



Reacciones adversas secundarias a opioides parenterales para manejo de dolor agudo en
población anciana: Revisión ampliada de la literatura

Autores:

Gina Vanessa Cueto Butrón

Santiago Pabón Londoño

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Toxicólogo Clínico

Bogotá - Colombia

2021

Reacciones adversas secundarias a opioides parenterales para manejo de dolor agudo en
población anciana: Revisión ampliada de la literatura

Autor

Gina Vanessa Cueto Butrón

Santiago Pabón Londoño

Tutores

Ana María Barragán González

Jaime Fernando La Rota Hernández

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Toxicología Clínica

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad de Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Reacciones adversas secundarias a opioides parenterales para manejo de dolor agudo en población anciana: Revisión ampliada de la literatura

Instituciones participantes: Ninguna

Tipo de investigación: Revisión ampliada de la Literatura

Investigador principal: Gina Vanessa Cueto Butrón, Santiago Pabón Londoño

Investigadores asociados: Ninguno

Asesor clínico o temático: Jaime Fernando La Rota Hernández

Asesor metodológico: Ana María Barragán González

Contenido

1. Resumen ejecutivo	5
2. Antecedentes	5
3. Objetivos	10
4. Criterios de inclusión	11
4.1 <i>Tipo de participantes</i>	11
4.2 <i>Concepto</i>	11
4.3 <i>Contexto</i>	13
5. Tipo de fuentes	15
5.1 <i>Estrategia de búsqueda</i>	15
5.2 <i>Extracción de resultados</i>	18
6. Presentación de resultados	18
7. Discusión	29
8. Conclusiones	32
9. Implicaciones para investigación	33
10. Implicaciones para la práctica	33
11. Conflicto de intereses	33
12. Reconocimientos	12
13. Referencias	34
14. Anexos	44
14.1 <i>Plantilla para la extracción y características de los estudios</i>	44

1. Resumen ejecutivo

Antecedentes: En la literatura es escasa la caracterización de los efectos adversos relacionados con opioides endovenosos para dolor agudo en la población anciana. **Objetivo:** Mapear la evidencia de efectos adversos relacionados con opioides parenterales para dolor agudo en pacientes ancianos. **Metodología:** Revisión ampliada de la literatura. Los componentes de la pregunta de investigación fueron pacientes igual o mayores a 65 años de edad, descripción o análisis de efectos adversos de opioides administrados por vía parenteral. Se tuvieron en cuenta variables relacionadas con el dolor. Se identificaron los desenlaces asociados al efecto adverso, el análisis o no de interacciones farmacológicas y variables sociodemográficas como la raza, el estrato social, el acceso de red de apoyo y el antecedente de uso de opioides. Se realizó la búsqueda en base de datos PUBMED, COCHRANE, EMBASE, Scopus y en literatura gris, sin ninguna restricción de idioma. **Resultados:** Se obtuvieron 35 estudios. El país que más reportó fue Estados Unidos (40%). El opioide más frecuentemente formulado fue fentanilo en el 42% de los estudios (n=15). El efecto adverso más frecuentemente encontrado fueron los relacionados con el tracto gastrointestinal en 37% de los artículos. Las comorbilidades más asociadas fueron de tipo cardiovascular. El 5.71% (n=2) reportó el estrato sociodemográfico de los pacientes. **Conclusión:** Se presentó una descripción de la cantidad, tipos de estudios, desenlaces, tipo de población, alrededor de efectos adversos relacionados con opioides parenterales para dolor agudo en pacientes de 65 años o más.

2. Antecedentes

Los opiáceos son sustancias derivadas del opio, mientras que los opioides son medicamentos que tienen afinidad por los receptores endógenos de opioides lo que les confiere propiedades analgésicas, alcanzando incluso la categoría de analgésicos disponibles más efectivos en el mundo (1). Este grupo de medicamentos son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor agudo y crónico. La prescripción de estos medicamentos ha aumentado en las últimas décadas, estimándose que entre finales de la década de los 90 y finales de la década del 2000 aumentó en 700% en Estados Unidos, así como también incrementó la incidencia de eventos adversos e intoxicaciones (2); Un efecto adverso relacionado a medicamento es definido

como un efecto no deseado, involuntario, no prevenible que se presenta con el uso de determinado medicamento a la dosis recomendada para profilaxis, tratamiento y diagnóstico. No existe una definición cronológica exacta a partir de la cual una persona se considera anciana. La mayoría de países desarrollados han aceptado la edad cronológica de 65 años como referencia para que un adulto sea considerado adulto mayor o anciano (3), para fines de este estudio se definirán ancianos, a todas aquellas personas mayores a 65 años, los cuales a su vez se agrupan en tres subgrupos (de los 65 hasta los 69 años, de los 70 a los 79 y mayores de 80 años). Esta población cursa con comorbilidades que pueden causar dolor agudo moderado a severo por lo que existe una mayor probabilidad de que se prescriban opioides en este grupo etario, durante la estancia en urgencias y en el piso de hospitalización. Por ejemplo, se estima que el 50% de la población anciana requerirá alguna intervención quirúrgica en algún momento(4). Aún con un uso racionalizado sigue existiendo un problema relacionado con la prescripción de estos medicamentos, debido a que a dosis terapéuticas pueden presentarse reacciones idiosincrásicas y eventos adversos asociados al medicamento (entre el 20-48%) en los paciente tratados con opioides parenterales(5). Se pueden presentar, además, complicaciones hasta en el 30.1% de los casos, las cuales pueden impactar negativamente en la morbimortalidad, calidad de vida y estancia hospitalaria del paciente. El número de adultos mayores se triplicó entre 1950 y 2000, pasando de 205.3 a 606.4 millones. Asimismo, se espera que aumente a 1 348.3 millones en 2030 y a 1 907.3 millones en 2050(6). Con el aumento de la población anciana, también ha aumentado la prescripción de opioides (4), y de igual forma ha aumentado la incidencia de complicaciones derivadas del uso de estos medicamentos(7). Adicionalmente, en los estudios sobre efectividad y seguridad de los medicamentos habitualmente se excluye a la población anciana, por lo tanto, la información que arrojan dichos trabajos no permite ser extrapolada a esta población de manera certera.

En la búsqueda de un abordaje de esta problemática, a nivel mundial se han implementado estrategias que facilitan el uso coherente y controlado de opioides por parte del personal de la salud(8,9). Sin embargo, estas son limitadas debido a la poca información y los pocos estudios en ese grupo poblacional.

3. MARCO CONCEPTUAL

Por diferentes factores intrínsecos y fisiológicos, los ancianos son susceptibles de presentar problemas asociados al uso de opioides cuando se utilizan a dosis terapéutica o en monoterapia debido a que existen muchas variables que pueden afectar la farmacocinética y farmacodinámica en esta población(10). Algunas de estas variables son: el aumento en el porcentaje de grasa, lo que altera el metabolismo de medicamentos liposolubles como la morfina ; la reducción del 30 al 40% en el metabolismo por citocromos, por lo que se estima que los ancianos están en un riesgo 127% mayor de sufrir desenlaces adversos por opioides como la codeína(11); la disminución de la concentración de proteínas séricas y la disminución en la función renal, entre otras.

Existen cambios fisiológicos que conllevan esta etapa y que alteran la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, los cuales han sido descritos con el fin de proveer un manejo óptimo y disminuir la incidencia de efectos adversos(12). El proceso de envejecer, por sí mismo está asociado a varios cambios biológicos que se dividen en dos grupos: los que afectan la farmacocinética y los que afectan la farmacodinamia. En cuanto al primer grupo, este se subdivide según los procesos afectados como son:

1. **Absorción:** Hay una alteración en la absorción y biodisponibilidad de las drogas ingeridas por vía oral ya que se evidencian cambios como son la reducción del flujo intestinal, reducción en la motilidad intestinal y retraso en el vaciamiento gástrico por disminución en el control neural local. Hay evidencia de que hay disminución en la difusión activa de nutrientes como el hierro, calcio y la vitamina B12, lo que probablemente también sea secundario a los cambios anteriormente mencionados(13).

El metabolismo de primer paso, el cual está dado en el intestino por acción del CYP 3A4 y la glicoproteína P, también se encuentra reducido por una disminución en la masa y flujo a nivel hepático(14)resultando en una alteración tanto en la absorción como el metabolismo de los fármacos que luego serán bioactivados o bioinactivados.

En cuanto a los medicamentos que ingresan por otras vías como la intramuscular o subcutánea se observa una reducción en la perfusión tisular lo que conlleva a una disminución en su absorción. Las drogas inhaladas se ven afectadas por reducción en la compliancia, superficie del área alveolar y la relación ventilación perfusión(15,16).

2. **Distribución:** Se han documentado variaciones en la fracción libre y transporte de medicamentos por alteración en las proteínas plasmáticas como la albúmina (la cual aumenta)

y la alfa glicoproteína ácida (la cual disminuye). El volumen de distribución se ve afectado ya que hay una disminución en la masa muscular, el agua corporal total e incremento de la grasa(17).

3. Metabolismo: Se observa disminución en el metabolismo de fármacos por alteraciones en la actividad de los citocromos secundario al bajo flujo y volumen hepático. Se ha observado que se puede encontrar actividad disminuida en los CYP1A2, 2C19, 2E1 y 2C9; la actividad del CYP3A4 puede estar normal o disminuida y no hay cambios para 2D6(18).

Las concentraciones plasmáticas de un medicamento depende de varias variables, incluyendo su metabolismo. En algunos casos, cuando está incrementado el metabolismo las concentraciones plasmáticas pueden verse disminuidas dando lugar a un fallo terapéutico. En contraste, si el metabolismo disminuye, por ejemplo por inhibición de la enzima encargada de su metabolismo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y darse efectos terapéuticos. Entre el 1997 y 2007 la FDA ha lanzado varias guías en las que se recomiendan diseños de estudio para el análisis de interacciones farmacológicas mediadas por metabolismo y por transportadores incluyendo clasificaciones de inductores e inhibidores metabólicos con el fin de guiar una adecuada prescripción de medicamentos principalmente en pacientes polimedcados.(19)

Algunos de los opiodes parenterales, por ejemplo el fentanilo, son metabolizados por estos citocromos, lo que puede resultar en fallo terapéutico producto de una interacción farmacológica con mayor frecuencia en comparación a un adulto promedio.

4. Excreción: Con el paso del tiempo, luego de los 30 años, se documenta una pérdida en la función renal de 1% por año. Esto significaría una disminución considerable en la tasa de filtración glomerular y por consiguiente, los medicamentos que sean hidrofílicos tardarán en ser excretados.

Correspondiente a los cambios farmacodinámicos, se ha observado que hay alteraciones en el sistema dopaminérgico, glutaminérgico, serotoninérgico, GABAérgico, en los receptores expresados con una regulación hacia la baja (ej. los receptores betaadrenérgicos) y en la barrera hematoencefálica la cual va aumentando su permeabilidad lo cual permitirá paso de fármacos que normalmente no pasarían(20).

Todo lo anterior deja en evidencia que los ancianos son uno de los grupos poblacionales más susceptibles de presentar efectos adversos relacionados con opioides, incluso si son formulados a dosis terapéuticas. La presentación de estos efectos varía dependiendo de si existe o no comorbilidades como enfermedad renal crónica, lesión hepática, el sexo y la edad, por lo que sería de importancia definir si la población general de ancianos es dividida en subgrupos etéreos, que permitan identificar tendencias o patrones de susceptibilidad.

La consecuencia de los efectos adversos se relaciona con prolongación de la estancia hospitalaria, alteración funcional, disminución en la calidad de vida, descompensación de comorbilidades y mortalidad, encontrándose en la literatura múltiples estudios que recolectan datos estadísticos sobre las reacciones adversas secundarias a opioides y complicaciones más frecuentemente asociadas(10,21,22). La más frecuente de estas es el estreñimiento, el cual se estima que sucede en el 40-86% de la población tratada con opioides para el dolor relacionado o no con cáncer. En ancianos mayores de 70 años la frecuencia es del 66% siendo incluso mayor que en los que tienen menor edad, en los cuales se presenta en un 57%. Adicionalmente se observa que ocurre en el 63% de las mujeres en comparación con hombres, en los cuales la ocurrencia es de hasta el 54%(23). También se ha demostrado impacto en el curso de la enfermedad incluso pudiendo comprometer la vida del paciente(24). Dentro de las complicaciones que generan mayor preocupación se encuentran el desarrollo de dependencia o abuso principalmente relacionada con el uso crónico. Se estima que el 16% de los pacientes que usan opioides para manejo del dolor crónico, pueden presentar dependencia con su uso, sin embargo es posible que el uso para dolor agudo también genere dependencia, teniendo en cuenta otros factores de riesgo, a los cuales están expuestos la población anciana, como el aislamiento y otras condiciones sociales como compartir píldoras en hogares geriátricos o recibir medicamentos de familiares, vecinos o amigos que pueden llevar a uso crónico(25).

Por todo lo anteriormente mencionado, se puede notar que la información y los criterios incluidos son muy heterogéneos y que no es claro el tipo de información que se encuentra en la literatura acerca de como se realizan estudios de efectos adversos de los opioides en la población anciana. El objetivo de esta revisión ampliada es presentar un mapa sistemático de como se está realizando la investigación en esta temática e identificar vacíos en el conocimiento, que puedan ser cubiertos en futuras metodologías. Adicionalmente describir

la prevalencia de presentación de reacciones adversas por opioides utilizados por vía parenteral para el manejo de dolor agudo, en población anciana a nivel mundial, con la finalidad de integrar toda la información disponible hasta fecha y poder generar recomendaciones con respecto a un mejor diseño de estudio en la investigación, del uso y prescripción adecuada de este grupo de medicamentos en ancianos.

La generación de la pregunta de investigación estuvo de acuerdo al manual metodológico del JBI en donde la estructura de la pregunta de investigación responde a la mnemotecnía PCC(26): P: Población: Población anciana, C: Concepto: Efectos secundarios a la administración de opioides parenterales para el manejo de dolor agudo y C: Contexto: Diferencias de variables de tipo sociodemográfico, acceso a servicios de salud, manejo de la enfermedad, subdivisión de la población de estudio, comorbilidades, autoformulación, sistema de notificación y reporte de efectos adversos, presencia de historia clínica centralizada y estrategias de seguimiento ambulatorio.

4. Objetivos

Objetivo general

1. Mapear la evidencia alrededor de efectos adversos relacionados con opioides parenterales para dolor agudo en la población anciana

Objetivos específicos

1. Describir las características de la población anciana.
2. Describir las diferencias que puedan identificarse en relación a variables de contexto.
3. Describir la frecuencia de presentación de los efectos secundarios a la administración de opioides parenterales para el manejo del dolor agudo.

5. Metodos

Nuestro protocolo fue realizado usando el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocols Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)(27). El protocolo final será registrado con la Open Science Framework

6. Criterios de inclusión

6.1 Tipo de participantes

Para ser incluidas en la revisión los artículos deben describir efectos adversos relacionados con la terapia de opioides parentales, prescrita para el manejo del dolor agudo sin importar el tipo de dolor. Adicionalmente deben ser estudios en humanos que por lo menos incluyan en su análisis separado, un grupo de pacientes por encima de los 65 años de edad, de acuerdo a la definición propuesta por la OMS(3). Serán incluidos aquellos que estén publicados a la fecha de la realización de la búsqueda, independientemente el año de publicación.

6.2 Concepto

En años recientes se ha visto que los investigadores alrededor del mundo, han realizado algunos estudios enfocados en la incidencia de reacciones adversas realizados en población general adulta y principalmente en manejo de dolor crónico oncológico(28–30). Dentro de las reacciones adversas más comúnmente encontradas están: tolerancia, dependencia, efectos inmunosupresores, alteraciones hormonales, hiperalgesia, sedación, trastornos del sueño, alteraciones psicomotoras, estreñimiento (40-95%), retención urinaria (3.18%), alteraciones cardiovasculares (3.65%), delirium, depresión respiratoria, trastornos dermatológicos entre otros(31). Los artículos que serán seleccionados, son aquellos que incluyan la descripción o análisis de efectos adversos de opioides administrados por vía parenteral, ya sean incluidos dentro un solo grupo farmacológicos o sean analizados individualmente, lo que permite diferenciar efectos de clase y efectos individuales.

Adicionalmente al tipo de opioide, se incluirá dentro del análisis las indicaciones, la posología y la duración total del tratamiento. Un estudio nacional identificó que dentro su población, la indicación más frecuente es la patología quirúrgica no oncológica con 73% y la oncológica con 8,4%. Dentro de los opioides formulados con mayor frecuencia se encontró el tramadol con el 93% y de todas las prescripciones, las especialidades que más los formulan son Cirugía General (27,4%), Hematología (20,4 %) y Ortopedia (20,4%)(32–36). A nivel global las prácticas de prescripción de opioides cambian, por varios factores incluyendo la

disponibilidad de presentaciones, principios activos y formas farmacéuticas existentes en los diferentes territorios del mundo.

Serán tenidos en cuentas aquellos artículos que reporten efectos adversos relacionados con administración, efectos adversos de aparición temprana y tardía durante el tratamiento. Será considerado como efecto adverso la dependencia a opioides según la definición del DSM V(37).

La hiperalgesia por opioides es un efecto adverso que es reportado con alta frecuencia(31). Esta se define como un estado de sensibilización de los nociceptores causado por exposición a opioides. Clínicamente se evidencia como una respuesta paradójica en la que los pacientes tratados con opioides puede volverse más sensibles a un estímulo doloroso.(38)(39).

El fallo terapéutico se considera como efecto adverso, en el caso de la neurobiología del dolor el efecto nocebo puede contribuir a un fallo en el manejo del dolor. La hiperalgesia nocebo se define como la expectativa del paciente de persistencia del dolor o empeoramiento del mismo ante la administración de opioides exógenos. Es importante describir si este efecto está siendo tenido en cuenta dentro del análisis de fallo terapéutico a opioides, por lo que incluiremos este efecto por aparte en nuestro análisis. (40)

El número de medicamentos y la polifarmacia es un problema que cada vez toma más relevancia en este grupo poblacional. El uso concomitante con otros medicamentos puede potenciar el efecto del opioide mediante la inhibición de su metabolismo o favorecer el fallo terapéutico cuando este es inducido. Ambas situaciones aumentan el riesgo de presentación de efectos adversos. Adicionalmente, algunos opioides como tramadol, meperidina, metadona y fentanilo pueden relacionarse con el desarrollo de síndrome serotoninérgico, por su efecto en la inhibición de la recaptación de serotonina, el cual aumentando la disponibilidad de este neurotransmisor(41).

Finalmente, incluiremos la forma de reporte y del diagnóstico del efecto adverso, diferenciando entre si se utilizaron variables clínicas o paraclínicas en su detección.

6.3 Contexto

Existen numerosas variables que influyen en la presentación del dolor y por tanto en la presencia de efectos adversos, dependiendo del contexto en el cual se encuentra la población de estudio. La edad es un factor relevante ya que los ancianos tienen una mayor prevalencia de dolor con una relación compleja entre la presentación, la edad avanzada y las comorbilidades (16,18). De la totalidad de efectos adversos relacionados con opioides, el 7.9% se observa en adultos de 60 a 69 años, el 2.37% en ancianos de 70 a 79 años y 0.65% en mayores de 80 años(5), razón por la cual es importante determinar si se analiza el grupo poblacional dividiéndolos en subgrupos etarios. Se ha observado un incremento directamente proporcional entre la edad y las comorbilidades. De hecho, la presencia de enfermedades relacionadas con la edad como el deterioro cognitivo y la demencia puede hacer que el diagnóstico y el manejo sea más difícil(42), sin mencionar que objetivizar la severidad del dolor es más desafiante, ya que se tiende a subestimar o los pacientes se rehúsan a manifestarlo(42). Las comorbilidades psiquiátricas, incluyendo ansiedad y el miedo al dolor están relacionadas con el desarrollo de dolor, tanto crónico como agudo, así como con un peor pronóstico, lo que lo convierte en un dolor de difícil manejo y por ende requerirá mayor formulación de opioides(43).

Por otra parte, la presencia de comorbilidades implica que el manejo clínico esté limitado por la aplicabilidad de guías derivadas del manejo específico de la comorbilidad en cuestión, lo que condiciona los medicamentos disponibles para un control óptimo del dolor(44).

Existen variables relacionadas con el dolor que aumentan el riesgo de presentar efectos adversos, ya sea de manera directa o indirecta. Entre más sitios dolorosos haya o su duración sea más prolongada, hay mayor probabilidad de que se vuelva crónico y que por ende sea más difícil de manejar, que aumente el requerimiento de opioides y por consiguiente la aparición de efectos adversos(45).

El género es una variable a tener en cuenta ya que se han encontrado datos que sugieren que las mujeres ancianas tienen a reportar niveles más intensos de dolor y lo relacionan más con discapacidad que los hombres. Lo que sugiere que las mujeres sean más susceptibles de ser

prescritas con opioides(46). Otras variables sociodemográficas, como la raza, también influyen en la presentación de efectos adversos. Se ha reportado que los afrodescendientes tienden a manifestar más la presencia de dolor en comparación con los caucásicos, y esta diferencia se observa más en los países tercermundistas y en vía de desarrollo(47,48).

El contexto sociodemográfico del país en el que se realiza el estudio influye en la existencia de programas de monitoreo de prescripción que hagan vigilancia de los patrones adecuados de formulación de opiodes. Adicionalmente, la población con bajo nivel educativo, que reside en barrios con mayores problemas de inequidad y con bajos ingresos económicos ,son más propensos a presentar dolor y ser formulados con opioides(49). De igual manera, los pacientes que se encuentran en estado de desempleo presentan mayor prevalencia de dolor en comparación con los empleados. Sin embargo, esto a su vez puede deberse a que el dolor le genere discapacidad para trabajar, como en el caso de los trabajos relacionados con manualidades o que involucran el uso de las manos (50).

Se ha observado que existe una interrelacion entre el consumo de alcohol y cigarrillo, y el dolor. Los pacientes con más dolor tienden a fumar más, así como los fumadores tienen más factores de riesgo para sufrir dolor(51). Las personas con dolor tienden a abusar de alcohol buscando los efectos limitados de este como analgésico y a su vez, el consumo concomitante puede aumentar los efectos adversos depresores de los opiodes(52). Teniendo lo anterior en cuenta, es importante describir si el consumo de estas sustancias están siendo tenidos en cuenta. Los trastornos del sueño presentan relación con la presencia de dolor y depresión.

La historia de violencia o abuso es un factor de riesgo para el desarrollo de dependencia. Personas que expresan historia de trauma emocional o físico tienen factores de riesgo para desarrollar dolor en la vida adulta(53). Entre más experiencias traumáticas más severidad en el dolor crónico y agudo subsecuente siendo independiente de la edad a la cual se dio el evento. El estrés temprano puede alterar la función del eje hipotálamo – hipófisis conllevando un mayor riesgo de desarrollar dolor en la vida adulta(53).

Finalmente, describiremos si los estudios incluyen otras variables como la actividad física, el estado nutricional y los trastornos del sueño. Las revisiones sistemáticas muestran que para

quienes son adherentes el ejercicio mejora el dolor, reduce la severidad y los efectos adversos(54). El rol de la nutrición no está del todo dilucidado pero puede contribuir a mejorar las patologías de base que producen el dolor. La obesidad es un factor independiente para desarrollar dolor. Esto hace que haya mayor sobrecarga de articulaciones, menor actividad física y mayor desacondicionamiento físico (127). Hay reportes que muestran que personas que se encuentran con IMC <18.5 y >50 presentan mayores tasas de depresión y de dolor crónico comparadas con peso normal o IMC dentro de los límites de normalidad(55). Los pacientes desnutridos por su parte presentan alteraciones en la actividad de los citocromos y en las proteínas de transporte con lo que pueden tener susceptibilidad a la presencia de efectos adversos.

7. Tipo de fuentes

7.1 Estrategia de búsqueda

Para indentificar documentos potencialmente relevantes las siguientes bases de datos fueron consultadas. PUBMED, EMBASE, COCHRANE y SCOPUS. La búsqueda se realizó con la ayuda de filtros de busqueda predefinidos que se utilizaron en la guía canadiense para prescripción de opides en pacientes con cancer y sin cancer(56), previamente construidos y se redefinieron despues de discutirlos en grupo para incluir así la población requerida. No se tuvo en cuenta un limite de idiomas. Los resultados finales fueron exportados en la herramienta virtual Rayyan, con la cual los duplicados fueron removidos y se procedió a la selección de los artículos de acuerdo a los criterios de inclusión. Para aumentar la consistencia entre los revisores, todos revisaron el mismo numero de publicaciones, se discutieron los resultados, y se modificó la selección y extracción de datos de forma manual, antes de comenzar la evaluación de la revisión. Dos revisores trabajando individualmente evularón el título, los abstract y luego el texto completo, de todas las publicaciones identificadas por la buscada como publicaciones potencialmente relevantes. Se resolvieron los desacuerdos en la selección de estudio y en la extracción de datos mediante la discusión y consenso entre los revisores. A continuación de muestran los filtros de búsqueda utilizados.

Terminos Mesh

Opioid

Opioid-Related Disorders

Analgesics, Opioid

Opioid-Induced Constipation

Medication Errors

Polypharmacy

"Aged, 80 and over"[Mesh]

"Frail Elderly"[Mesh]

"Aged"[Mesh]

"No-Observed-Adverse-Effect Level"[Mesh]

"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]

"Nocebo Effect"[Mesh]

"Long Term Adverse Effects"[Mesh]

"Drug Users"[Mesh]

"Drug Tolerance"[Mesh]

Administration, Intravenous

Infusions, Parenteral

Para PUBMED:

((((((((((("Aged, 80 and over"[Mesh])) OR "Frail Elderly"[Mesh]) OR "Aged"[Mesh]) AND Analgesics, Opioid) AND Infusions, Parenteral) OR Administration, Intravenous) AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh])) OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh]) OR "Drug Tolerance"[Mesh]) OR Polypharmacy) OR Medication Errors) OR Opioid-Induced Constipation AND Acute pain

En esta base de datos se recuperaron 919 artículos.

Para Scopus

Aged, 80 and over OR Frail Elderly OR Aged AND Analgesics, Opioid AND Infusions, Parenteral OR Administration, intravenous AND Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR Long Term Adverse Effects OR Drug Tolerance OR Polypharmacy OR Medication Errors OR Opioid-Induced Constipation AND Acute Pain

En esta base de datos se recuperaron 9 artículos.

Para Ovid - Cochrane

((((((((((("Aged, 80 and over"[Mesh])) OR "Frail Elderly"[Mesh]) OR "Aged"[Mesh]) AND Analgesics, Opioid) AND Infusions, Parenteral) OR Administration, Intravenous) AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh])) OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh]) OR "Drug Tolerance"[Mesh]) OR Polypharmacy) OR Medication Errors) OR Opioid-Induced Constipation AND Acute pain

En esta base de datos se recuperaron 22 artículos.

Para EMBASE

Aged, 80 and over OR Frail Elderly OR Aged AND Analgesics, Opioid AND Infusions, Parenteral OR Administration, intravenous AND Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR Long Term Adverse Effects OR Drug Tolerance OR Polypharmacy OR Medication Errors OR Opioid-Induced Constipation AND Acute Pain

En esta base de datos se recuperaron 115 artículos.

Literatura Gris

Se realizó una búsqueda en distintas fuentes de información como: repositorio de la Universidad del Rosario y Google Scholar, se recuperaron 1.105 artículos.

Tabla 1. Palabras utilizadas en la búsqueda de literatura gris

Texto libre	Senior	Opioids', 'opiates', 'opium	Drug	Related	Side	Effects					
	Old Person	'buprenorphine', 'butorphanol', 'codeine'	and Adverse Reactions								
	Older	'diphenoxylate', 'fentanyl', 'heroin'	Side	Effects	of	Drugs					
	Elder	'levorphanol', 'loperamide' 'methadone'	Drug		Side	Effects					
	Geriatric						Side Effect				
							'meperidine', 'morphine', 'naloxone'	Drug			Reaction
							'nalbuphine', 'nalmefene', 'naltrexone'	Adverse Drug			Reactions
							'oxycodone', 'propoxyphene', 'pentazocine'	Adverse Drug			Event
							'tramadol', 'tapentadol	Adverse	Drug		Events
				Adverse	Drug	Events					
			Drug		Toxicity						
			Drug Toxicities								

Búsqueda manual

La búsqueda manual se realizó mediante la búsqueda apartir de la bibliografía de los artículos encontrados en las diferentes bases de datos consultadas, así como los resultados arrojados en el búsqueda de la literatura gris. Se verificó que no estuviera incluida dentro de la búsqueda previamente realizada. Se identificó mediante el abstract si cumplía los criterios de inclusión la revisión de alcance y se procedió a hacer la revisión completa del artículo.

7.2 Extracción de resultados

Los datos de los estudios que fueron seleccionados, se extrajeron mediante un esquema diseñado por los investigadores en Google Forms. Esta herramienta se diseñó para capturar la información relevante reportada en los estudios. Dos revisores extrajeron de manera independiente los datos de los estudios recogidos y los desacuerdos se resolvieron mediante discusión entre los autores.

8. Presentación de resultados

Se incluyeron 35 artículos en esta revisión. El proceso de selección se esquematiza en el flujograma a continuación y la tabla 2 presenta las referencias de los artículos incluidos. A lo largo del capítulo de resultados se presentará la frecuencia simple y la frecuencia relativa (porcentaje) de ocurrencia de características usando como total al número de artículos incluidos en la revisión.

7.1 Flujograma:

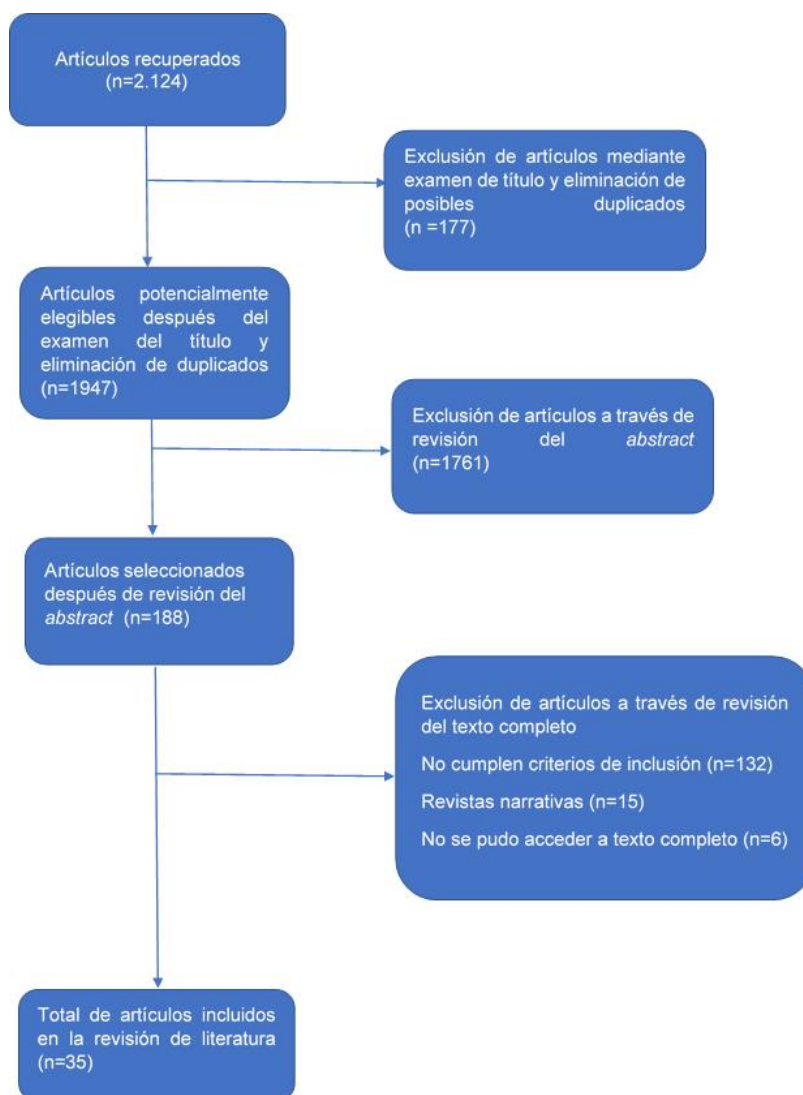


Tabla 2. Referencia de artículos incluidos

Artículos incluidos en la revisión	Referencias
Management of opioid-tolerant patients with acute pain: approaching the challenges	(57)
Inappropriate opioid prescribing practices: a narrative review	(58)
Multimodal analgesia and decreased opioid use in adult trauma patients	(59)
Remifentanil-acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a systematic review	(60)

Artículos incluidos en la revisión	Referencias
Fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia with low dose of ketamine is not inferior to thoracic epidural analgesia for acute post-thoracotomy pain following video-assisted thoracic surgery a randomized controlled	(61)
Prescriptions for opioids and opioid-included polypharmacy: an analysis of the national hospital ambulatory medical care survey	(62)
Medication errors involving intravenous patient-controlled analgesia: results from the 2005–2015 medmarx database	(63)
Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance treatment	(64)
Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in australia	(65)
Opioid analgesic prescribing in australia: a focus on gender and age	(66)
Opioid tolerance--a predictor of increased length of stay and higher readmission rates	(67)
Potentially inappropriate medication related to weakness in older acute medical patients	(68)
High-dose intraoperative remifentanil infusion increases early postoperative analgesic consumption: a prospective, randomized, double-blind controlled study	(69)
Acute opioid tolerance intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement	(70)
Adverse events involving intravenous patient-controlled analgesia	(71)
Evaluation of emergency department management of opioid-tolerant cancer patients with acute pain	(72)
Opiate intoxication caused by epidural infusion of morphine: a case report of a near fatal medication error	(73)
An audit of intrathecal morphine analgesia for non- obstetric postsurgical patients in an adult tertiary hospital	(74)
Comparison of effects of intraoperative and postoperative methadone: acute tolerance to the postoperative dose?	(75)
Use of methadone to reverse opioid escalation in a patient with surgical pain	(76)
Opioid use after laparoscopic hysterectomy: prescriptions, patient use, and a predictive calculator	(77)
An update on oxycodone: lessons for death investigators in australia	(78)
Overuse of opioids for acute migraine in an australian emergency department	(79)
Oxycodone/naloxone preparation can cause acute withdrawal symptoms when misused parenterally or taken orally	(80)
Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of acute opioid-induced constipation: phase 2 study in rehabilitation after orthopedic surgery	(81)

Artículos incluidos en la revisión	Referencias
Patient-controlled analgesia leads to increased hospital length of stay, greater time to oral intake, and higher rates of outpatient opioid usage compared to conventional iv push administration in acute pancreatitis	(82)
Short-term side effects associated with opioids for acute pain	(83)
Acute high dose-fentanyl exposure produces hyperalgesia and tactile allodynia after coronary artery bypass surgery	(84)
Opioid induced bowel dysfunction in acute pain; oral oxycodone versus iv morphine observational study; cost and incidence of side effects	(85)
Safety and tolerability of fentanyl iontophoretic transdermal system: findings from a pooled data analysis of four clinical trials	(86)
A comparison of opioid-related adverse events with fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia in acute postoperative pain	(87)
Role of cyp2d6 polymorphisms in the outcome of postoperative pain treatment	(88)
Intraoperative loading attenuates nausea and vomiting of tramadol patient-controlled analgesia	(89)
Prospective association of serum opioid levels and clinical outcomes in patients with cancer pain treated with intrathecal opioid therapy	(90)
Extended-release dinalbuphine sebacate versus intravenous patient-controlled analgesia with fentanyl for postoperative moderate-to-severe pain: a randomized controlled trial	(91)

7.2 Características de los estudios

Tabla 3. Distribución de los artículos incluidos de acuerdo al diseño epidemiológico

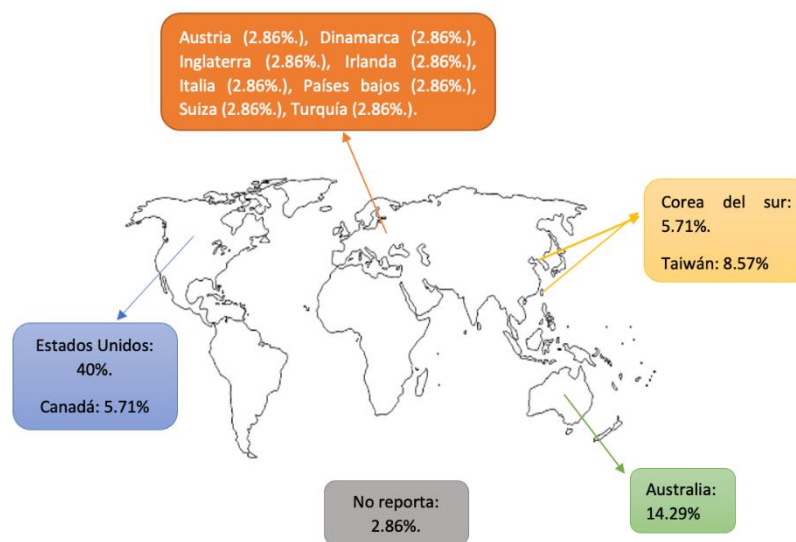
Diseño epidemiológico	Todos los artículos (n=35)	Referencia
Observacionales		
Reporte de casos n(%)	2 (5.71%)	(73,76)
Serie de casos n(%)	1(2.86%)	(80)
Corte transversal n(%)	7(20%)	(62)(66–68,71)(77,90)
Cohorte descriptivo n(%)	7(20%)	(57,58,72,74,78,79,82)
Analíticos		
Cohortes n(%)	3(8.57%)	(65,83,88)
Casos y controles n(%)	2(5.71%)	(59,63)
Revisión Sistemática de la literatura n(%)	3(8.57%)	(60,64,87)

Ensayo Clínico n(%)	10(28.57%)	(58,66,67,72,78,81–83,86,88)
---------------------	------------	------------------------------

La tabla 3 representa la distribución de los artículos incluidos de acuerdo al diseño epidemiológico. La mayoría de los artículos corresponden a ensayos clínicos (28.57%), seguido de corte transversal (20%) y cohorte descriptivo (20%); cohortes (3%), revisión sistemática de la literatura (3%); reporte de casos (2%), casos y controles (2%).

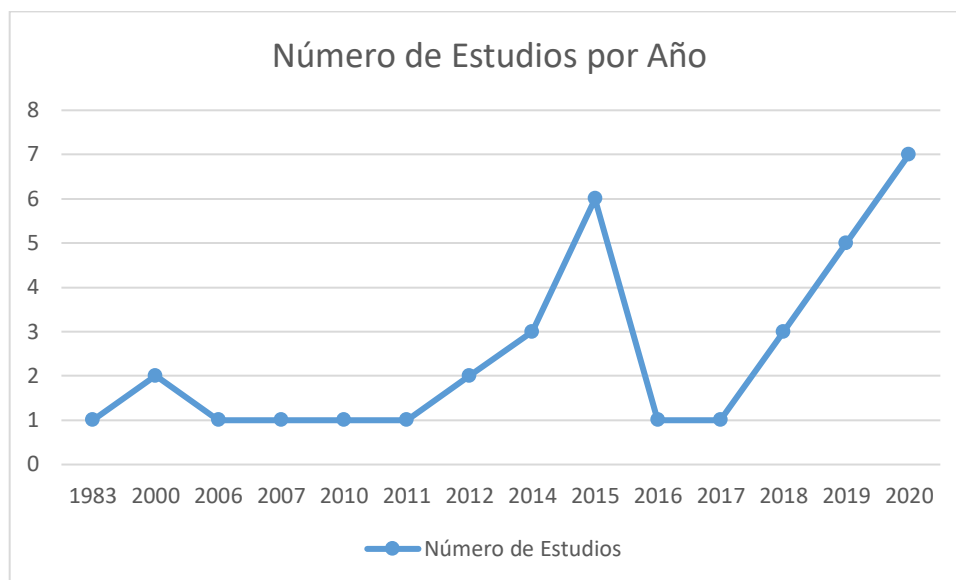
El diagrama 1 presenta la distribución de los artículos de acuerdo al lugar de donde se originaron. La mayoría de publicaciones corresponden a Estados Unidos, seguido de Australia. Australia: (65,66,78–80), Austria: (70), Canadá: (58,83), Corea del sur: (60,69) Dinamarca: (68), Estados unidos: (59,62,81,86,87,90,63,64,67,71,72,74,76,77), Inglaterra: (75) Irlanda: (85). Cerca del 3% de los artículos no reportó de dónde era la población incluida.

Diagrama 1. Distribución geográfica por porcentaje de estudios publicados (elaborado por los autores)



La gráfica 1 representa la distribución de artículos incluidos en la revisión por año de publicación. Se observa el primer estudio en 1983 (n=1), seguido de un ascenso en 2000 (n=2); en 2006 hasta 2011 se observa una meseta con posterior pico en 2015 con un ascenso hasta el año 2020.

Grafica 1. Distribución de artículos incluidos en la revisión por año de publicación



7.3 Características del grupo poblacional

En cuanto a las características del grupo poblacional, encontramos que en el 74.29% (n=26) (59,61,72,74,75,78–84,62,86–91,64–70) se realizó diferenciación entre el género de los participantes. Solamente el 14.29% (n=5) de los artículos realizaron una división entre los grupos etarios en cuanto a edad, los cuales fueron elegidos según criterio de los autores, se puede observar una división heterogénea (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los artículos de acuerdo con grupo etareo incluido

Intervalo de edad escogido	Referencia
60-69, 70-79, 80-89, 90-99 años	(63)
< 75 años y >75 años	(77)
<70 años y > 70 años	(71)
>70 años	(62)
≥65, ≥70 y ≥75	(55)
Total	

Se encontró que el 65.71% de los estudios reportaron la etiología del dolor que indicó la administración del opioide (57,59,76–79,81–84,86,87,60,88–91,61,69–71,73–75). La más frecuente fue dolor postoperatorio en el 73,92% de los casos (57,60,84,86–89,91,61,69–71,75–77,81), el resto siendo por patología abdominal, trauma, dolor somático y migraña. La severidad del dolor se reportó en el 42.86% (n=14) de los estudios (59,60,76,80,81,84,87,89–91,61,62,69,70,72–75) , prescribiéndose a partir de una escala visual análoga de 4 /10 en adelante.

Como variables que se han identificado como factores que influyen en la respuesta a opioides se observa el antecedente de uso de opioides no fue reportado en el 42.85% (n=15) de los estudios (61,62,79,81,86,87,89,63,65–69,71,75). En cambio, el 31.43% (n=11) si hubo antecedente de uso de opioide (57,64,90,72,74,76–78,80,82,83). Solo el 25.71% (n=9) reportó la raza de los participantes (62,69,72,77,79,82,83,88,89,91), siendo la mas frecuente asiatica con (35,29%) (69,72,77,82,89,91), caucásica (29,41%)(69,74,76,79,85) y afrodescendiente e hispánica con el 23,53% y 11,76% respectivamente (69,74,79), sobre el total de razas reportadas en los estudios. El 37.14% (n=13) no reportó si los pacientes tenían comorbilidades (64,66,85–87,89,67,70,71,75,79,80,83,84); siendo las comorbilidades más frecuentes cardiopatía y cáncer, entre el total de comorbilidades reportadas (Tabla 3.). Entre las variables socioeconómicas encontramos que el 5.71% (n=2) (68,77) reportó el estrato sociodemográfico de los pacientes. El 5.71% (n=2) (68,78) reportó si el tipo de población era rural o urbana. El 2.86% (68) reportó el tipo de seguridad social de los participantes y el 8.57% (n=3) (68,75,77) no reportó si los participantes contaban con red de apoyo. Sólo uno de los estudios reportó si el paciente tenía alguna clase de ocupación (68).

Tabla 6. Distribución de comobilidades asociadas en pacientes que recibieron opioides.

Comorbilidades	Número	Referencia
Enfermedades cardiovasculares	7	(61,74,76,82,84,88)
Diabetes y otras enfermedades endocrinas	6	(61,69,82,88)
Enfermedades reumatológicas	5	(77,78,81,90)
Cáncer	5	(61,72,78,90,91)
Otras causas	4	(65,68,73,77)

Comorbilidades	Número	Referencia
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	3	(76,82,84)
Enfermedad renal crónica	2	(68,78)
Hepatopatía Crónica	1	(68)
Total de Comorbilidades reportadas	33	

7.4 Variables relacionadas al contexto

Se representa en un mapa de palabras los opioides más frecuentemente prescritos. Los más frecuentes fueron el fentanilo con un porcentaje de 26.79% (n=15) prescritos (57) (58) (61) (63) (66) (69) (71) (72) (76) (79) (84) (86) (87) (88) (91) y la morfina con 26.79% (n=15) (58) (63) (64) (66) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (79) (85) (86) (87) (90) del total de opioides. Seguido de hidromorfona CON 8.93% (N=5) (57) (63) (71) (72) (76) , tramadol 7.14% (n=4) (61) (66) (88) (89), oxicodona 7.14% (n=4) y remifentanilo (57) (60) (69) (70); buprenorfina 3.57% (N=2) (57) (61), metadona 3.57% (n=2) (75) (76); hidrocodona 1.79% (n=1) (76), oxicodona/naloxona 1.79% (n=1) (60), sulfentanil 1.79% (n=1) (73), dinalbufina 1.79% (n=1) (91), en uno de los estudios se reportó el opioide en términos de equivalentes de morfina (MME). (77)

Figura 2. Representación gráfica de la frecuencia de opioide reportado



El 77.14% (n=27) (59,60,73–80,82,84,61,85–91,63,64,66,69–72) de los estudios reportaron la vía de administración utilizada siendo la más frecuente la vía intravenosa con un 85.19% (n=23) (59,60,75–80,82,84–86,61,87–89,63,64,66,69–72); La segunda vía más usada fue la intrarraquídea con un 11.11% (73,74,90) e intramuscular con un 3.7%(91). En cuanto a la dosis, el 55.7% (n=16) (60,61,81,84,87,89–91,69,70,72–76,80) reporta la dosis utilizada y el intervalo de dosis es reportado en 31.43% (11) (60,61,91,69,70,73–76,87,89). Las dosis y los intervalos de dosis utilizados son muy heterogéneos entre los diferentes estudios, en los cuales son reportados tanto en dosis total como por kilo de peso.

En el 34.29% (n=12) de los estudios hubo prescripción de otros analgésicos no opioides, en el 45.45% (n=15) hubo prescripción de otros medicamentos no analgésicos (Tabla 4 y 5).

Las interacciones farmacológicas fueron analizadas como posible factor contribuyente a la aparición del efecto adverso en el 27.27% (n=9) (59,64,65,68,73,78,80,88,91), siendo identificadas como farmacodinámicas en el 100% de los estudios y farmacocinéticas solo en un estudio (88).

La tabla 6 muestra cuales fueron los analgésicos no opioides más utilizados. Siendo los AINEs los más frecuentes, seguidos de acetaminofen, pregabalina, gabapentina y lidocaína; en menor proporción ketamina y triptanes. La tabla 7 muestra la frecuencia de medicamentos formulados concomitante, no analgésicos. Los más frecuentes fueron las benzodiacepinas,

anestésicos, relajante musculares y antieméticos. Los siguientes en frecuencia fueron los medicamentos para enfermedades cardiovasculares, medicamentos psiquiátricos y otro tipo de medicamentos.

Tabla 6. Distribución de frecuencia de formulación de analgésicos opioides

Analgésico Formulado	Frecuencia	Referencia
AINEs	10	(59,61,64,68,79,84,85,88,90,91)
Acetaminofén	3	(59,79,85)
Pregabalina	2	(57,59)
Gabapentina	2	(57,59)
Lidocaina	2	(57,59)
Keatmina	1	(74)
Triptanes	1	(79)
Número total de anlgésicos no opioides	21	

Tabla 7. Grupo de medicamentos no analgésicos formulados.

Medicamento	Número	Referencia
Benzodiacepinas y otros hipnóticos	8	(57,64,65,68,75,78,79)
Anestésicos y relajantes musculares	6	(69,73,74,79)
Antieméticos	6	(68,70,79,85,88,89)
Medicamentos Cardiovasculares	5	(65,84)
Medicamentos Psiquiátricos	4	(65,68)
Otros	3	(68,88,89)
Antiagregantes y anticoagulantes	2	(68,84)
Total de medicamentos prescritos	34	

7.5 Características del efecto adversos

En el Esquema. 2, se represetan los efectos adversos mas frecuentemente reportados. Los más frecuentes fueron efectos adversos gastrointestinales y depresión respiratoria con

17.81% (n=13) cada uno (58,61,85,89,90,62,68,70,74,81–84) (63,69,87–89,71,73–75,78,82,84,86)

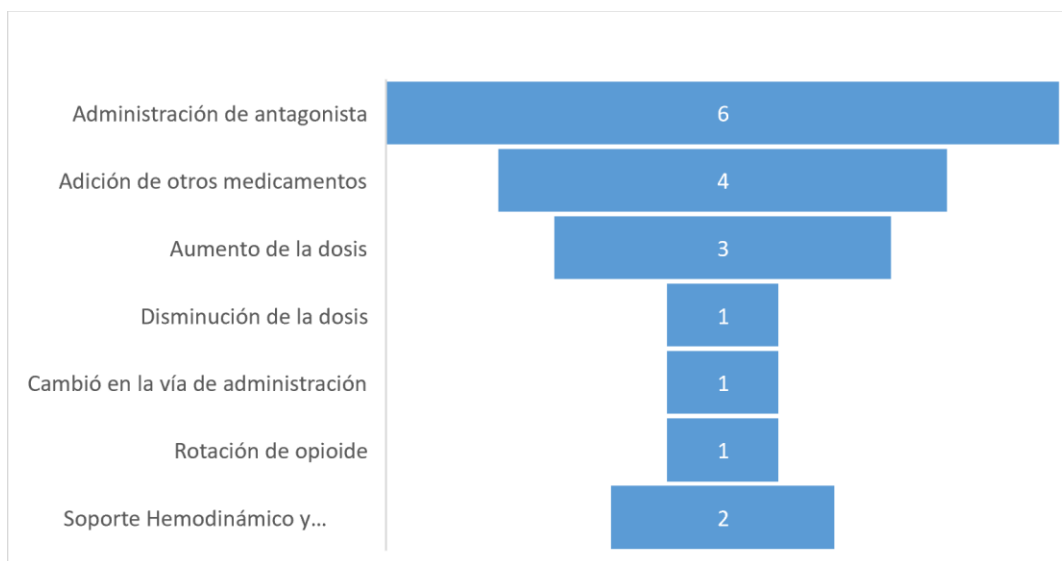
, del total de efectos adversos reportados. Seguidos de tolerancia y alteración del sistema nervioso central (n=12) 16,44% cada uno y respectivamente (69,71,88,91,73–75,82–84,86,87). Prurito 8.22% (n=6) (61,69,74,86,87,89), alteraciones hemodinámicas y hiperalgesia (n=4) 5.48% cada (57,60,64,84). Dependencia 2.74% (n=2) (58,66) y en menor proporción, descrito cada uno con 1.37% (n=1) reportaron alteraciones renales, abstinencia, elevación de transaminasas y prolongación del intervalo QT (76,79,80,91).

Figura 3. Representación gráfica de la distribución de síntomas reportados



El 48,58% de los estudios reportaron si se requirió alguna medida para tratar el efecto adverso (60,61,81,82,84,85,87,89,70–74,77,79,80). En la Gráfica 2, se muestra los tipos de intervenciones realizadas en orden de frecuencia. El mas frecuente fue la administración de antagonista opioide (71,73,74,81,82,89), seguido de adición de otros medicamentos (60,61,79,84); aumento de la dosis (67,70,72); disminución de la dosis (85); cambio en la vía de administración (80); sotación de opioide (77) y soporte hemodinámico y ventilatorio (63,87).

Gráfica 2. Intervención Requerida para tratar el efecto adverso



En cuanto a desenlaces secundarios al efecto adverso: no se reportó si se prolongó estadía, dejó secuela o causó la muerte en el 54.29% (n=19), 57.14% (n=20), 42.86% (n=15), respectivamente. En el 11.43% (n=4) reportaron que si se prolongó la estadía (67,71,73,82), en 3 estudios hubo desenlace fatal (71,74,78)

9. Discusión

Los opiodes son medicamentos frecuentemente asociados a la presencia de efectos adversos, esto se relaciona con su uso como analgésicos en dolor tanto agudo como crónico. En la población anciana, debido a las diferentes comorbilidades y uso de varios tipos de fármacos, se aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas con su administración. Además, hay cambios fisiológicos propios de la edad que alteran la respuesta terapéutica a estos medicamentos(4,12).

Teniendo en cuenta que las consecuencias de los efectos adversos van desde prolongación de la estancia hospitalaria, alteración funcional, disminución en la calidad de vida, y descompensación de comorbilidades hasta aumento de la mortalidad (10,21,22) es necesario

mapear que variables se están teniendo en cuenta a la hora de conducir estudios que involucren el análisis de efectos adversos relacionados con los opioides.

A partir de los resultados obtenidos podemos notar la baja prevalencia que existe de estudios de reacciones adversas secundario al uso de opioides en población anciana en contraste con la cantidad que se encuentra en otros grupos poblacionales (7,9). Se encontró que los continentes que más realizan este tipo de estudios son Norteamérica y Europa, una posible explicación es la reciente preocupación por el abuso de opioides en la población (93). A la fecha de la realización de esta búsqueda no se encontró ningún estudio relevante en Latinoamérica lo que podría representar un inconveniente ya que la variedad de grupos étnicos es muy heterogénea y los estudios de poblaciones nortamericanas pudiesen no ser extrapolables.

Se observa una tendencia al aumento en la realización de estos estudios en los últimos años con un pico máximo en 2015 y 2020, lo que sugiere que el interés en los problemas relacionados con el uso de opioides en este grupo poblacional van en ascenso; posiblemente se deba a que los países que más reportan son los que tienen mayor número de población anciana (20). Son pocos los artículos que subdividen este grupo etario, y cuando lo hacen no lo hacen uniformemente, lo que representa un inconveniente porque no permite comparar tendencias en la incidencia de efectos adversos secundarios al uso de opioides a medida que aumenta la edad. Debería considerarse para futuros estudios la aplicación de una división de subgrupos etarios que pueda ser aplicada de manera homogénea.

En la mayoría de estudios se encontró que la indicación del opioide fue por dolor posoperatorio, debido a la gran cantidad de patologías quirúrgicas que se presentan en los ancianos (4). Sin embargo, la cantidad de evidencia que existe con respecto a otros tipos de dolor es escasa, lo que hace que su uso para patologías no quirúrgicas sea extrapolado de otros grupos poblacionales sin tener en cuenta que hay características farmacodinámicas que pueden favorecer efectos adversos en la población anciana que normalmente no son frecuentes en la población general, debido a cambios en la vida media, blancos farmacológicos diferentes a los receptores opioides y variables metabólicas(13,14,17). De los opioides utilizados el más frecuente fue fentanilo y la morfina, probablemente por su uso

en contexto quirúrgico. Debido a que son opiodes de vida media corta esto hace mucho más importante que se reporten las dosis utilizadas y los intervalos de dosis para poder establecer una relación clara entre la posología y la aparición de efectos adversos. Por ejemplo, un intervalo de dosis muy espaciado explica fallo terapéutico en mal manejo del dolor sin ser a causa de los cambios farmacocinéticos previamente mencionados (94).

Muchas variables que influyen en la respuesta terapéutica, como el antecedente de uso de opioides, la raza, variables socioeconómicas como el estrato, la zona, el tipo de seguridad social y presencia de red de apoyo no están siendo incluidas como factores relevantes en la aparición de problemas relacionados al uso de opioides (49) (50), esto condiciona que los estudios dejen por fuera gran parte de información que podría ser fundamental a la hora de establecer una relación causal entre la administración del medicamento y la aparición del efecto adverso. Por ejemplo, las variables socioeconómicas están asociadas a la dependencia de este grupo de fármacos, la cual está descrita tanto en contexto de patologías agudas como crónicas; y es por esto que los estudios deberían tener un seguimiento más prolongado (95).

Al rededor de la cuarta parte de los estudios tuvieron en cuenta el análisis de interacciones farmacológicas como factor de riesgo para el desarrollo de efectos adversos limitándose al análisis de interacciones farmacodinámicas con diferentes medicamentos prescritos; teniendo en cuenta que los más frecuentes fueron benzodiazepinas y otros hipnóticos la proporción de análisis debería ser mayor, ya que estos medicamentos condicionan una interacción farmacodinámica como depresores del sistema nervioso central (96). Adicionalmente, el reporte de interacciones farmacocinéticas es escaso. Sólo se encontró un artículo que lo reportó, esto a su vez representa un problema ya que la población anciana y más con el uso de opiodes, es sujeta de interacciones farmacológicas con medicamentos que puedan inducir o inhibir su metabolismo, condicionando la aparición de efectos adversos que van desde fallo terapéutico hasta complicaciones serias (13,14,17).

La frecuencia de efectos adversos fue similar a la reportada en otros grupos etáricos siendo lo más frecuentes los efectos adversos gastrointestinales, depresión respiratoria y compromiso del sistema nervioso central, sin embargo, es difícil establecer si esta población tiene el

mismo riesgo que la población general debido a la cantidad de estudios, y posiblemente subreporte de presentación de efectos adversos de otro tipo.

Más de la mitad de los artículos no reportaron si hubo secuela o muerte asociada, lo que dificulta clasificar la severidad de los efectos adversos en la mayoría de los estudios y a su vez realizar recomendaciones más precisas con respecto al uso seguro de este tipo de medicamentos. Se necesitan más estudios que contengan dentro de sus variables el mayor número de factores de riesgo ya identificados para poder realizar un análisis farmacoterapéutico más integral.

10. Conclusiones

Existen muchos factores de riesgo asociados a la presentación de los efectos adversos que no se están teniendo en cuenta en los estudios analizados. Es necesario que en futuras publicaciones se incluyan variables sociodemográficas para poder establecer una relación causal entre estas y el desarrollo de efectos adversos.

De igual forma, desde el punto de vista general, se necesita incluir más grupos étnicos para poder diferenciar en qué medida la raza influye en la presentación de estos efectos asociados a la edad. Asimismo, es necesario que se tengan en cuenta las interacciones farmacológicas de tipo farmacocinético ya que es de vital importancia analizar con mayor certeza hasta que punto los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos del anciano son relevantes desde el punto de vista clínico y poder optimizar la prescripción de medicamentos en esta población.

Es prioritaria la realización y socialización de guías, que hagan recomendaciones sobre las variables que se deben incluir a la hora de analizar una relación causa efecto entre la administración de un opioide parenteral y la presentación de un efectos adverso. Adicionalmente, es fundamental que los estudios futuros detallen la posología y prescripción del opioide incluyendo dosis, vía de administración, intervalo, presentación del opioide y duración de la terapia para poder descartar la presentación de errores de medicación asociados.

11. Implicaciones para investigación

Los resultados que se han encontrado en esta revisión pueden ser aplicados para futuros estudios de efectos adversos en población anciana no solamente con efectos adversos relacionados a opioides sino también, con otros grupos farmacológicos, aportando al mayor número de variables que deben ser tenidas en cuenta para poder analizar una relación causa efecto entre la administración de un determinado medicamento y el desarrollo de un efecto adverso en población anciana.

12. Implicaciones para la práctica

Aunque aun falta mucha evidencia y se necesitan más estudios, es recomendable tener en cuenta las interacciones farmacológicas de los opioides con otros medicamentos a la hora de prescribirlos en la población anciana.

Adicionalmente, es necesario realizar un seguimiento a corto plazo posterior a la administración del opioide vigilando la presencia de algún efecto adverso en esta población.

13. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

14. Referencias

1. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *Cmaj*. 2006;174(11):1589–94.
2. Boyer EW. Management of Opioid Analgesic Overdose. *N Engl J Med*. 2012;376:146–55.
3. WHO | Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. WHO [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 21]; Available from: <https://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
4. Nuevo FR. Acute pain in the elderly: Management options. *Geriatrics and Gerontology International*. 2004.
5. Hutchison R, Chon EH, William Tucker J, Gilder R, Moss J, Daniel P. A Comparison of a Fentanyl, Morphine, and Hydromorphone Patient-Controlled Intravenous Delivery for Acute Postoperative Analgesia: A Multicenter Study of Opioid-Induced Adverse Reactions. *Hosp Pharm*. 2010;41(7):659–63.
6. (No Title) [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: http://achc.org.co/hospital360/contextos/demografico/Envejecimiento/Envejecimiento_de_la_poblacion_mundial.pdf
7. Murphy DL, Lebin JA, Severtson SG, Olsen HA, Dasgupta N, Dart RC. Comparative Rates of Mortality and Serious Adverse Effects Among Commonly Prescribed Opioid Analgesics. *Drug Saf [Internet]*. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0660-4>
8. Bao Y, Pan Y, Taylor A, Radakrishnan S, Luo F, Alan H, et al. Prescription Drug Monitoring Programs Are Associated With Sustained Reductions in Opioid Prescribing By Physicians. *Heal Aff*. 2017;35(6):1045–51.
9. Safe use of opioids in hospitals [Internet]. Sentinel Event Alert. 2012. Available from: thejointcommission.org
10. Martin CM, Forrester CS. Anticipating and Managing Opioid Side. *Consult Pharm*. 2013;28(3).
11. Huang AR, Mallet L. Prescribing opioids in older people. *Maturitas [Internet]*. 2013;74(2):123–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.11.002>
12. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially

- Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Sep 19];67(4):674–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgs.15767>
13. Russell RM. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1992 Jun 1 [cited 2019 Feb 21];55(6):1203S-1207S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/55/6/1203S-1207S/4715439>
 14. Mangoni A, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003;57(1):6–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884408/pdf/bcp0057-0006.pdf>
 15. Turnheim K. Drug Dosage in the Elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 1998;13(5):357–79. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002512-199813050-00003>
 16. Allen S. Are Inhaled Systemic Therapies a Viable Option for the Treatment of the Elderly Patient? *Drugs Aging* [Internet]. 2008;25(2):89–94. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002512-200825020-00001>
 17. Cramer JA. Enhancing Patient Compliance in the Elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 1998;12(1):7–15. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002512-199812010-00002>
 18. Wauthier V, Verbeeck R, Buc Calderon P. The Effect of Ageing on Cytochrome P450 Enzymes: Consequences for Drug Biotransformation in the Elderly. *Curr Med Chem* [Internet]. 2007 Mar 1;14(7):745–57. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&iissn=0929-8673&volume=14&issue=7&spage=745>
 19. Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Past, Present, and Future of Drug–Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1286–8.
 20. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2012;28(2):273–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.007>
 21. Levi-minzi MA, Surratt HL, Kurtz SP, Mance E. Under Treatment of Pain : A Prescription for Opioid Misuse among the Elderly? *Pain Med*. 2013;14(11):1–17.
 22. Hernandez Castro JJ, Moreno Benavides C. Opiodes en la práctica médica.

- Guadalupe. Bogotá D.C: Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor; 2009. 250 p.
23. Chokhavatia S, John ES, Bridgeman MB, Dixit D. Constipation in Elderly Patients with Noncancer Pain : Focus on Opioid-Induced Constipation. *Drugs Aging*. 2016;33(8):557–74.
 24. Harris J. Management of Expected and Unexpected Opioid-related Side Effects. *Clin Jounal Pain*. 2008;24(4):8–13.
 25. Walwyn WM, Miotto KA, Evans CJ. Opioid pharmaceuticals and addiction: The issues, and research directions seeking solutions. *Drug Alcohol Depend [Internet]*. 2010 May;108(3):156–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871610000244>
 26. Peters M, Godfrey C, Khalil H, Mcinerney P, Soares C, Parker D. 2017 Guidance for the Conduct of JBI Scoping Reviews. In 2017.
 27. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O’Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.
 28. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly : Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids Morphine , Oxycodone). 2008;8(4):287–313.
 29. Lara-solares A, Zamora CA, García CA, Batista J, Garcia S, Berenguel R, et al. Latin-American guidelines for opioid use in chronic nononcologic pain. Vol. 7, *Pain Management*. 2017.
 30. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;58(9):1111–22.
 31. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician*. 2008;(11):105–20.
 32. Moyano J, Figuera A. A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia. *J Pain Res*. 2012;(5):237–42.
 33. Machado-alba JE, Gaviria-mendoza A, Vargas- CA, Gil-restrepo AF, Romero-zapata LC, Enrique J, et al. Opioid Prescribing Patterns and Costs in a Large Group of Patients in Colombia. *J Pain Palliat Care Pharmacother [Internet]*. 2017;31(1):57–65.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15360288.2016.1276504>

34. Moyano JR, Figuers A. The Medical Consumption of Opioids in Colombia, 1997-2007. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;(24):367–73.
35. Milena A, Portillo A, Pablo P, Sánchez P, Margarita B, Arteta M, et al. Consumo de opioides en pacientes hospitalizados en un centro oncológico. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(4):194–201.
36. Buitrago CL, Rodríguez CH, Ibarra NA, Velásquez AF, Molina BM. Analgésicos opioides en pacientes hospitalizados. *Repert Med y Cir*. 2014;23(4):276–82.
37. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) [Internet]. 2013 [cited 2020 Aug 31]. Available from: www.appi.org
38. Yi P, Pryzbylkowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med (United States)*. 2015;16:S32–6.
39. Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia [Internet]. Vol. 14, *Pain Physician*. *Pain Physician*; 2011 [cited 2020 Aug 31]. p. 145–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412369/>
40. Darnall BD, Colloca L. Optimizing Placebo and Minimizing Nocebo to Reduce Pain, Catastrophizing, and Opioid Use: A Review of the Science and an Evidence-Informed Clinical Toolkit. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Academic Press Inc.; 2018 [cited 2020 Aug 31]. p. 129–57. Available from: [/pmc/articles/PMC6175287/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3175287/)
41. Jhun P, Bright A, Herbert M. Serotonin syndrome and opioids - What's the deal? *Ann Emerg Med* [Internet]. 2015;65(4):434–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.12.021>
42. Authors C. The Assessment of Pain in Older People : UK National Guidelines. 2018;1–22.
43. Macfarlane GJ, Beasley M, Smith BH, Jones GT, Macfarlane T V. Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions ? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. 2015;
44. Alderson P, Mcmurdo MET. Adapting clinical guidelines to take account of

multimorbidity. 2012;6341(October):1–5.

45. Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic Atrophy Associated With Painful Osteoarthritis of the Hip Is Reversible After Arthroplasty A Longitudinal Voxel-Based Morphometric Study. 2010;62(10):2930–40.
46. C NEM, Strong J, Boccthy M, Meredith PJ, Hons BA, Strong J, et al. Associations among gender , coping patterns and functioning for individuals with chronic pain : A systematic review. 2015;20(1):48–56.
47. Campbell CM, Edwards RR. Ethnic differences in pain and pain management. 2(2012):219–30.
48. Janevic MR, Mclaughlin SJ, Heapy AA, Thacker C, Piette JD. Racial and Socioeconomic Disparities in Disabling Chronic Pain: Findings from the Health and Retirement Study. *J Pain* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2017.07.005>
49. Jordan KP, Thomas E, Peat G, Wilkie R, Croft P. Social risks for disabling pain in older people : A prospective study of individual and area characteristics. 2008;137:652–61.
50. Laaksonen M, Lahelma E. Socio-economic differences in the prevalence of acute , chronic and disabling chronic pain among ageing employees. 2005;114:364–71.
51. John U, Hanke M, Meyer C, Völzke H, Baumeister SE, Alte D. Tobacco smoking in relation to pain in a national general population survey. 2006;43:477–81.
52. Brennan PL, Schutte KK, Moos RH, Brennan P, Park M, Brennan PL. Pain and use of alcohol to manage pain : prevalence and 3-year outcomes among older problem and non-problem drinkers. 2005;777–86.
53. Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic pain. 2016;157:2158–9.
54. Lj G, Ra M, Clarke C, Martin D, La C, Bh S. Physical activity and exercise for chronic pain in adults : an overview of Cochrane Reviews (Review). 2017;(4).
55. Yamada K, Kubota Y, Iso H, Oka H, Katsuhira J, Matsudaira K. Association of body mass index with chronic pain prevalence : a large population - based cross - sectional study in Japan. *J Anesth* [Internet]. 2018;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2486-8>
56. Dc JWB, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. 2017;189(18):659–66.

57. Macintyre PE, Roberts LJ, Huxtable CA. Management of Opioid-Tolerant Patients with Acute Pain: Approaching the Challenges. *Drugs*. 2020 Jan;80(1):9–21.
58. Kim B, Nolan S, Beaulieu T, Shalansky S, Ti L. Inappropriate opioid prescribing practices: A narrative review. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2019 Aug;76(16):1231–7.
59. Drahos AL, Scott AM, Johns TJ, Ashley DW. Multimodal Analgesia and Decreased Opioid Use in Adult Trauma Patients. *Am Surg*. 2020 Aug;86(8):950–4.
60. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Remifentanyl-acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a systematic review. *Am J Ther*. 2015;22(3):e62-74.
61. Tseng W, Lin W, Lai H, Huang T, Medicine PC-, 2019 undefined. Fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia with low dose of ketamine is not inferior to thoracic epidural analgesia for acute post-thoracotomy. *ncbi.nlm.nih.gov [Internet]*. [cited 2021 Jan 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6641791/>
62. Rivera JC. Prescriptions for opioids and opioid-included polypharmacy: An analysis of the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. *J Opioid Manag*. 2020;16(5):329–39.
63. Mohanty M, Lawal OD, Skeer M, Lanier R, Erpelding N, Katz N. Medication errors involving intravenous patient-controlled analgesia: results from the 2005-2015 MEDMARX database. *Ther Adv drug Saf*. 2018 Aug;9(8):389–404.
64. Eyler ECH. Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance treatment. *Am J Addict*. 2013 Jan;22(1):75–83.
65. Hubbard RE, Peel NM, Scott IA, Martin JH, Smith A, Pillans PI, et al. Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in Australia. *Med J Aust*. 2015 Apr;202(7):373–7.
66. Hollingworth SA, Gray PD, Hall WD, Najman JM. Opioid analgesic prescribing in Australia: a focus on gender and age. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Jun;24(6):628–36.
67. Gulur P, Williams L, Chaudhary S, Koury K, Jaff M. Opioid tolerance--a predictor of increased length of stay and higher readmission rates. *Pain Physician*. 2014;17(4):E503-7.

68. Jensen LD, Andersen O, Hallin M, Petersen J. Potentially inappropriate medication related to weakness in older acute medical patients. *Int J Clin Pharm*. 2014 Jun;36(3):570–80.
69. Kim D, Lim H-S, Kim M-J, Jeong W, Ko S. High-dose intraoperative remifentanyl infusion increases early postoperative analgesic consumption: a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Anesth*. 2018 Dec;32(6):886–92.
70. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409–17.
71. Hankin CS, Schein J, Clark JA, Panchal S. Adverse events involving intravenous patient-controlled analgesia. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2007 Jul;64(14):1492–9.
72. Patel PM, Goodman LF, Knepel SA, Miller CC, Azimi A, Phillips G, et al. Evaluation of Emergency Department Management of Opioid-Tolerant Cancer Patients With Acute Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Oct;54(4):501–7.
73. Akkerman RDL, Nguyen TMD, Dekkers AJE, de Haas JAM. Opiate Intoxication Caused by Epidural Infusion of Morphine: A Case Report of a Near Fatal Medication Error. *Pain Pract*. 2020 Mar;20(3):321–4.
74. Lim PC, Macintyre PE. An audit of intrathecal morphine analgesia for non-obstetric postsurgical patients in an adult tertiary hospital. *Anaesth Intensive Care*. 2006 Dec;34(6):776–81.
75. Porter EJ, McQuay HJ, Bullingham RE, Weir L, Allen MC, Moore RA. Comparison of effects of intraoperative and postoperative methadone: acute tolerance to the postoperative dose? *Br J Anaesth*. 1983 Apr;55(4):325–32.
76. Jaffar M, Cunningham G, Chandler M, Webb T. Use of Methadone to Reverse Opioid Escalation in a Patient With Surgical Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2018 Mar;32(1):10–4.
77. Wong M, Vogell A, Wright K, Isaacson K, Loring M, Morris S. Opioid use after laparoscopic hysterectomy: prescriptions, patient use, and a predictive calculator. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Mar;220(3):259.e1-259.e11.
78. Pilgrim JL, Yafistham SP, Gaya S, Saar E, Drummer OH. An update on oxycodone: lessons for death investigators in Australia. *Forensic Sci Med Pathol*. 2015

Mar;11(1):3–12.

79. Gunasekera L, Akhlaghi H, Sun-Edelstein C, Heywood J, Sanders L. Overuse of opioids for acute migraine in an Australian emergency department. *Emerg Med Australas*. 2020 Oct;32(5):763–8.
80. Wong A, Macleod D, Robinson J, Koutsogiannis Z, Graudins A, Greene SL. Oxycodone/naloxone preparation can cause acute withdrawal symptoms when misused parenterally or taken orally. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(8):815–8.
81. Anissian L, Schwartz HW, Vincent K, Vincent HK, Carpenito J, Stambler N, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of acute opioid-induced constipation: phase 2 study in rehabilitation after orthopedic surgery. *J Hosp Med*. 2012 Feb;7(2):67–72.
82. Reddy S, Smith GR, Samuel K, Lou C, Kwasny M, Komanduri S. PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA LEADS TO INCREASED HOSPITAL LENGTH OF STAY, GREATER TIME TO ORAL INTAKE, AND HIGHER RATES OF OUTPATIENT OPIOID USAGE COMPARED TO CONVENTIONAL IV PUSH ADMINISTRATION IN ACUTE PANCREATITIS. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;158(6):S-332-S-333. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005914619&from=export>
83. Daoust R, Paquet J, Cournoyer A, Piette E, Morris J, Justine L, et al. Short-term side effects associated with opioids for acute pain. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2019;26:S130. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L627698460&from=export>
84. Yildirim V, Doganci S, Cinar S, Eskin MB, Ozkan G, Eksert S, et al. Acute high dose-fentanyl exposure produces hyperalgesia and tactile allodynia after coronary artery bypass surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2014;18(22):3425–34. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L606157024&from=export>
85. Mubarak M, Gopal H, Fitzgerald J. Opioid induced bowel dysfunction in acute pain; oral oxycodone versus IV morphine observational study; cost and incidence of side

effects. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2012;29:208–9. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71084682&from=export>

86. Minkowitz HS, Yarmush J, Donnell MT, Tonner PH, Damaraju C V., Skowronski RJ. Safety and tolerability of fentanyl iontophoretic transdermal system: Findings from a pooled data analysis of four clinical trials. *J Opioid Manag* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Apr 17];6(3):203–10. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20642249/>
87. Viscusi ER, Grond S, Ding L, Danesi H, Jones JB, Sinatra RS. A comparison of opioid-related adverse events with fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia in acute postoperative pain. *Pain Manag* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 17];6(1):19–24. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376128/>
88. Seripa D, Latina P, Fontana A, Medicine CG-..., 2015 undefined. Role of CYP2D6 polymorphisms in the outcome of postoperative pain treatment. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2021 Jan 31]; Available from:
<https://academic.oup.com/painmedicine/article-abstract/16/10/2012/2460560>
89. Pang W-W, Mok MS, Huang S, Hung C-P, Huang: M-H. Intraoperative loading attenuates nausea and vomiting of tramadol patient-controlled analgesia. (Show-Chwan Memorial Hospital, Changhua, Taiwan) *Can J Anaesth* 2000;47:968-973. *Pain Pract.* 2001 Jun;1(2):203–203.
90. Brogan S, Sindt J, Analgesia CJ-... &, 2020 undefined. Prospective association of serum opioid levels and clinical outcomes in patients with cancer pain treated with intrathecal opioid therapy. *ingentaconnect.com* [Internet]. [cited 2021 Jan 31]; Available from:
<https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ane/2020/00000130/00000004/art00056>
91. Chang T-K, Huang C-W, Su W-C, Tsai H-L, Ma C-J, Yeh Y-S, et al. Extended-Release Dinalbuphine Sebacate Versus Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Fentanyl for Postoperative Moderate-to-Severe Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain Ther.* 2020 Dec;9(2):671–81.
92. Kuehn T, Nassif A, Oswald S, ... CM-C, 2010 undefined. OI-B-2. *researchgate.net*

[Internet]. [cited 2021 Jan 31]; Available from:

https://www.researchgate.net/profile/Jeffrey_Anderson/publication/295133906_PREDICTION_OF_ANTI-TNF_RESPONSE_IN_INFLAMMATORY_BOWEL_DISEASE_IBD_PATIENTS_USING_A_HAPLOTYPE_TAG-SNP_htSNP_METHOD/links/56d85ac508aee73df6cab93b/PREDICTION-OF-ANTI-TNF-RESPONSE-IN-INFLAMMATORY-BOWEL-DISEASE-IBD-PATIENTS-USING-A-HAPLOTYPE-TAG-SNP-htSNP-METHOD.pdf

93. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic.
94. Martin CM, Forrester CS. Anticipating and managing opioid side effects in the elderly. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. 2013 Mar;28(3):150–9.
95. Ballantyne JC. Opioid analgesia: Perspective on right use and utility. *Pain Physician* [Internet]. 2007;10(3):479–91. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L46971301&from=export>
96. Schepela L, Lehtonenc L, Airaksinenb M, Ojalae R, Ahonene J, Lapatto-Reiniluotoc O. Medication reconciliation and review for older emergency patients requires improvement in Finland. *Int J Risk Saf Med* [Internet]. 2018;30(1):19–31. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624460310&from=export>

15. Anexos

15.1 Plantilla para la extracción y características de los estudios

Características del Estudio ☆

Preguntas Respuestas 15

Revisión ampliada de efectos adversos de Opioides

características del estudio

Dirección de correo electrónico *

Dirección de correo electrónico válida

Este formulario recopila direcciones de correo electrónico. [Cambiar la configuración](#)

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Todo lo referente al estudio

Nombre del artículo *

Texto de respuesta breve

DOI del artículo *

Texto de respuesta breve

Autor Principal *

Texto de respuesta breve

Recolección de datos ☆

Archivo Editar Ver Insertar Formato Datos Herramientas Formulario Complementos Ayuda

100% Predeterminado 10 B I Z A

A1	Marca temporal	Nombre del artículo	DOI del artículo	Tipo de efecto adverso	Metodo diagnóstico del estudio	Reportan Duración de la	Duración de la terapia en	Se suspendió el opioide	Requirió intervención	Que intervención requirió	Prolongó estancia	Dejó secuela
3	1/3/2021 20:15:06	Inappropriate opioid pres	10.1093/ajph/zxx092	Gastrointestinal, Tolerancia	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
4	1/3/2021 20:41:23	Multimodal Analgesia an	10.1177/000313482099	Renal	Paradójico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
5	1/3/2021 20:53:34	Ramifenanti-acute opioic	10.1177/000313482094	Hiperalgesia, Tolerancia	Clinico	NO		No	Si	Analgesia postoperatoria	No	No
6	2/3/2021 19:34:23	Fentanyl-based intrave	10.1097/MD.0000000000	Gastrointestinal, Prurito	Clinico	SI		1 No	Si	Rescate con tramadol	No	No
7	4/3/2021 15:09:50	Prescriptions for opioid	10.5055/jom.2020.0588	Gastrointestinal	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
8	4/3/2021 15:33:05	Medication errors involv	10.1177/2042988618773	Hemodinámico, Depresió	Paradójico	NO		Si	Si	Ventilación, RCP y Admi	No reporta	No reporta
9	6/3/2021 16:11:52	Chronic and Acute Pain i	10.1111/j.1521-0391.2011	Hiperalgesia, Tolerancia	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
10	6/3/2021 16:26:30	Polypharmacy among ing	10.5684/mja13.00172	Cambios en puntajes de	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
11	6/3/2021 16:44:23	Opioid analgesic prescri	10.1002/pds.3167	Dependencia	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
12	6/3/2021 16:56:17	Opioid tolerance-a pres	10.36076/pj.2014/17EE	Tolerancia	Clinico	NO		No	Si	Aumento de dosis	Si	No reporta
13	7/3/2021 21:06:08	Potentially inappropriate	10.1007/s11096-014-994	Gastrointestinal	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
14	7/3/2021 21:21:55	High-dose intraperative	10.1007/s00540-018-256	Hemodinámico, Depresió	Clinico	SI		2 Si	No		No reporta	No reporta
15	7/3/2021 21:35:30	Acute Opioid Tolerance I	10.1097/00000542-2000	Gastrointestinal, Tolerancia	Clinico	SI		1 Si	Si	Aumento de dosis	No reporta	No reporta
16	10/3/2021 10:16:53	Adverse events involving	10.2146/ajph060220	Depresión respiratorio, S	Clinico	NO		Si	Si	Administración de antag	Si	No reporta
17	10/3/2021 10:32:07	Evaluation of Emergency	10.1007/s12204-014-94	Tolerancia	Clinico	NO		No	Si	Aumento de la dosis	No reporta	No reporta
18	10/3/2021 10:43:40	Pain practice - the offic	10.1111/papr.12837	Hemodinámico, Depresió	Clinico	SI		2 horas	Si	Administración de antag	Si	No
19	11/3/2021 10:41:38	An Audit of Intrathecal M	10.1177/031007X06034	Gastrointestinal, Depresi	Clinico	SI		1 Si	Si	Administración de antag	No reporta	No reporta
20	11/3/2021 10:50:48	COMPARISON OF EFPE	10.1093/ajph/55.4.325	Depresión respiratorio, T	Clinico	SI		1 Si	No		No	No
21	11/3/2021 11:07:25	Use of Methadone to Re	10.1080/15360288.2018.	Tolerancia, Prolongación	Paradójico	SI		25 No	No		No	No
22	11/3/2021 11:25:23	Opioid use after laparosc	10.1016/j.ajpg.2018.10.0	Tolerancia	Clinico	NO		No	Si	Rotación de opioide	No	No
23	13/3/2021 14:54:59	An update on oxycodone	10.1007/s12204-014-94	Depresión respiratorio	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
24	13/3/2021 15:09:17	Overuse of opioids for ac	10.1111/1742-4723.1350	Fallo Terapéutico	Clinico	NO		No	Si	Cambio de medicación	No	No
25	13/3/2021 15:23:59	Oxycodone/naloxone pre	10.1093/ajph/55.4.325	Síndrome de Abstinencia	Clinico	NO		No	Si	Cambio de vía de admini	No	No
26	14/3/2021 14:40:13	Subcutaneous Methylal	10.1002/jhm.943	Gastrointestinal	Clinico	SI		2 No	No	Administración de metil	No reporta	No
27	14/3/2021 15:17:38	PATIENT-CONTROLLED	10.1016/s0016-5085(20)	Gastrointestinal, Depresi	Clinico	SI		6 No	Si	Administración de nalox	Si	No
28	14/3/2021 15:35:16	Short-term Side Effects	10.1111/acem.13756	Gastrointestinal, Sistema	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
29	14/3/2021 16:30:45	Acute high dose-heranyl	10.1111/papr.12640	Gastrointestinal, Depresi	Paradójico	NO		No	Si	Ajuste de analgesia	No	No
30	14/3/2021 16:51:23	Opioid induced bowel dy	10.1097/MD.000003643-2012	Gastrointestinal	Clinico	NO		Si	Si	Disminución en dosis de	No	No
31	14/3/2021 19:04:23	Safety and tolerability	10.5055/jom.2010.0018	Hipersensibilidad, Depre	Clinico	NO		No reporta	No reporta		No reporta	No reporta
32	14/3/2021 19:15:32	A comparison of opioid-r	10.2217/pmt.15.49	Hemodinámico, Depresió	Clinico	SI		1 Si	Si	Soporte	No reporta	No reporta
33	15/3/2021 10:37:37	Role of CYP2D6 Polymo	10.1111/pme.12778	Depresión respiratorio, T	Clinico	NO		No	No		No	No
34	15/3/2021 10:51:55	Intraperative loading at	10.1007/978-03024867	Gastrointestinal, Depresi	Clinico	SI		2 Si	Si	Administración de antag	No reporta	No reporta

Características del Efecto adverso - Características del opioide - Características de la población - Características del Estudio - Explor