

CAPÍTULO 5:

FARMACOCINETICA E INTERACCIONES ENTRE DROGAS EN GERIATRIA

Malgor-Valsecia

INTRODUCCION

La geriatría es una rama de la medicina que se encarga del estudio de los problemas biomédicos que se desarrollan en relación con la vejez. En tal sentido los estudios demográficos demuestran en los últimos 30-40 años un notable y progresivo incremento de la población anciana. Como consecuencia los fenómenos médicos que ocurren en esta época de la vida son cada vez más frecuentes por lo que el médico general, sin haber recibido un entrenamiento específico en esta área debe sin embargo resolver los particularísimos problemas clínico-terapéuticos que ocurren en la vejez.

FARMACOEPIDEMOLOGIA GERIATRICA

La definición de vejez o ancianidad depende de factores relativos. En general, se acepta la edad de 65 años como límite para el comienzo de la ancianidad o vejez. Sin embargo en los últimos años este concepto ha sufrido algunos embates de quienes creen que la ancianidad en la década última del siglo debería comenzar a los 75 años.

En cualquier caso la población anciana aumenta progresivamente. En los Estados Unidos esta población (mas de 65 años) representa el 12%, es decir aproximadamente 35 millones de personas. Esta población sin embargo consume el 35% de las prescripciones de medicamentos. Se estima que en el año 2000 el porcentaje de ancianos será en este país del 17%. En la Argentina la población anciana es aproximadamente el 8% de acuerdo al último censo de 1989. También el consumo de fármacos es muy alto y debe representar un porcentaje similar o aún mayor.

De acuerdo con estadísticas en países desarrollados el 93% de los ancianos ha recibido por lo menos un tratamiento farmacológico en el último año. Las mujeres consumen

más drogas que los hombres y los fármacos de mayor uso son los siguientes:

Drogas cardiovasculares: 55%
Drogas que actúan en el SNC: 14%
Analgésicos y antiinflamatorios: 10%
Vitaminas, laxantes, antibióticos, suplementos alimentarios y otros: 21%

Esas mismas estadísticas establecen que el promedio de drogas usadas por pacientes ancianos es de 2,9 (USA). En Inglaterra y en los países escandinavos el promedio de droga por paciente es de 5. La conducta prescriptiva en pacientes ancianos es en general mucho mayor que en la población joven, fenómeno que es aún más evidente en pacientes internados. Por otra parte la terapéutica múltiple o polifarmacia es más frecuente en los ancianos que en la población general. Los psicofármacos son utilizados con mayor frecuencia en la vejez habiendose observado un incremento especial con el uso de ansiolíticos e hipnóticos. El uso indiscriminado de psicofármacos se observa aún en hogares geriátricos.

Los progresos en farmacología geriátrica en los últimos años han sido notables por lo que existen numerosos tratamientos para enfermedades crónicas que afectan a personas de edad avanzada. Además la terapéutica sintomática es muy común, lo que explica el empleo de múltiples medicamentos.

Con respecto a los efectos adversos de las drogas en los ancianos se observó un aumento importante. En EEUU, Irlanda e Israel el 15 a 25% de los pacientes internados padecen efectos adversos a las drogas. Este promedio es 2-3 veces mayor que lo que se observa en pacientes menores de 30 años. En la misma estadística, de 863 pacientes internados 19% padeció por lo menos un episodio de reacción adversa durante su hospitalización. En general, puede afirmarse que los fenómenos de sobredosis y reaccio-

nes adversas se relacionan con los cambios farmacocinéticos que ocurren en la vejez.

Es también frecuente que el paciente anciano no cumpla o cumpla mal las indicaciones de una prescripción. Este es un factor al que debe prestarse especial atención. En un estudio estadístico se demostró que el 40% de los ancianos no cumplen correctamente con las indicaciones de la prescripción y a veces ello ocasiona graves consecuencias. Por ejemplo un anciano tratado crónicamente con un analgésico, antiinflamatorio no esteroide (AINE) dejó de tomar ranitidina debido a que había experimentado una clara mejoría de su gastritis, a los 15 días fue internado en una sala de terapia intensiva a consecuencia de una grave hemorragia digestiva y hematemesis.

FARMACOCINETICA EN LA EDAD AVANZADA

Los principales parámetros farmacocinéticos se modifican con el envejecimiento alterándose la respuesta a las drogas prescritas. Como un concepto general puede afirmarse que los problemas farmacoterapéuticos originados ocurren en general porque las dosis utilizadas resultan muy altas para los ancianos (dosaje excesivo). Por ende y como un regla general las dosis usuales de los fármacos deben ser reducidas para evitar sobredosis y efectos adversos. Los ancianos poseen un tamaño corporal menor que la población general, y los órganos fundamentales para la biotransformación y eliminación de los fármacos se encuentran en una relativa insuficiencia.

-ABSORCION.

La absorción gastrointestinal de las drogas puede modificarse con la edad, de acuerdo con los siguientes fenómenos:

1. **La secreción basal, la acidez y la máxima secreción de jugo gástrico** disminuyen con la edad. Con frecuencia existe hipotrofia o atrofia de la mucosa gástrica. Como consecuencia el pH del contenido gástrico aumenta y ello dificulta la absorción de drogas ácidos débiles y la solubilidad de otras. Un pH más alcalino acelera el tiempo de vaciamiento gástrico dificultando la absorción de los ácidos débiles e incrementando la absorción de bases débiles ya que llegan más rápidamente al intestino delgado

donde se absorben. La aclorhidria también puede dificultar la absorción por razones similares.

2. Drogas que modifican la **motilidad gastrointestinal** como los opiáceos, los anticolinérgicos o los antidepresivos tricíclicos, dificultan la absorción en una forma más importante en ancianos que en los jóvenes.

3. La absorción de **calcio, hierro, tiamina, vitamina B12** disminuyen con la edad, coincidiendo con la disminución de la actividad de los procesos de transporte activo.

4. **Biodisponibilidad:** las drogas como lidocaína, propranolol o labetalol que poseen un alto índice de metabolización en el primer paso por el hígado exhiben una mayor biodisponibilidad en ancianos que en jóvenes, debido a la relativa insuficiencia hepática.

En general, sin embargo, no existen grandes o muy importantes diferencias en la absorción entre jóvenes y ancianos. Se incrementa sin embargo la variabilidad interindividual en la absorción de los medicamentos.

-DISTRIBUCION.

La composición orgánica es un factor muy importante en la distribución de las drogas.

1. La cantidad total de **agua corporal** disminuye en los ancianos: 61% del peso corporal en jóvenes, 53% en ancianos.

2. La **masa corporal magra** también disminuye 19% del peso corporal en jóvenes y 12% en ancianos.

3. **La grasa o lípidos corporales** por el contrario se incrementa: 26-33% en mujeres, 18-20% en hombres del peso corporal en jóvenes; 38-45% mujeres, 36-38% en hombres ancianos.

Se presume que las drogas **hidrofílicas** que se distribuyen en la masa acuosa o en la masa magra corporal principalmente, exhibirán mayor concentración en ancianos, que en jóvenes. El volumen de distribución de una droga hidrosoluble es menor en el anciano con una mayor concentración plasmática. Esto se observa por ejemplo con el

alcohol, digoxina, cimetidina por lo que las dosis por Kg de peso deben reducirse. De la misma manera, drogas altamente **lipofílicas** como el tiopental tienen un mayor volumen de distribución en personas ancianas por la mayor cantidad de grasa corporal.

4. Los **transportadores plasmáticos** sufren también algunos cambios en personas de edad avanzada. Por ejemplo la **albúmina** que actúa como transportador de drogas ácidos débiles, disminuye su concentración en los ancianos: 4,7 g/100 ml en jóvenes y 3,8 g/100ml en ancianos. La **glicoproteína ácida 1**, por el contrario tiende a aumentar en ancianos. Así, las drogas ácidos débiles se unen a albúmina y como está disminuida en el plasma aumenta la fracción libre que es la farmacológicamente activa con la posibilidad de mayores efectos. Lo contrario ocurriría con bases débiles (lidocaína por ejemplo) que disminuiría la fracción libre. Por ejemplo: la concentración de droga libre naproxeno en ancianos es el doble que en jóvenes (ácido débil), lo mismo pasa con otros ácidos débiles pero en menor proporción con un 50% de incremento de droga libre: acetazolamida, ácido valproico, diflunizal, salicilatos, warfarina, difenilhidantoína y fenilbutazona. Algunas drogas como la fenitoína por ejemplo requieren el dosaje plasmático para una mayor seguridad en la dosificación.

5. **Cambios en la perfusión hística:** con el envejecimiento se observa también una disminución del gasto cardíaco y de la resistencia periférica, lo que puede traer una disminución en los flujos sanguíneos regionales, ello puede ocasionar importantes repercusiones en la absorción, distribución y los efectos farmacológicos de las drogas. Debe tenerse en cuenta la especial situación de los flujos sanguíneos de los riñones, hígado, cerebro, pulmones, corazón, etc.

-METABOLISMO

En general puede afirmarse que el metabolismo hepático disminuye con la edad, los cambios ocurren sobre todo en fase I del metabolismo, es decir que se hallan disminuidas principalmente las oxidaciones, y más o menos preservadas las glucurononconjugaciones. Esto puede plantear problemas en ancianos con la utilización de diferentes

medicamentos como por ejemplo ansiolíticos o hipnóticos. La mayoría de las benzodiazepinas (BZ) deben ser primero oxidadas (metabolitos activos, fase I) y luego conjugadas (metabolitos inactivos, fase II).

Los metabolitos oxidados pueden ser activos y ligarse o unirse al receptor de BZ (aunque en general poseen menos actividad que la droga madre). Los metabolitos glucurononconjugados son inactivos y se excretan con facilidad.

Los ancianos tienen disminuidos: la masa hepática, el flujo hepático y las oxidaciones. Esto hace que la fase I se demore y se acumulen droga activa y metabolitos activos, produciendo un efecto de sobredosis y posible incremento de los efectos adversos. La glucuronación, sulfatación y acetilación no estarían tan afectadas en ancianos (fase II).

En pacientes con cirrosis, enfermedad hepática avanzada o en ancianos no se afecta significativamente la actividad enzimática conjugativa. En estos casos especiales se puede administrar oxazepam, temazepam o lorazepam, los cuales son metabolizados exclusivamente por conjugación, teniendo especial cuidado con el **lorazepam**, sobre todo en ancianos por la alta incidencia de amnesia y confusión mental que produce. Podemos decir que las BZ de acción intermedia y prolongada son más susceptibles de acumulación y son las que necesitan mayores ajustes de las dosis y/o intervalos entre las mismas en hepáticos y ancianos. Según estudios recientes, las dosis de benzodiazepinas se deberían reducir a la mitad en ancianos (Martindale, 1993), tratando de evitar la vía intravenosa por la posibilidad de producir apneas.

Los efectos metabólicos pueden atribuirse a uno o más de los siguientes factores:

-Disminución de la permeabilidad de la membrana celular del hepatocito al pasaje de moléculas.

-Alteraciones en la concentración de enzimas o hemoproteínas celulares.

-Disminución de la concentración del citocromo P450 y del sistema de NADPH.

-Disminución de la citocromo P450 reductasa.

También se ha observado una menor tasa metabólica con las siguientes drogas: Imipramina y antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, meperidina, fenilbutazona, propranolol, quinidina, teofilina y tolbutamida. Como mencionáramos, la disminución del metabolismo puede ser la consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo hepático en el anciano e hipotrofia de la masa hepática.

La cimetidina, es un agente antiulceroso capaz de producir disminución del flujo sanguíneo hepático e inhibición de las oxidasas de función mixta. Lo mismo puede ocurrir con otras drogas inhibitoras enzimáticas como eritromicina, cloramfenicol, etc, que administradas conjuntamente con fármacos que se metabolizan por oxidación (teofilina, fenitoína, benzodiazepinas, propranolol, etc) pueden desencadenar una interacción peligrosa por acumulación del fármaco.

-EXCRECION.

La excreción renal declina también con la edad. El clearance de creatinina puede reducirse hasta en un 50% a los 80 años (comparado con jóvenes de 25-30 años). Por supuesto existe una gran variación interindividual. Entre los 20-40 años el clearance de creatinina es de 140 ml/min. De 40-55 años es de 127 ml/min. De 65 a 75 es de 110 ml/min y de 75 a 85 es de 95 ml/min.

La excreción de las drogas se afecta en forma similar, la filtración glomerular y las funciones excretoras tubulares se afectan por igual. Esto puede resultar en un claro incremento de la vida media de las drogas, tendencia a acumulación y producción de efectos tóxicos. Fácilmente de observar con digoxina por ejemplo, que se elimina por riñón.

Particularmente las siguientes drogas disminuyen su eliminación renal en ancianos:

Aminoglucósidos, ampicilina, cefalosporinas, doxiciclina, sulfonamidas, tetraciclinas. Tiazidas, furosemida y triamtereno. Atenolol, digoxina. Fenobarbital, amantadina, cloropropamida.

-VIDA MEDIA PLASMÁTICA EN EL ANCIANO.

En general por los factores farmacocinéticos mencionados, la vida media plasmática de

las drogas se incrementa y en algunos casos marcadamente.

FARMACO	VIDA MEDIA PLASMÁTICA	
	(horas)	
	25 años (promedio)	70 años (promedio)
Lidocaína	1.2	2.6
Ampicilina	1.2	1.7
Cefamandole	1.1	1.0
Carbenicilina	1.0	1.4
Cefradina	0.5	1.2
Penicilina G	0.5	1.0
Aminopirina	3.3	8.2
Practolol	6.5	8.6
Propranolol	2.3	3.0
Gentamicina	2.3	5.1
Imipramina	18	24
Tioridazina	8	16
Doxiciclina	12	17
Amitriptilina	8	13
Clortalidona	53	369
Fenilbutazona	72	100
Fenobarbital	73	100
Digoxina	50	70
Litio	18	32
Diazepam	18	
Espironolactona	28	80

ESTADO NUTRICIONAL Y EFECTOS DE LOS FARMACOS.

Con frecuencia el estado nutricional de los ancianos no es óptimo. Los mismos pueden padecer deshidratación, un déficit proteico, o **hipoproteíemia**, puede afectar la síntesis proteica, la síntesis de enzimas y por ende la metabolización, el transporte plasmático y la excreción. El hábito de fumar, la nicotina, incrementa la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se induce así el metabolismo de algunas drogas como la teofilina.

EFECTOS ESPECÍFICOS DE FARMACOS EN EL ANCIANO:

1. ANALGESICOS.

Los **opiáceos** como morfina, meperidina, pentazocina exhiben una vida media más prolongada y una menor metabolización en los ancianos, por los parámetros farmacocinéticos alterados que antes mencionara-

mos. Por eso los ancianos, en general son más sensibles que los jóvenes, sobre todo en los referente a la depresión respiratoria.

Los AINEs son potencialmente más peligrosos en los ancianos. Las drogas tipo aspirina causan con más frecuencia irritación de la mucosa gastrointestinal, gastritis y hemorragia digestiva, que a veces puede ser mortal. Los AINEs también pueden causar otros trastornos como hiperkalemia e insuficiencia renal a veces irreversible. Por eso los ancianos con enfermedades crónicas que requieren estos agentes como osteoartritis por ejemplo, deben ser frecuentemente controlados en su función renal, ya que los AINE tienden a acumularse y provocar dichos efectos. Los agentes AINEs como indometacina, piroxicam, ibuprofeno (pero no el sulindac) disminuyen el efecto diurético de la furosemida (diurético de alta eficacia) y antagonizan o declinan el efecto antihipertensivo de bloqueadores beta adrenérgicos, tiazidas, inhibidores de convertasa de angiotensina y otras drogas por inhibir la síntesis de prostaglandinas renales. La elevación de la presión puede ser leve o severa en paciente hipertensos cuando se administran conjuntamente los AINEs con estos antihipertensivos.

2. ANTICOAGULANTES.

Los cumarínicos (warfarina) pueden ser más peligrosos en ancianos que en jóvenes, aunque aún es controversial y por ende no aceptado por todos. Algunos estudios demuestran un efecto mayor de la warfarina en su acción inhibidora de la síntesis de vitamina K y factores de coagulación k dependientes. Por eso es factible la aparición de hemorragias como complicación por lo que debe controlarse con gran cuidado el tiempo de protrombina.

3. DROGAS CARDIOVASCULARES.

La administración de **digoxina** debe ser cuidadosa ya que la excreción renal de la que depende su vida media puede estar disminuida. El volumen de distribución depende de la **masa magra** que está disminuida en ancianos. Por eso las dosis deben ser controladas, sobre todo las iniciales.

Los **diuréticos** pueden producir mayores efectos adversos en los ancianos: hipokale-

mia, hiperglucemia, hiponatremia, hiperuricemia.

Los **antiarrítmicos** sobre todo quinidina, lidocaína, procainamida, NAPA, exhiben una vida media más prolongada en ancianos por lo que se incrementa el riesgo de toxicidad.

Los **bloqueantes de los canales de calcio**, verapamilo o diltiazem, también producen mayores efectos en los ancianos.

Los **β bloqueantes** fueron investigados extensivamente, estos agentes pueden ser peligrosos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en arteriopatías periféricas, insuficiencia cardíaca, síndromes depresivos, etc.

3. PSICOFARMACOS.

Los neurolépticos producen más efectos adversos en ancianos. Por supuesto son útiles en indicaciones precisas, pero deben ser estrictamente monitoreados. Los efectos antimuscarínicos de las fenotiazinas pueden provocar inconvenientes mayores en ancianos que en jóvenes. De la misma manera la **hipotensión ortostática** de la clorpromazina y derivados es también más evidente que en jóvenes. Los efectos sedativos de los neurolépticos pueden ser mayores en los ancianos. En tal caso utilizar haloperidol que tiene poca acción sedativa. A veces los efectos sedativos son convenientes (usar tioridazida en este caso). Los efectos extrapiramidales son intensos con las butirofenonas, siendo más evidentes en ancianos. Por supuesto no están indicados en ancianos con enfermedad de Parkinson y a veces pueden desencadenar esta enfermedad en con sintomatología subclínica.

En general, la vida media de las fenotiazinas aumenta. La tioridazina duplica su vida media plasmática en ancianos. El transporte plasmático se modifica, ya que la fracción libre se incrementa.

El **litio**, debe ser monitoreado estrechamente por las variaciones más evidentes del clearance renal. Debe cuidarse la interacción con diuréticos o con las dietas hiposódicas.

Los **antidepresivos tricíclicos** producen mayores efectos adversos en los ancianos. Es preferible elegir los que menores accio-

nes antimuscarínicas posean como desipramina o nortriptilina. Los IMAO también potencian sus efectos adversos.

La enfermedad de Alzheimer (pérdida progresiva de la memoria y el juicio crítico) tiene como supuesta base bioquímica una disminución de la colinacetilasa en el SNC y disminución de la acetilcolina de las neuronas. Las neuronas colinérgicas tienden a desaparecer o destruirse. También se observaron disminuciones en las concentraciones de noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina y somatostatina. Estos enfermos se agravan significativamente con antimuscarínicos centrales. En 1990 la FDA autorizó el uso limitado de **tetrahidroaminocridina (THA)** un inhibidor de colinesterasa de larga duración, sus resultados no son aún alentadores. También el deprenil (IMAO-B) a demostrado ciertos efectos útiles.

Los llamados vasodilatadores cerebrales no poseen ningún efecto útil en esta enfermedad.

Como ya mencionáramos los ansiolíticos producen en ancianos mayores signos de sobredosis, confusión mental, amnesia, sedación excesiva y dependencia.

En resumen, puede afirmarse que los pacientes con edad avanzada poseen cambios fisiológicos en su estructura biológica que influyen la absorción, distribución, transporte plasmático, metabolismo y excreción de los fármacos. Por lo tanto el paciente debe ser considerado en forma integral de acuerdo con el déficit biológico que pueda padecer a fin de que la terapéutica farmacológica sea realmente racional y beneficiosa para el mismo.

BIBLIOGRAFIA

.Ritschel, W.A. Pharmacokinetics in the aged. En: Pharmacologic aspects of aging. Pagliaro L.A., Pagliaro A.M. (Eds. Mosby, 1983)

. Abrahams W.B. Cardiovascular drugs in the elderly. Chest 98:980, 1990.

.Montgomery P.R., Berger L.G., Mitenco P.A. y Sitar D.S. Salicylate metabolism: Effects of age and sex in adults. Clin. Pharmacol. Therap. 39: 571, 1986.

. Katzung B. Special aspects of geriatric pharmacology en: Basic and clinical pharmacology. Katzung B., 5ª edición, 1992.

. Vestal R. E., Montamat S.C., Nielson C.P. Drugs in special patients groups: The elderly. En: Clinical pharmacology. Basic principles in therapeutics. Melmon K.L.; Morrelli F.H.; Hoffman B.B. y Nieremberg D.W. (Eds). Mc Graw-Hill, Inc. 1992.

. Vestal R. E., Cusack, B.J. Pharmacology and aging. En: Handbook of the biology of aging, 3th ed. Schneider E.L. y Rowe J.W. (Eds). Academic press, San Diego, 1990.

. Pearson M.W. y Roberts C.J. Drug induction of hepatic enzymes in the elderly. Age ageing. 13:313, 1984.

. Clinical pharmacology. American college of physicians. 563:647, 1986.