de manejarse solo una sonda o colector
Uso de retrete	
10	Independiente. Usa el retrete o taza de baño. Se sienta, se levanta solo o con barras Se limpia y se pone la ropa solo
5	Ayuda. Necesita ayuda para mantener el equilibrio, limpiarse o ponerse y quitarse la ropa
0	Dependiente. Necesita ayuda completa para el uso del retrete o taza de baño
Traslado sillón-cama	
15	Independiente. No necesita ninguna ayuda. Si usa silla de ruedas, lo hace de forma independiente
10	Mínima ayuda. Necesita una mínima ayuda o supervisión
5	Ayuda. Es capaz de sentarse, pero necesita mucha asistencia para el traslado
0	Dependiente. Requiere de dos personas o una grúa de transporte, es incapaz de permanecer sentado
Desplazamiento	
15	Independiente. Puede andar 50 m o su equivalente en casa sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar cualquier ayuda mecánica, excepto un andador. Si utiliza prótesis, puede ponérsela y quitársela solo
10	Ayuda. Puede caminar al menos 50 m, pero necesita ayuda o supervisión por otra persona, o utiliza andador
5	Independiente silla de ruedas. Propulsa su silla de ruedas al menos de 50 m sin ayuda ni supervisión
0	Dependiente. No camina solo o no propulsa su silla solo
Escaleras	
10	Independiente. Sube o baja escaleras sin supervisión, aunque use barandilla o instrumentos de apoyo
5	Ayuda. Necesita ayuda física o supervisión para subir o bajar escaleras
0	Dependiente. Es incapaz de subir o bajar escaleras, requiere de ascensor o de ayuda completa

17.3.- Criterios Fried

<i>Perdida de peso</i>	1.- Pérdida de peso no intencional de 4.54 kg o más en 1 año 2.- Pérdida del 5% del peso en 1 año
<i>Velocidad de la Marcha</i>	Tiempo de Recorrido de 4.57 m: 1.- Hombres (≤ 173 cm = ≥ 7 seg > 173 cm = ≥ 6 seg) 2.- Mujeres (≤ 159 cm = ≥ 7 seg > 159 cm = ≥ 6 seg)
<i>Fuerza</i>	Fuerza de Prensión: Disminución 20% de acuerdo con género e índice de masa corporal
<i>Actividad Física</i>	Consumo de Kcal: 1.- Hombre: < 383 kcal/ Semana 2.- Mujer: < 270 kcal/ Semana
<i>Fatiga</i>	Respuesta positiva del CED-D Depresión: 1.- Sentí que todo lo que hice requirió un gran esfuerzo 2.- No pude continuar

17.4.- Escala de heces de Bristol

ESCALA DE HECES DE BRISTOL		
	TIPO 1	Trozos duros separados, que pasan con dificultad. ESTREÑIMIENTO IMPORTANTE
	TIPO 2	Como una salchicha compuesta de fragmentos. LIGERO ESTREÑIMIENTO
	TIPO 3	Con forma de morcilla con grietas en la superficie. NORMAL
	TIPO 4	Como una salchicha o serpiente, lisa y blanda. NORMAL
	TIPO 5	Trozos de masa pastosa con bordes definidos. FALTA DE FIBRA
	TIPO 6	Fragmentos pastosos, con bordes irregulares. LIGERA DIARREA
	TIPO 7	Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida. DIARREA IMPORTANTE

17.5.-DOWNTOWN, Escala para riesgo de caídas

Tabla 1. Escala de riesgo de caídas de Downtown*

Variable de medición	Respuesta	Valor
Caidas previas	No	0
	Si	1
Medicamentos	Ninguno	0
	Tranquilizantes-sedantes	1
	Hipotensores (no diuréticos)	1
	Anti parkinsonianos	1
	Antidepresivos	1
	Otros medicamentos	1
Déficits sensoriales	Ninguno	0
	Alteraciones visuales	1
	Alteraciones auditivas	1
	Extremidades (ictus)	1
Estado mental	Orientado	0
	Confuso	1
Deambulación	Normal	0
	Segura con ayuda	1
	Insegura con ayuda/sin ayuda	1
	Imposible	1

*Interpretación del puntaje: valor igual o mayor a 3: alto riesgo; valor de 1 a 2: mediano riesgo; valor de 0 a 1: bajo riesgo.

17.6.- Criterios de CAM (Delirium)

Tabla 1. CAM (Confusion Assessment Method)

	Si	No
1. Comienzo agudo y curso fluctuante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha observado un cambio agudo en el estado mental del paciente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si la contestación es No, no seguir el cuestionario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Alteración de la atención	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El paciente se distrae con facilidad o tiene dificultad para seguir una conversación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si la contestación es No, no seguir el cuestionario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pensamiento desorganizado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El paciente manifiesta ideas o conversaciones incoherentes o confunde a las personas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Alteración del nivel de conciencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Está alterado el nivel de conciencia del paciente (vigilante, letárgico, estuporoso)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para el diagnóstico de delirium son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.

18. Cronograma

Actividades	Mes											
	Mes 1-2		Mes 3		Mes 4-5		Mes 6-12					
<i>Búsqueda bibliográfica e inicio de protocolo</i>	■											
<i>Registro Comité Local de Investigación</i>	■	■										
<i>Trabajo de campo</i>				■	■							
<i>Construcción de la base de datos</i>						■	■					
<i>Análisis preliminar de resultados</i>						■	■					
<i>Resultados definitivos</i>								■				
<i>Elaboración de presentación oral</i>									■	■		
<i>Presentación de resultados en Sesión General</i>										■		
<i>Presentación de resultados en Congreso Local.</i>											■	
<i>Presentación de resultados en Congreso Regional</i>												■
<i>Presentación de resultados en Congreso Nacional</i>												■
<i>Presentación de resultados en Congreso Internacional</i>												■
<i>Elaboración de artículo científico</i>												■
<i>Envío de artículo científico</i>												■
<i>Publicación de artículo científico</i>												■
<i>Elaboración de síntesis ejecutiva</i>												■
<i>Presentación de resultados a directivos</i>												■
<i>Trabajo con directivos para aplicación operativa de resultados</i>												■
<i>Aplicación operativa de resultados</i>												■

19.- Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:

**DIFERENCIA EN LA PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS POR OPIOIDES EN
ADULTOS MAYORES FRÁGILES EN COMPARACIÓN CON ADULTOS MAYORES
ROBUSTOS**

Patrocinador externo (si aplica):

N/A

Lugar y fecha:

UMAA//HGR1 IMSS Querétaro

Número de registro institucional:

N/A

Justificación y objetivo del estudio:

El dolor crónico es un problema de gran prevalencia entre los adultos mayores, se utilizan múltiples analgésicos, sin embargo los más usados son los analgésicos no esteroideos, siendo medicamentos inadecuados por su alta toxicidad en múltiples órganos y sistemas; los opioides son medicamentos que controlan de mejor manera el dolor crónico, sin embargo los efectos adversos también son múltiples, estos se pueden disminuir de forma eficaz si se utilizan los opioides con las pautas actuales de inicio a dosis bajas y escalonamiento lento, son los mejores fármacos para control de dolor crónico y sus efectos adversos son múltiples aunque no tan severos como los efectos adversos de los analgésicos no esteroideos y estos mismos pueden disminuir de forma efectiva en los opioides.

Encontrar la prevalencia de efectos adversos en adultos mayores frágiles y robustos, para poder tratar el dolor crónico, sin caer en dolor infra tratado y evitar efectos adversos

Procedimientos:

Se realizará una valoración geriátrica integral, se aplicaran escalas y se buscaran los efectos adversos de forma dirigida

Posibles riesgos y molestias:

Molestias que implican caminar o ponerse de pie

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Si se detecta síndrome de fragilidad se enviará a la consulta externa de geriatría para su manejo integral

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Si no desea participar no se afectan intereses ante el instituto

Participación o retiro:

Datos confidenciales, solo se usaran para fines de investigación

Declaración de consentimiento:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Dr. Pablo de Jesús Durán Barrón

Colaboradores:

Dr. Juan Carlos Márquez Solano

Dr. Paulo Cesar González Santiago

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

20.- Bibliografía:

¹ Guerrero F. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. *World J Clin Cases*, 2017; 5 (3): 73–81. [Citado 01 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352962/>
Doi: 10.12998 / wjcc.v5.i3.73.

² Prostan M, Savic K, Vuckovic S, Branislava M, Dragana S, Nevena D, et al. Pharmacotherapy of pain in the older population: The place of opioids. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 144. [Citado 01 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909762/>
DOI: 10.3389/fnagi.2016.00144

³ Baldini A, Von Korff M, Lin E. A review of potential adverse effects of long-term opioid therapy: A practitioner's guide. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2012; 14 (3). [Citado 01 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466038/>
DOI: 10.4088 / PCC.11m01326

⁴ Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain. *Drugs aging*, 2005; 22 (8): 641-54. [Citado 01 de Octubre 2020].

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16060715/>
DOI: 10.2165 / 00002512-200522080-00002

⁵ Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clin Interv Aging*, 2013; 8: 37–46. [Citado 02 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552607/>
Doi: 10.2147 / CIA.S30165.

⁶ Chau DL, Walker V, Pai L. Opiates and elderly: Use and side effects. *Clin Interv Aging*, 2008; 3(2): 273-78 [Citado 02 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2546472/>

⁷ McLachlan AJ, Bath S, Naganathan V, Hilmer SN, Le Couteur DG, Gibson SJ, et al. Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. *Br J Clin Pharmacol*, 2011; 71 (3): 351–364. [Citado 02 Octubre 2020]

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3045544/>
Doi: 10.1111 / j.1365-2125.2010.03847.x.

⁸ Kim JY, Kim JH, Yee J, Song SJ, Gwak HS. Risk factors of opioid-induced adverse reactions in elderly male outpatients of Korea veterans hospital. *BMC Geriatr*, 2018; 18: 293. [Citado 03 Octubre 2020]

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6264622/>

⁹ Greene J, Gellad WF, Hanlon JT. Managing pain in older adults: the role of opioid analgesics. *Clin Geriatr Med*, 2016; 32 (4): 725–735. [Citado 03 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5139620/>

¹⁰ Gallagher R. New category of opioid-related death. *Can Fam Physician*, 2018; 64(2): 95–96. [Citado 03 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964377/>

¹¹ El colegio de México. Fragilidad del adulto mayor en México: diferencias entre cohortes. 2016. [Acceso 03 Octubre 2020].

Disponible en: <http://abep.org.br/xxencontro/files/paper/545-442.pdf>

¹² Fried LP., Tangen CM., Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001; 56 (3): M146-56. [Citado 05 Octubre 2020].

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156/>

Doi: 10.1093 / gerona / 56.3.m146

¹³ Veal FC, Peterson GM. Pain in the Frail or Elderly Patient: Does Tapentadol Have a Role?. *Drugs Aging*, 2015; 32 (6):419–426. [Citado 05 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025117>

DOI 10.1007/s40266-015-0268-7

¹⁴ Daoust R., Paquet J, Moore L, Émond M, Gosselin S, Lavigne G. Recent opioid use and fall-related injury among older patients with trauma. *CMAJ*, 2018; 190 (16): E500 – E506. [Citado 06 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915247/>

Doi: 10.1503 / cmaj.171286.

¹⁵ Lukas A, Hagg-Grün U, Mayer B, Fischer T, Schuler M. Pain assessment in advanced dementia. Validity of the German PAINAD-a prospective double-blind randomised placebo-controlled trial. *Pain*, 2019;160(3):742-753. [Citado 06 Octubre 2020].

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371557/>
Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001430.

¹⁶ Oh GY, Erin LA, Fardo DW, Freeman PR, Moga DC. Patterns and predictors of chronic opioid use in older adults: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 2019; 14 (1): e0210341. [Citado 06 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329525/>
Doi: 10.1371/journal.pone.0210341

¹⁷ Baruth JM, Gentry MT, Rummans TA, Miller DM, Burton MC. Polypharmacy in older adults: the role of the multidisciplinary team. *Hosp Pract*, 2020; 48 (sup1): 56-62. [Citado 07 Octubre 2020].

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900000/>
DOI: 10.1080/21548331.2019.1706995

¹⁸ Silva-Almodovar A, Nahata MC. Potentially unsafe chronic medication use among older adult chronic opioid users. *Pharmacotherapy*, 2019; 39(2):140–147. [Citado 08 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30636335>
Doi: 10.1002/phar.2218.

¹⁹ Carter MW, Yang BK, Davenport M, Kabel A. Increasing rates of opioid misuse among older adults visiting emergency departments. *Innov Aging*, 2019; 3 (1): igz002. [Citado 08 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6404687/>

²⁰ Ducharme J, Moore S. Opioid use disorder assessment tools and drug screening. *Mo Med*, 2019; 116 (4): 318-324. [Citado 08 Octubre 2020]

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699803/>

²¹ Rogers E, Mehta S, Shengelia R, Carrington-Reid M. Four strategies for managing opioid-induced side effects in older adults. *Clin Geriatr*, 2013; 21 (4): 1-14. [Citado 10 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418642/>

²² Fine PG, Mahajan G, McPherson ML. Long-acting opioids and short-acting opioids: appropriate use in chronic pain management. *Pain Med*, 2009; 10(Suppl 2):S79–S88. [Citado 10 Octubre 2020].

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691687/>

Doi: 10.1111 / j.1526-4637.2009.00666.x.

²³ Marra EM, Mazer-Amirshahi M, Mullins P, Pines JM. Opioid administration and prescribing in older adults in U.S emergency departments (2005-2015). *West J Emerg Med*, 2018; 19 (4): 678–688. [Citado 13 Octubre 2020]

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040900/>.

Doi: 10.5811 / westjem.2018.5.37853.

²⁴ Brooks E, Freter SH, Bowles SK, Amirault D. Multimodal pain management in older elective arthroplasty patients. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2017; 8 (3): 151-154. [Citado 13 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5557197/>

Doi: 10.1177 / 2151458517720297.

²⁵ Meert TF , Vermeirsch HA. A preclinical comparision between different opioids: antinociceptive versus adverse effects. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005; 80 (2): 309-26. [Citado 13 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15680184>

Doi: 10.1016 / j.pbb.2004.12.002

²⁶ Swart LM, Zanden V, Spies PE, Rooij SE, Van Munster BC. The comparative risk of delirium with different opioids: A systematic review. *Drugs aging*, 2017; 34 (6): 437–443. [Citado 14 Octubre 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427092/>

Doi: 10.1007 / s40266-017-0455-9.

