

BASE FARMACOLOGICA PARA ESTABLECER REGIMENES FARMACOLOGICOS RACIONALES PARA PACIENTES ANCIANOS

*Alejandro Gómez A.**

Es conocimiento corriente que la frecuencia de diversas enfermedades aumenta según la edad. Las encuestas han demostrado que según aumenta la edad también lo hace el uso de fármacos recetados y no recetados; varios estudios han comprobado que la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos en realidad aumenta con la edad. Estas reacciones son tres a siete veces mayores que en sujetos jóvenes. Además, está comprobado que las reacciones adversas por diversos grupos de fármacos, principalmente anticoagulantes, antibióticos, medicamentos cardiovasculares y otros, contribuyen a producir la mortalidad en ancianos.

Al referirse al uso de cualquier medicamento en cualquier grupo de edad, deben tenerse en cuenta la farmacocinética, farmacodinámica, efectos secundarios y toxicidad del medicamento.

Las propiedades farmacocinéticas de un medicamento denotan los aspectos del fármaco que caracterizan su metabolismo en el cuerpo. Incluyen aspectos de administración y absorción de medicamentos en el sitio de administración, distribución en compartimentos corporales, biotransformación, metabolismo en metabolitos más activos o inactivos y eliminación del cuerpo del fármaco íntegro o de sus metabolitos. Así pues, en esencia, la farmacocinética entraña todos los procesos que rigen la concentración de un medicamento en el sitio de acción; la farmacodinámica denota los procesos que participan en la interacción de un fármaco y el órgano efector, los que por último producen un cambio en el estado funcional del órgano y después una respuesta o reacción.

Los efectos secundarios de un medicamento denotan las acciones del fármaco que son inconvenientes pero guardan relación con su ac-

* Médico Universidad de Antioquia. Internista de las Universidades de Halle, Leipzig y Hospital La Chante de Berlín.

ción farmacológica principal; por ejemplo, algunos agentes antihipertensivos disminuyen la presión arterial pero al propio tiempo disminuyen los reflejos cardiovasculares que son importantes para conservar la presión arterial al cambiar de posición.

El término toxicidad de un fármaco, se emplea para describir las acciones que se consideran inconvenientes y que no guardan relación con las acciones farmacológicas principales. Por ejemplo, la acción primaria de la procainamida es corregir los trastornos del ritmo cardíaco, pero el uso duradero causa un síndrome semejante al lupus.

La concentración del fármaco libre es la que rige la extensión en la cual ocurrirán la reacción planeada, los efectos secundarios y la toxicidad.

ABSORCION

La absorción de fármaco en el aparato gastrointestinal se efectúa, en su mayor parte por tres procesos, a saber: 1) Difusión pasiva; 2) Transporte activo; 3) Pinocitosis (esto es, engullimiento de aceites y partículas sólidas por células, con transferencia a través de la pared intestinal hasta los capilares linfáticos y venosos). Para que un fármaco se absorba por difusión pasiva o transporte activo debe disolverse en el medio acuoso de la luz gastrointestinal. El grado en que ocurre lo anterior está regido por propiedades físico-químicas del fármaco, ésto es, la solubilidad relativa en medio acuoso o medio lípido, y por las características de ionización que rigen las concentraciones relativas al pH predominante en el medio. La absorción por difusión pasiva es facilitada para sustancias que son más solubles en lípidos, esto es, para moléculas no polares no ionizadas. La absorción por transporte activo no depende en la misma medida del carácter con carga/ sin carga de la sustancia, sino de la actividad de las células que participan en estas funciones. Además, la rapidez y la extensión de la absorción por el aparato gastrointestinal dependen de factores biológicos, como los siguientes: 1) Índice con el cual el estómago vacía su contenido en el intestino delgado; 2) Tiempo de tránsito de las sustancias por el intestino delgado; 3) Grado de mezcla en el estómago y en el intestino delgado que permite a las sustancias ponerse en contacto con la superficie de absorción; 4) Áreas de superficie disponible para la absorción; y 5) Vascularidad y riego sanguíneo del aparato gastrointestinal para recibir sustancias hacia la circulación.

Al aumentar la edad, parece ocurrir involución general del aparato gastrointestinal. Disminuye el número de células que forman la estructura mucosa, de modo que disminuye el área de superficie; disminuye

la motilidad gastrointestinal, factor importante para regir el tiempo de tránsito; disminuye el flujo de sangre por el aparato gastrointestinal debido a la disminución del gasto cardíaco que pasa a la región esplácnica, lo cual retarda la eliminación de sustancias del interior del intestino.

Con el curso de los años disminuye la secreción gástrica basal y estimulada; la aclorhidia y la hipoclorhidia son más frecuentes en sujetos de edad avanzada. En consecuencia se modifica la ionización de diversas sustancias; por ejemplo, los barbitúricos se ionizarían en mayor medida en el medio menos ácido del estómago de un paciente anciano y quizá no se absorban de manera tan completa. La menor acidez estimula el vaciamiento gástrico más rápido, lo cual sería importante para fármacos como el diazepam y la amitriptilina. Los mecanismos de transporte activo del aparato gastrointestinal también se disminuyen; en estas circunstancias disminuye la absorción de sustancias de la índole de tiamina, calcio y galactosa.

La mayoría de los autores supone que las enfermedades concomitantes con el envejecimiento y la administración de diversos fármacos, contribuyen a producir las diferencias de la absorción de medicamentos que se advierten en el anciano. Así por ejemplo, el uso de antiácidos y laxantes, cuando se ingieren con otros medicamentos, pueden disminuir la disolución o conjugar a estos fármacos en el interior del aparato gastrointestinal. Los antiácidos inhiben la absorción de fármacos de la índole del clordiazepóxido, digoxina y tetraciclina.

DISTRIBUCION

Cuando el medicamento ha sido absorbido hacia la sangre, adquieren importancia las preguntas acerca de su distribución: 1) A cuáles órganos llega el medicamento; 2) Cúal es el índice de aporte del fármaco; 3) Cuánto permanece el medicamento en este sitio.

En la corriente circulatoria la mayor parte de los fármacos se conjugan a proteínas plasmáticas. Solo el fármaco no conjugado (libre) está disponible para difundir el plasma a los órganos efectores.

La conjugación de los fármacos a proteínas parece ser diferente en los ancianos. Se ha advertido que en los humanos aumenta con la edad la concentración relativa de globulina beta, en tanto que disminuye la concentración de albúmina, lo que tiene gran importancia en la distribución de los medicamentos fuertemente conjugados. Esto significa que prácticamente se puede duplicar o triplicar la concentración del fármaco libre disponible para los órganos efectores, lo cual se ha comprobado

para medicamentos tales como meperidina (demerol), fenilbutazona y sulfonilureas.

A causa de disminución de la concentración de albúmina, algunos ancianos son más susceptibles a efectos medicamentosos cuando se someten a tratamiento con varios fármacos simultáneamente, lo que modifica la conjugación al plasma; por ejemplo, la heparina desplaza a la digitoxina y digoxina de los sitios de conjugación porque libera ácidos libres que desplaza los glucoides cardíacos. Se ha demostrado que la concentración plasmática de fenilbutazona, salicilato y sulfadiazina es bastante mayor en pacientes ancianos.

Con la edad puede modificarse la conjugación de fármacos a los eritrocitos. La meperidina se conjuga a eritrocitos en medida mucho mayor en jóvenes que en ancianos, lo cual origina concentración plasmática más alta del medicamento en el anciano.

La composición corporal modifica la distribución de fármacos fuera del aparato circulatorio. Se ha demostrado que el agua corporal total disminuye del 10 al 15^o entre los treinta y los ochenta años de edad. También disminuye con la edad la masa corporal magra en proporción con el peso corporal. En consecuencia, la grasa corporal parece aumentar con la edad en proporción con la masa corporal total. Estos cambios en la composición corporal tienen efecto notable sobre la distribución de medicamentos.

La clorpromazina (largactil), diazepam (valium) y fenobarbital, pueden almacenarse en el tejido adiposo en mayor medida en los ancianos, lo cual aumenta sus efectos.

Otro factor importante que rige la distribución de un medicamento fuera del aparato circulatorio es la fracción del gasto cardíaco que perfunde un área o un órgano particular. Al aumentar la edad el gasto cardíaco disminuye y el caudal sanguíneo se redistribuye, de manera que disminuye más en la región esplácnica y menos en la circulación coronaria y cerebral. Como en el área esplácnica el hígado y los riñones son sitios principales para el metabolismo y la eliminación de fármacos, la disminución de la fracción del gasto cardíaco va a disminuir el índice con el cual se elimina el fármaco del cuerpo.

ELIMINACION DE FARMACOS

Los fármacos se eliminan del cuerpo principalmente por dos vías, a saber:

1). Biotransformación en el hígado, que suele producir metabolitos menos activos o por completo inactivos y 2). Excreción del fármaco intacto y de metabolitos por los riñones. En general la biotransformación de un fármaco por el hígado origina metabolitos menos liposolubles que el fármaco original. Ello facilita la excreción por los riñones, al igual que la de todo fármaco no modificado relativamente más soluble en agua que en grasas.

BIOTRANSFORMACION

Una vez que un fármaco ha sido absorbido del aparato gastrointestinal a la circulación, el primer órgano por el cual pasa es el hígado. Si el medicamento se administra por otra vía ello no se aplica. El efecto de las enzimas metabolizadoras consiste en disminuir la cantidad total de fármaco en la circulación, lo cual disminuye la cantidad utilizable. En consecuencia, si el metabolismo hepático disminuye con la edad, ello tiene efecto notable sobre la concentración sanguínea del fármaco, sobre la cantidad de medicamentos que llega a los sitios efectores y, en consecuencia, sobre el resultado terapéutico en el paciente anciano.

En realidad, al aumentar la edad ocurren cambios en la estructura y la función hepática. Se advierte que en el ser humano disminuye el peso del hígado. Los cambios histológicos incluyen mayor vacuolización —aumento de la grasa y disminución de las partículas de glucógeno. Al igual que ocurre con el área esplácnica, la perfusión sanguínea disminuye con los años y suele aumentar también la frecuencia de la disfunción hepática, aunque quizá no se manifiesten síntomas clínicos de disfunción.

La disminución de la circulación hepática afecta el metabolismo de medicamentos de la índole de lidocaína (xylocaína), meperidina (demerol), morfina, propranolol (inalderal) y propoxifeno. Para otros fármacos la inactivación depende del metabolismo en una etapa ulterior.

La mayor parte de los medicamentos psicotrópicos y anticoagulantes bucales son metabolizados por oxidación microsómica; otros fármacos como isoniazida y sulfonamidas, experimentan inactivación por acetilación en el hígado.

La excreción biliar también puede modificar la cantidad de fármacos que llega a la circulación general; la secreción de medicamentos por la bilis es la vía principal de eliminación de metabolitos farmacológicos, particularmente los conjugados.

Los fármacos cuyo metabolismo puede alterarse al ocurrir cambios en el metabolismo hepático con la edad son: fenilbutazona, warfarina y propranolol.

El trastorno hepático parece tener papel importante para alargar la semivida o semidesintegración del metabolito activo de la lidocaína (xylocaína). La farmacocinética de las benzodiacepinas también es modificada con la edad, probablemente por disminución de la actividad microsomal.

EXCRECION

La eliminación renal de los fármacos sólo puede ocurrir si los medicamentos que llegan a los riñones son sustancias hidrosolubles. Como alrededor del 20^o/o del gasto cardíaco pasa por los riñones, la mayor parte de los medicamentos serán expuestos a eliminación por esta vía. En consecuencia, al modificarse la función renal con la edad también cambia la eliminación de los fármacos.

Hay abundante literatura que indica que la función renal disminuye con la edad. El índice de filtración glomerular (IFG), medido como depuración de inulina o de creatina, puede disminuir incluso el 50^o/o entre los 20 y los 90 años de edad. Con la edad también disminuyen la capacidad de concentrar orina durante la abstinencia de agua y la conservación renal de sodio.

El efecto global de la menor función renal con la edad creciente debiera producir depuración menos eficaz de fármacos y, en consecuencia, mayor concentración de los mismos en la sangre. En consecuencia, los sistemas de posología deben modificarse. En realidad, fármacos de la índole de penicilina, dihidroestreptomina, tetraciclina y kanamicina que se excretan principalmente por los riñones, muestran cambios relacionados con la edad en la concentración plasmática y en el índice de semidesintegración.

MODIFICACION EN LOS ORGANOS EFECTORES QUE ORIGINAN CAMBIOS EN LA REACTIVIDAD A FARMACOS

La edad creciente, especialmente de la edad adulta a la vejez, suele caracterizarse por aumento de la intolerancia a los fármacos. Ello depende principalmente de la disminución de la capacidad funcional de muchos sistemas orgánicos.

Digital. Los glucosidos digitálicos se emplean para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, por la capacidad para mejorar la contractilidad miocárdica. También se usan para inhibir arritmias cardíacas de origen supraventricular, por su efecto sobre las propiedades eléctricas del corazón. El índice terapéutico de estos medicamentos es particularmente estrecho, por lo cual ocurren manifestaciones tóxicas graves cuando se ingiere aproximadamente el 60^o/o de la dosis mortal. Los síntomas más corrientes de digitalismo son los que resultan de los efectos sobre aparatos gastrointestinal nervioso central y cardiovascular.

Fármacos que más a menudo causan reacciones adversas

Analgésicos (aspirina)
Antiácidos (milanta)
Antiartríticos
Anticoagulantes
Antihipertensivos

Antimicrobianos
Glucosidos cardíacos
Psicotropos
Diuréticos (tiazidas)
Esteroides

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN ANCIANOS

1. Los ancianos son particularmente susceptibles a las reacciones farmacológicas adversas y soportan el embate de los efectos medicamentosos inconvenientes.

2. Se modifica la reactividad a los fármacos por virtud del cambio en los procesos de manejo de los fármacos en el cuerpo, modificación de la reactividad tisular e influencia de entidades nosológicas coexistentes.

3. Posiblemente disminuya la absorción de medicamentos. Es probable que la distribución de fármacos sea modificada por los cambios en la composición corporal que se ha comprobado ocurren. En particular, disminuyen mucho en la vejez el índice y la eficacia de los procesos de eliminación medicamentosa.

4. La homeostasia en general se torna menos reactiva al avanzar los años, de modo que los mecanismos compensadores, que en pacientes jóvenes ayudan a amortiguar el cuerpo contra efectos secundarios molestos, son menos eficaces.

5. A causa de los riesgos adicionales de recetar para el anciano, debe tenerse cuidado particular al considerar el tratamiento farmacológico.

6. El clínico debe tener certeza absoluta de que se necesita tratamiento farmacológico, pues muchas enfermedades que sufren los ancianos no necesitan tratamiento medicamentoso.

7. La decisión en cuanto al tipo de fármaco recetado y a la preparación y la dosis que se emplean, debe hacerse tomando en cuenta la edad y el estado general del paciente.

8. En general, el paciente anciano necesita dosis farmacológicas menores que las que suelen aplicarse a adultos jóvenes.

9. Sólo deben recetarse los medicamentos que en realidad necesita el enfermo; la probabilidad de errores al medicar y de reacciones adversas o interacciones aumenta según lo hace el número de fármacos recetados.

10. Los regímenes posológicos deben hacerse lo más sencillos posible; el envase especial y el etiquetado claro deben ayudar a disminuir la falta de cumplimiento de las indicaciones para administrar medicamentos.

11. No es raro que se necesite un vecino, un familiar o una enfermera social para que vigilen el tratamiento farmacológico.

MECANISMOS Y EJEMPLOS DE INTERACCION FARMACOLOGICA

Mecanismos farmacológicos

Interacción

Absorción

El hidrógeno de aluminio dificulta la absorción de tetraciclina.

Posible alergenicidad cruzada
Excreción aumentada
o disminuida

Cefalosporinas con penicilina.
Los diuréticos tiazídicos pueden predisponer al paciente al digitalismo por pérdida del ión K en la orina.

Conflictos metabólicos

Las cumarinas aumentan el metabolismo de barbitúricos.

Conjugación a proteínas plasmática

Los sulfonamidas disminuyen la conjugación a proteínas plasmáticas de la fenilbutazona.

Irritación de la mucosa

La aspirina sumada a fenilbutazona irrita más el estómago que cualquiera de estos fármacos por sí solo.

Competencia hacia sitios receptores

La metildopa (aldomet) disminuye el número de sitios receptores para fármacos adrenérgicos y para otros fármacos antihipertensivos.

Aumento o disminución del efecto farmacológico

El alcohol aumenta el efecto de los barbitúricos; los antidepresores tricíclicos disminuyen el efecto del propanolol (inaleral).