



módulo 1

Fisiología y farmacología en el envejecimiento

- 1 Fisiología del envejecimiento
- 2 Adaptación del tratamiento farmacológico al envejecimiento
- 3 Cumplimiento farmacológico y papel del farmacéutico

Atención farmacéutica

módulo 1

TEMA 2

Adaptación del tratamiento farmacológico al envejecimiento

Encarna Castillo y M.^a Amparo Sanahúja

Departamento de Farmacia. Universidad CEU Cardenal Herrera

Uno de los problemas que surge en la adaptación de los tratamientos farmacológicos a personas ancianas es definir cuándo se es anciano. Hay autores que consideran a un paciente como anciano a partir de los 65 años, mientras que otros no los consideran así hasta que alcanzan los 75 años, lo cual demuestra en parte que el deterioro del organismo propio de la edad y la afectación de diferentes órganos como pulmón, corazón, etc., puede variar mucho de un individuo a otro, por lo que hay que plantearse que cada paciente debe ser tratado de forma individual.

©Thinkstock



Una de las consecuencias directas del envejecimiento es el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, que a su vez implica un incremento en el consumo de medicamentos y recursos sanitarios. Este hecho, junto con la particular respuesta a los fármacos en el anciano, hace necesario abordar de una forma especial el manejo terapéutico en estos pacientes.

Factores que determinan la eficacia y seguridad de un tratamiento en el anciano

Existen factores farmacológicos y no farmacológicos que determinan la eficacia y seguridad de un tratamiento en el anciano.

Factores no farmacológicos

Entre los factores no farmacológicos que afectan a la respuesta a los fármacos se encuentran:

- La dificultad de comunicación de muchos de estos pacientes, que dificulta la valoración de los síntomas y, además, hace que la realización de las exploraciones sea más compleja, y por tanto que el diagnóstico sea más difícil.
- La coexistencia de múltiples enfermedades (físicas y psicológicas). El uso de numerosos medicamentos (polifarmacia), a menudo prescritos por distintos especialistas médicos, a los que hay que añadir la automedicación, lo que conllevará problemas de interacciones farmacológicas que en algunos casos pueden ser graves.
- El incumplimiento terapéutico. Cuanto mayor es el número de medicamentos que toma un paciente, mayor es la posibilidad de incumplimiento terapéutico y, por lo tanto, la ineficacia del tratamiento. Además, los pacientes ancianos tienen dificultades en la adherencia al tratamiento debido a que suelen tener problemas o déficits en los órganos de los sentidos y alteraciones cognitivas, a lo que se suma un mal cumplimiento debido a factores culturales y/o económicos; así, algunos estudios muestran

que un grupo importante de ancianos modifica las dosis de fármacos en función de sus síntomas.

Factores farmacológicos

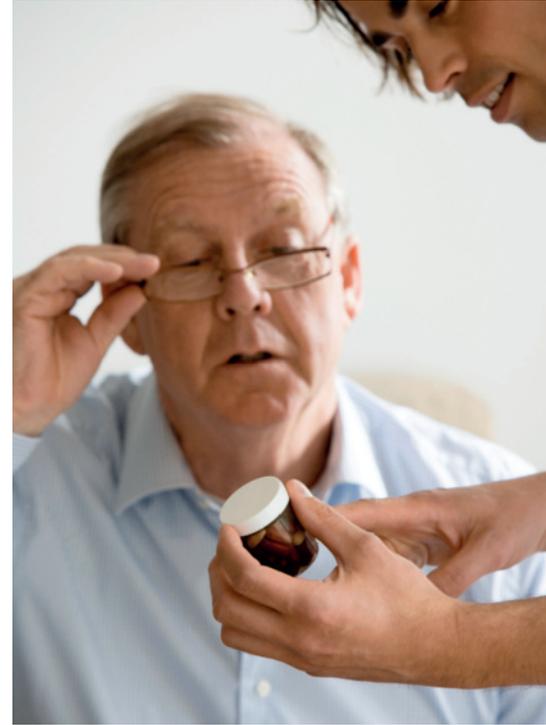
Son aquellos que se deben a modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas asociadas al envejecimiento.

Modificaciones farmacocinéticas

- **Absorción.** La absorción de los fármacos puede verse modificada con la edad, aunque según diversos estudios es el parámetro farmacológico menos afectado. Algunos factores asociados a estos cambios son:
 - Menor acidez gástrica, que afecta a la absorción de fármacos como el itraconazol, ketoconazol o sulfato ferroso.
 - Disminución de la superficie de absorción (como consecuencia puede disminuir la absorción de algunos nutrientes).
 - Disminución de la motilidad gastrointestinal y, por tanto, retraso del vaciamiento gástrico (debe tenerse precaución con los antiinflamatorios no esteroideos [AINE], puesto que la disminución de la motilidad puede potenciar su efecto gastrolesivo). La disminución de la motilidad también va a favorecer la aparición de estreñimiento, que suele conllevar una alta prescripción de laxantes en los ancianos, los cuales pueden interferir en la absorción de los fármacos que se administren conjuntamente.
 - Disminución del transporte activo, por lo que se verá disminuida la absorción de calcio, hierro, aminoácidos, etc.
 - Disminución del flujo sanguíneo esplácnico, con lo que la biodisponibilidad de los fármacos se verá disminuida.

La disminución en la absorción también se ha observado cuando se usan otras vías de administración, como la intramuscular, en la absorción de antibióticos betalactámicos.

©Thinkstock



- **Distribución.** A medida que se envejece, se producen cambios en la composición corporal que pueden afectar a la distribución de los fármacos en los distintos compartimentos del organismo:
 - Reducción de la masa magra, con lo que disminuye el volumen y distribución de los fármacos hidrosolubles como la digoxina.
 - Disminución del volumen de agua corporal total (del 10 al 15%).
 - Aumento de la grasa corporal y, por lo tanto, aumento del volumen de distribución de los fármacos liposolubles como las benzodiazepinas. Al disminuir la cantidad de agua del organismo y aumentar el tejido adiposo, los fármacos liposolubles como el diazepam o el clordiazepóxido alcanzan concentraciones más altas en las personas mayores. Sin embargo, en los hidrosolubles, como el volumen de distribución está reducido, si no se modifica el aclaramiento plasmático del fármaco los cambios en el volumen de distribución producen variaciones proporcionales en la vida media de eliminación.

Tabla 1. Medicamentos de control más estricto en pacientes ancianos

Benzodiazepinas (diazepam, clordiazepóxido, alprazolam)	Propranolol	Nortriptilina, amitriptilina	Teofilina
Quinidina	Lidocaína	Carbamazepina	Tolbutamida

- Disminución de la síntesis de albúmina plasmática (del 15 al 30%), lo que implica un aumento de la fracción libre de fármacos ácidos (AINE, cimetidina y furosemida).
- Disminución de la síntesis de alfa-gluco proteínas, que favorecen un aumento en la unión de fármacos básicos como el propranolol o la meperidina.
- Disminución del flujo sanguíneo y, por lo tanto, menor llegada de fármacos a diferentes tejidos.

Para aquellos fármacos que se unen ampliamente a proteínas y cuya fracción libre se encuentra aumentada en los ancianos, debe esperarse una reducción del margen terapéutico, con mayor riesgo de toxicidad.

- **Metabolismo.** La mayor parte de los fármacos se metabolizan principalmente a través del hígado. La disminución de la cantidad de enzimas microsomales oxidantes afecta a las vías de metabolismo:
 - Metabolismo en fase I: está muy disminuido en el paciente anciano. Disminuye la actividad enzimática en fase I (reacciones de oxidación asociadas al citocromo P450), lo que afecta a todos aquellos fármacos que pasan por esta vía de metabolización, como el diazepam, el alprazolam, los barbitúricos, etc.
 - Metabolismo en fase II: no se modifica con el envejecimiento. Reacciones de conjugación. Por tanto, en pacientes ancianos serán de elección y más seguros los fármacos que sólo se metabolizan por esta vía, como el lorazepam, el oxazepam o el triazolam.

Estos cambios se traducen en alteraciones del metabolismo de algunos fármacos y del efecto de primer paso. Según estudios recientes, la disminución de la actividad enzimática estaría más bien condicionada por

patología intercurrente que por efectos de la edad.

- Disminución de la masa hepática.
- Disminución del flujo plasmático hepático.

Algunos de los cambios fisiológicos hepáticos asociados a la edad son la disminución del número de células hepáticas y del flujo sanguíneo hepático hasta en un 40% como parte del proceso de envejecimiento, por lo que el metabolismo de ciertos fármacos está disminuido hasta en un 30%. Por ello, profármacos como el enalapril, la codeína o el clopidogrel tienen una biodisponibilidad disminuida y requieren una dosis más alta para obtener la misma concentración que en las personas jóvenes.

La disminución del flujo sanguíneo hepático secundaria a insuficiencia cardiaca también influye en la capacidad de metabolización de fármacos.

En la tabla 1 se ofrece un listado de los medicamentos que deben ser vigilados más estrictamente debido a la reducción de su aclaramiento hepático.

No parece existir una diferencia significativa respecto a la inducción e inhibición enzimática del metabolismo por otros fármacos en el anciano cuando se compara con la población más joven.

- **Eliminación.** En los pacientes ancianos los principales cambios que afectan al metabolismo son:
 - Disminución del flujo plasmático renal.
 - Disminución del filtrado glomerular renal.
 - Disminución de la secreción tubular.

Todos los puntos anteriores conllevan una disminución del aclaramiento renal (entre un 35-40% a los 70 años comparado con individuos de 20 años) de muchos fármacos. Por esta razón, muchos de ellos permanecen más

tiempo en el organismo de un anciano que en el de una persona joven.

Estos hechos adquieren relevancia cuando se utilizan fármacos con un margen terapéutico estrecho, como los aminoglucósidos, el atenolol, la digoxina, el litio, la cimetidina, la clorpropamida o la procainamida. En todos ellos, la dosificación deberá ser ajustada en función de estas alteraciones.

La eliminación de los fármacos está correlacionada con el aclaramiento de creatinina, que disminuye una media del 50% entre los 25-80 años. Normalmente, para efectuar el ajuste de dosis/frecuencia de administración puede estimarse el aclaramiento de creatinina siguiendo la siguiente fórmula:

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

El resultado debe multiplicarse por 0,85 en el caso de las mujeres.

Modificaciones farmacodinámicas

En el envejecimiento hay una alteración de la interacción fármaco-receptor que condiciona la respuesta de los fármacos, y que afecta principalmente a los sistemas nervioso central (SNC), cardiovascular y respiratorio.

Con el envejecimiento hay una mayor sensibilidad a los fármacos depresores del SNC, como los sedantes y tranquilizantes, que puede entorpecer el control postural y favorecer las caídas. Por ello, es necesario reducir las dosis de benzodiazepinas en los pacientes ancianos, y además elegir aquellas cuyo metabolismo se realiza por procesos de fase II (como se ha indicado anteriormente); aun así, el uso prolongado de benzodiazepinas es la causa principal de caídas y fracturas en ancianos.

Tabla 2. Cambios farmacodinámicos producidos por el envejecimiento en algunos fármacos

Fármaco	Efecto farmacodinámico	Cambio en el envejecimiento
Benzodiacepinas	Sedación	Aumenta
Diltiazem	Antihipertensivo	Aumenta
Verapamilo	Antiarrítmico	Aumenta
Furosemida	Diurético	Disminuye

Con respecto a la afinidad y sensibilidad de receptores, se ha señalado la disminución de la respuesta de receptores beta, tanto frente a fármacos agonistas (isoproterenol) como antagonistas (propranolol). Así, el agonista beta-2-adrenérgico albuterol tiene un efecto broncodilatador más tardío y menos intenso en el anciano.

En la tabla 2 se muestran algunos cambios farmacodinámicos producidos por el envejecimiento.

Interacciones y reacciones adversas a medicamentos

Existen una serie de factores en el paciente anciano que hacen que se incremente el riesgo de aparición de interacciones medicamentosas y también de reacciones adversas. La presencia de patologías (generalmente crónicas) causadas en muchos casos por la edad, como la hipertensión, la insuficiencia hepática o renal, la desnutrición o la deshidratación, hace que se prescriban gran número de medicamentos por diferentes especialistas, algunos de ellos incluso repetidos.

El promedio de medicamentos con prescripción médica que toma una persona de edad avanzada es de cuatro o cinco, y al menos dos más sin necesidad de prescripción. Esto implica que estas personas están de dos a siete veces más expuestas a sufrir reacciones adversas e interacciones medicamentosas (en comparación con los jóvenes), y además las reacciones tienden a ser más graves.

Por ello, si en un paciente polimedcado la respuesta a un medicamento no coincide con la respuesta esperada hay que pensar de inmediato en una

posible interacción farmacológica, y por lo tanto deberá proponerse una alternativa farmacológica.

Otros factores que también favorecen la aparición de dichas reacciones son la edad dentro de la propia ancianidad, y también el sexo, pues se considera que la mujer vive más años que el hombre y por lo tanto toma más medicamentos.

Algunos de los principales fármacos responsables de efectos adversos en pacientes ancianos son:

- **Anticolinérgicos.** Suelen provocar sequedad de boca, retención urinaria y estreñimiento, además de poder causar falta de coordinación y delirio.
- **Antihistamínicos H₁.** Tienen efectos anticolinérgicos, y también sobre el sistema nervioso y cardiovascular. Muchos de ellos figuran en medicamentos para tos y el resfriado, y por ello, cuando sea necesario administrar antihistamínicos, son preferibles los que no tienen efectos anticolinérgicos (terfenadina, loratadina y astemizol). Existen preparados para resfriados que no contienen antihistamínicos, y por lo tanto son los de elección en pacientes ancianos.
- **Antidepresivos:**
 - Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) tienen efecto anticolinérgico, también producen sedación, confusión y efectos cardiovasculares, y por ello en personas mayores los tratamientos se iniciarán en dosis bajas, que se irán incrementando de forma gradual controlando la aparición de reacciones adversas.
 - Antidepresivos IMAO. Producen muy fácilmente interacciones con fármacos como la insulina o los simpático-

miméticos, y también con alimentos con tiramina, por lo que se utilizarán con precaución en ancianos.

- **AINE.** Con la edad aumenta la incidencia de úlceras gástricas y sangrado gástrico.
- **Analgésicos opiáceos.** Los ancianos son más sensibles a todos sus efectos, por lo que se utilizarán en dosis bajas. La aparición de estreñimiento hará necesario el uso de laxantes.
- **Benzodiacepinas.** Los ancianos son más sensibles a estos fármacos, por lo que deberán utilizarse en dosis bajas, y preferiblemente las de acción corta (triazolam, midazolam) o intermedia (lorazepam, oxazepam).
- **Laxantes.** Dado que el estreñimiento es un problema frecuente en ancianos, su uso es muy habitual. Por otra parte, la polimedicación conduce a que algunos de los fármacos puedan inducir estreñimiento. Los laxantes más seguros son los formadores de masa, como *Plantago ovata*, o los azúcares como la lactulosa, todos ellos en dosis bajas y en una pauta que dure el menor tiempo posible. Deben evitarse los laxantes estimulantes por contacto, ya que desarrollan dependencia y, además, en ancianos, favorecen la descoordinación e hipotensión ortostática, así como una gran pérdida de electrolitos.
- **Antiespasmódicos gastrointestinales.** Se usan para tratar calambres o dolores de estómago, pero son altamente anticolinérgicos.
- **Glucósidos cardiacos (como digoxina).** En la ancianidad, la depleción de digoxina disminuye, por lo que aumentan las reacciones adversas (arritmias, debilidad, confusión).
- **Agentes antiinfecciosos (como las fluoroquinolonas).** Los ancianos suelen presentar disfunción renal, por lo que en dosis normales estos fármacos alcanzarán concentraciones elevadas; debido a ello, en estos pacientes tendrán que reducirse las dosis.

Los dos grupos de reacciones adversas más frecuentes en pacientes ancianos son los de tipo A y B. Las reacciones

de tipo A se producen por el aumento de una reacción farmacológica conocida y relacionada con la dosis, y por lo tanto predecible (un ejemplo de ello es la intoxicación digitalica o excesiva sedación por el uso de hipnóticos). Las reacciones de tipo B son idiosincrásicas, es decir, no predecibles, sin relación con la dosis y por mecanismos en general desconocidos (por ejemplo, alergias, polineuropatías o anemia aplásica). Son mucho menos frecuentes que las reacciones de tipo A.

Adaptación del tratamiento farmacológico

Debido a una serie de factores propios del anciano (como la dificultad en la comunicación, los signos y síntomas inespecíficos, la incapacidad física, la polifarmacia, la dependencia familiar y/o social, la mayor dificultad a la hora de realizar las exploraciones necesarias o la mayor dificultad en la valoración de síntomas), en muchas ocasiones es difícil realizar un buen diagnóstico y por tanto una buena prescripción.

La prescripción inapropiada o inadecuada se define como el riesgo de sufrir efectos adversos mayores al beneficio clínico, especialmente cuando existen alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. La prescripción inadecuada de fármacos en la población geriátrica está considerada un problema de salud pública, y se relaciona con una mayor morbilidad, mortalidad y uso de recursos sanitarios. Según diversos estudios, la incidencia de prescripciones inapropiadas en ancianos varía entre el 12 y el 40%, según la población analizada.

La prescripción inadecuada también incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o mayor duración de la indicada, el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamentosas y la duplicidad de fármacos de la misma clase. Todo esto hace necesario adoptar una serie de medidas para reducir estos problemas. Estas medidas serán necesarias tanto en atención primaria como en hospitales,

Caso clínico

Acude a la farmacia la hija, y a la vez cuidadora, de un paciente anciano de 78 años, y nos comenta que su padre, que también la acompaña, está en tratamiento por varias patologías, y que ha sufrido dos caídas en los últimos 2 días. Su hija añade que también presenta pérdida de memoria. El paciente refiere asimismo que últimamente padece estreñimiento y, al observarlo, vemos además que está intranquilo y confuso. ¿Cuál sería el plan de actuación adecuado?

Solución

A la vista de los síntomas, y siendo un paciente polimedcado, el primer paso sería revisar con la hija, ya que es la persona responsable, toda la medicación prescrita y la correcta pauta de administración (dosis, horario, etc.). Al revisar la medicación, observamos que hace una semana se le prescribió diazepam porque tenía problemas de conciliación del sueño.

El diazepam es una benzodiazepina de semivida larga que se metaboliza principalmente a través de reacciones en fase I; sabemos que el metabolismo por reacciones en fase 1 en el anciano está muy disminuido, lo cual implica que la semivida de este fármaco se alarga mucho más y puede provocar los síntomas que presenta el paciente.

Deberíamos derivarlo y notificárselo al médico, para que se le cambie por una benzodiazepina que sólo se metabolice por las reacciones en fase II, como el lorazepam.

Tabla 3. Fármacos cuya prescripción debe evitarse en ancianos

Clortalidona	Diuresis prolongada e incontinencia
Colestiramina	Disminuye la absorción de otros fármacos
Estreptomina	Ototoxicidad
Pentazocina	Confusión
Tetraciclina	Hepatotoxicidad
Barbitúricos	Confusión y reacciones psicóticas

residencias e incluso en el propio hogar del anciano.

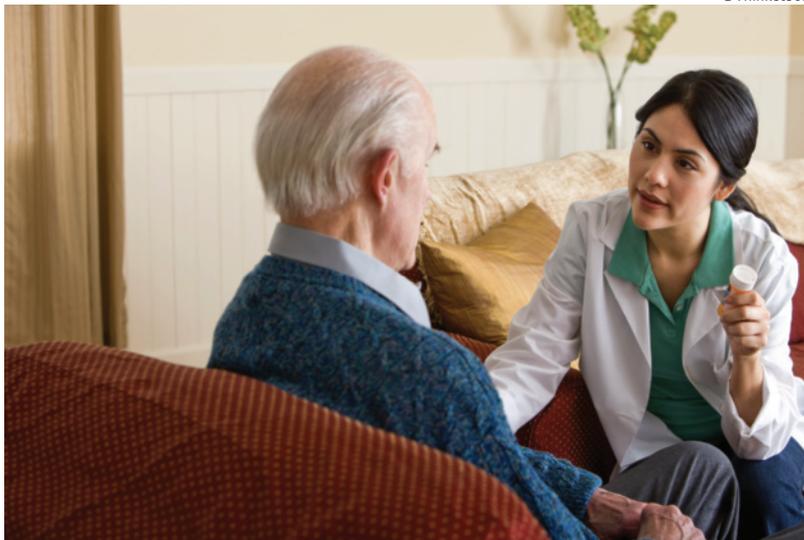
En la tabla 3 se indican aquellos fármacos cuya prescripción debe evitarse en los ancianos y el problema que pueden producir.

Medidas para una adecuada utilización de fármacos en el paciente anciano

La norma básica en el anciano es prescribir el menor número de fármacos posible y en dosis terapéuticas adecuadas, revisando y monitorizando perió-

dicamente la farmacoterapia para evitar duplicidades, y valorando muy estrictamente la aparición de efectos indeseables o secundarios y de interacciones.

- Al realizar la elección del tratamiento, han de elegirse los fármacos mejor tolerados por el paciente. Deben ser fáciles de tomar, y siempre deben evitarse los fármacos con una elevada posibilidad de producir reacciones adversas.
- Las pautas de administración deben ser sencillas, con el menor número



de medicamentos y tomas posibles. Ha de averiguarse si podrá o no tragar los comprimidos, y en caso de que no pueda hacerlo con facilidad debe buscarse una alternativa (jarabe, sobres, supositorios...). Las instrucciones han de darse por escrito, y toda la información debe ser fácilmente comprensible tanto para el paciente como para el cuidador. Conviene iniciar los tratamientos con dosis bajas, e ir aumentando las do-

sis según necesidad y tolerabilidad de posibles reacciones adversas.

- Ha de revisarse el tratamiento periódicamente para valorar las posibles interacciones cuando el paciente esté recibiendo varios tratamientos para diferentes patologías.
- También debe controlarse la aparición de reacciones adversas y, en caso de que se produjera alguna, cambiar los medicamentos que se precise.

Bibliografía

- American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(4): 661-631.
- Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. SESCAM. 2008; 9(3).
- Larrión JL. Algunos aspectos de farmacoterapia en geriatría. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.* 1995; 3(1): 1-10.
- Beers MH. Fundamentos del envejecimiento. En: *Manual Merck de información médica. Edad y Salud.* Barcelona: MMVII-Editorial Océano, 2005.
- Baños Díez JE. Principios de Farmacología Clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson, 2002.
- Heras M, Guerrero MT, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, et al. Concordancia entre el aclaramiento de creatinina con las fórmulas MDRD y CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular en personas de 69 años o más. *Dial Trasp.* 2011; 32: 13-16.
- Sánchez MB, Armijo JA. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flórez J. *Farmacología Humana*, 6.ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson, 2013.

¡Acceda a
www.aulamayo.com
para seguir el curso!

