

Adecuación de la dosificación de medicamentos en el adulto mayor

M.A.F. Miriam Zavaleta-Bustos*

* Profesora de Asignatura, Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México.

Solicitud de sobretiros:
M.A.F. Miriam Zavaleta Bustos
E-mail: miriamzav@gmail.com

Recibido para publicación: 13-12-12.
Aceptado para publicación: 12-02-13.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

En el adulto mayor, la adecuación en la dosis, frecuencia y vía de administración de los medicamentos es de suma importancia para un uso racional. En gran medida, la necesidad de adecuación reside en los múltiples cambios fisiológicos que los pacientes presentan y su impacto en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos; como ejemplo: el aumento de volumen de distribución, la disminución de perfusión sanguínea y menor biotransformación, así como eliminación. El monitoreo de la función renal a través de diversas fórmulas que estiman la filtración glomerular, la dosificación de acuerdo al peso del paciente y la medición de concentraciones séricas son de gran ayuda para el ajuste de dosificación.

Palabras clave: Paciente geriátrico, ajuste posológico, dosis, farmacocinética, farmacodinamia.

SUMMARY

Modification to medication doses received by elderly adults is of major importance to a rational use of drugs. In most cases, the need of adequacy resides in multiple physiological changes that geriatrics show and its impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics of medication, as an example: the increase of distribution volume, decrease of blood perfusion and lower metabolism as well as elimination. Monitoring of renal function through diverse formula that estimate glomerular filtration rate, dosing by weight and measurement of serum concentrations are helpful to dose adjustment.

Key words: Geriatrics, dose adjustment, dosification, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

El uso de medicamentos es la medida terapéutica más utilizada en el paciente geriátrico, tanto en los padecimientos agudos como crónicos; sin embargo, suele ser uno de los aspectos más difíciles del cuidado del paciente⁽¹⁾. Es por ello que la farmacoterapia requiere una atención especial en la selección de los fármacos y en algunos casos la modificación del régimen posológico, esto asociado con cambios fisiológicos y susceptibilidad individual. El objetivo de este trabajo es revisar los fundamentos de las modificaciones posológicas en este sector de la población.

En gran medida, la necesidad de adecuación de la dosis reside en los múltiples cambios fisiológicos que el adulto mayor presenta en comparación con el adulto joven, que

relacionándolos con el uso de los medicamentos se traducen en cambios en la farmacodinamia y farmacocinética. Para ello es fundamental recordar que la farmacocinética es el conjunto de procesos de transformación que sufre un medicamento al momento de ser administrado y los cambios de concentración que esto provoca; este proceso se compone de los pasos que conforman el mnemotécnico LADME: Liberación, Administración, Distribución, Metabolismo y Eliminación. Por otra parte, la farmacodinamia se refiere al efecto del fármaco en el sitio de acción sobre los receptores en los que actúa, lo concerniente al mecanismo de acción⁽²⁾.

La fase de liberación del medicamento está asociada con la forma farmacéutica y la tecnología que se hayan empleado en

ella, los cambios fisiológicos del paciente anciano afectan en menor medida esta fase. Sin embargo, prácticas para facilitar la deglución, como dividir tabletas de liberación prolongada, son inapropiadas, ya que la finalidad de estas formulaciones es mantener un efecto sostenido durante el intervalo de administración, no una liberación súbita que se provoca al triturar la tableta. Lo mismo sucede con tabletas de capa entérica, cuya finalidad es preservar la integridad de la tableta para que el fármaco sea absorbido en el intestino.

ABSORCIÓN

En los fármacos administrados por vía oral debe tenerse en cuenta que la motilidad gastrointestinal en términos de vaciamiento gástrico y peristalsis decrece en el adulto mayor, lo que podría reducir la absorción⁽¹⁾. En este aspecto, los resultados son contradictorios; algunos estudios muestran que no existen cambios en la absorción, mientras que otros han observado reducción en la absorción de vitamina B12, hierro y calcio debido a los mecanismos de transporte activo. Por otra parte, la absorción de levodopa se ve aumentada, probablemente asociada a la reducción de dopa-decarboxilasa en la mucosa gástrica⁽³⁾.

La absorción de fármacos vía intramuscular, subcutánea y transdérmica disminuye debido al decremento de perfusión sanguínea en los tejidos⁽⁴⁾.

El efecto de primer paso (en inglés *first-pass effect*, se refiere a una biotransformación temprana por el paso a través de la vena porta hepática) también se ve afectado por esta disminución de flujo sanguíneo, ya que los profármacos como el enalapril no son transformados al principio activo, o son transformados en menor medida en el adulto mayor⁽³⁾.

DISTRIBUCIÓN

Los cambios en esta etapa ocurren debido a que en el paciente añoso disminuye la cantidad de agua total en el cuerpo y aumenta la grasa corporal^(2,3), de manera más importante en las mujeres que en los hombres. La masa muscular también disminuye, por lo que los fármacos con importante unión a músculo (p. ej., digoxina) incrementan sus concentraciones plasmáticas⁽⁴⁾.

Asimismo, la síntesis de proteínas como la albúmina, de carácter ligeramente básico, a la que se unen fármacos ácidos, disminuye; mientras que la alfa-1 glicoproteína ácida, a la cual se unen fármacos básicos, se incrementa⁽¹⁾; aunque la significancia clínica de estos cambios en la edad avanzada parece tener poca relevancia clínica de acuerdo con algunos autores^(3,5).

Todos estos factores pueden modificar el volumen de distribución; para los fármacos lipofílicos aumenta y para los hidrofílicos disminuye. Estos cambios son de especial importancia en fármacos como la digoxina, teofilina, gentamicina y cimetidina, los cuales pueden encontrarse en concentraciones tóxicas, con dosis que usualmente son terapéuticas en el

adulto joven⁽⁴⁾. Por ejemplo, cuando el paciente se encuentra en estado de hipoalbuminemia, resulta conveniente medir niveles de fármaco libre en sangre, ya que la concentración total reportada puede ocasionar errores de dosificación⁽⁵⁾.

METABOLISMO

El hígado es el órgano más importante para la biotransformación de los fármacos y dicho proceso conlleva variables de importancia como el flujo sanguíneo hepático, así como la síntesis de las diferentes isoenzimas del citocromo P450^(2,4). En el adulto mayor la diversificación de las enzimas disminuye, afectando especialmente en las reacciones de fase I correspondientes a la oxidación, reducción e hidrólisis⁽⁴⁾.

Una modificación adicional es la disminución de la masa hepática; sin embargo, los cambios farmacocinéticos en esta etapa pueden no verse homogéneamente en la población, debido a la gran variabilidad interpersonal⁽⁴⁾.

ELIMINACIÓN

Una importante cantidad de fármacos es eliminada vía renal, por lo que la modificación más frecuente asociada a esta etapa es una prolongación de la vida media de eliminación de los mismos, debida a la disminución de la función renal y a su relación directamente proporcional con el volumen de distribución antes explicado.

Se sabe que la disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular es del 20 al 50% desde los 20 a los 90 años. Asimismo se encuentra la disminución del flujo sanguíneo renal, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial⁽³⁾. Los cambios inciden en la depuración de fármacos hidrosolubles como los antibióticos, diuréticos, digoxina, algunos beta-bloqueadores, litio y AINEs⁽³⁾.

Monitorear las modificaciones es posible a través del cálculo de la tasa de filtración glomerular o depuración de creatinina, ya que la creatinina sérica *per se* no es un buen predictor de la función renal en el paciente geriátrico, pues la masa muscular está disminuida y por ello la producción de creatinina.

Una alternativa es la medición de cistatina C4, que es constante durante la vida del individuo; sin embargo, no se ha demostrado superioridad contra la creatinina sérica⁽³⁾, además de que no es una prueba generalizada existente en nuestros sistemas de salud. Más adelante se volverá a discutir este aspecto orientado al ajuste posológico.

FARMACODINAMIA

Existe limitada evidencia acerca de los cambios que a este nivel pueden presentar los pacientes geriátricos; en términos generales se traduce en un efecto incrementado del fármaco,

tanto terapéutico como incremento en la prevalencia de reacciones adversas.

Uno de los ejemplos mejor estudiados es el efecto de las catecolaminas en el corazón del paciente anciano. En este grupo de edad existe una regulación a la baja de los receptores beta-adrenérgicos y una respuesta reducida a la estimulación beta-adrenérgica, lo que se ve reflejado en un menor efecto de los beta-bloqueadores en la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. Es por ello que los beta-bloqueadores no deben ser considerados de primera elección para la hipertensión no complicada⁽⁴⁾.

Además, existe un decremento de la respuesta barorreceptora, lo que explica la sensibilidad a los nitratos y una disminución en la distensibilidad de los vasos sanguíneos con engrosamiento de los mismos, que pudiera explicar el aumento en las cifras de presión sistólica. Además, los pacientes añosos son más propensos a la hipotensión postural que los pacientes jóvenes, no solamente con los fármacos antihipertensivos, sino con antipsicóticos y antiparkinsonianos⁽⁴⁾.

Otro grupo de importancia desde el punto de vista farmacodinámico son los fármacos de acción central, ya que la barrera hematoencefálica se torna menos efectiva, exponiendo al paciente a mayor riesgo de toxicidad. Existe mayor riesgo de sedación y delirium, tanto propios de la edad como de la exposición a fármacos. También se ha observado un incremento en la sensibilidad de los fármacos antiepilépticos⁽³⁾.

AJUSTE POSOLÓGICO

Función renal

Como se revisó anteriormente, la disminución de la función renal cobra un papel fundamental en la eliminación de fármacos. Por ello cobra relevancia el monitoreo de los pacientes de avanzada edad cuantificando la tasa de filtración glomerular para hacer ajustes en la dosificación, especialmente para los fármacos de estrecho margen terapéutico como digoxina y litio⁽⁴⁾.

Sin duda, el método más exacto es la recolección de orina de 24 horas para determinar la depuración de creatinina y con esto la tasa de filtración glomerular; sin embargo, en muchas ocasiones esto no es posible, ya sea por costo o inclusive por falta de práctica. Como consecuencia, se tienen a la disposición del personal de salud diversas fórmulas que permiten estimar la tasa de filtración glomerular del paciente, como la estimación Cockcroft-Gault y a través de la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) con 4 o 6 variables.

La fórmula de Cockcroft-Gault se obtuvo a través de información de 249 hombres de entre 18 y 92 años, de los cuales 24% fueron mayores de 70 años; esta información fue construida sin tomar en cuenta la superficie corporal del paciente. Dicha fórmula toma en cuenta el peso, la edad, la creatinina sérica, como se ve a continuación⁽⁶⁾:

a) Para hombres:

$$Cl\ Cr = ((140 - \text{edad años}) \times \text{peso kg}) / Cr\ sérica \times 72$$

b) Para mujeres:

$$Cl\ Cr = (Cl\ Cr\ hombres) \times 0.85: \text{mujeres}$$

Por otra parte, MDRD se estableció a través de modelos computacionales de información de 1,628 personas, tomando en cuenta sexo, edad, creatinina sérica, albúmina y nitrógeno urinario⁽⁶⁾.

Chauvelier⁽⁷⁾ comparó estas tres fórmulas contra la medición de orina de 24 horas, para obtener la tasa de filtración glomerular en pacientes hospitalizados mayores de 75 años, y encontró que tanto Cockcroft-Gault como MDRD4 fueron mejores predictoras de la función renal en comparación con MDRD6, sin diferencia estadísticamente significativa. Los resultados obtenidos a través de Cockcroft-Gault tienden a infraestimar el valor; mientras que los de MDRD, a sobreestimarlos⁽⁸⁾.

Peso

Es común que los pacientes de mayor edad tiendan a perder peso, por lo que es recomendable tener en cuenta las restricciones de dosificación asociadas al peso del paciente. Usualmente, en la información para prescribir o en bases de datos de consulta sobre información de medicamentos las recomendaciones de cambio de dosis por peso van asociadas también a la edad. Tal es el caso del ketorolaco, del cual, para adultos mayores de 65 años y pacientes con peso menor a 50 kg la dosis diaria intravenosa recomendada es menor a 60 mg, comparada con 120 mg/día para el resto de los adultos.

Interacciones farmacológicas

Como parte de la evaluación integral de la farmacoterapia del paciente es recomendable identificar posibles interacciones farmacológicas que pueden estar basadas, ya sea en la farmacocinética o en la farmacodinamia de los medicamentos. Ejemplos de estas interacciones en el anciano son: IECA más espironolactona o AINEs pueden producir hipercalcemia y disminución de la función renal; en el uso concomitante de olanzapina y ciprofloxacina, esta última inhibe el metabolismo del CYP1A2⁽⁶⁾.

Adicionalmente pueden existir interacciones fármaco-padecimiento, es decir, el incremento de problemas de seguridad con el fármaco cuando se utiliza por pacientes con un determinado padecimiento. Como ejemplos: el uso de anticolinérgicos por pacientes con demencia puede desencadenar delirium; AINEs en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca empeoran la función de ambos órganos, y tiazídicos en pacientes con gota incrementan la sintomatología gotosa⁽⁴⁾.

Las acciones correspondientes ante cada una son propias de los medicamentos involucrados, de la frecuencia con que éstas

se presenten (algunas sólo son teóricas) y del impacto en la salud del paciente. Tras un análisis riesgo-beneficio de la terapia el medicamento puede suspenderse o la dosis modificarse.

Fármacos específicos⁽⁶⁾

Como parte de las recomendaciones en el uso de fármacos, los llamados criterios de Beers, contruidos a partir de revisiones bibliográficas y consensos de expertos, incluyen un listado de fármacos cuyo uso está limitado en la población geriátrica, o bien, cuya dosis debe ser modificada. En ellos destacan antipsicóticos, antihistamínicos, relajantes musculares y antidepresivos tricíclicos⁽⁹⁾.

Otros fármacos de relevancia para el paciente geriátrico se citan a continuación:

- Digoxina. La absorción gastrointestinal en el paciente añoso es muy similar a la del paciente joven; sin embargo, el tiempo máximo en plasma se prolonga de 38 a 69 horas en los pacientes geriátricos, lo que prolonga el tiempo requerido para llegar al estado estable de 7 a 12 días. Asimismo, usualmente requiere una disminución de 20% de la dosis comparada con la de los jóvenes⁽³⁾. Con este medicamento, el monitoreo en los pacientes no sólo requiere medición de niveles plasmáticos, sino una evaluación de la función renal y el peso actual.
- IECA. Como se comentó anteriormente, algunos medicamentos de este grupo son profármacos, por lo que una menor perfusión sanguínea en el hígado puede disminuir la concentración del activo. Los ajustes posológicos se requieren cuando el paciente tiene una depuración de creatinina menor a 30 mL/minuto, por su alta eliminación renal.
- Anticoagulantes. Desde el punto de vista farmacodinámico existe una mayor inhibición de la síntesis de vitamina K en los ancianos, aunque el mecanismo no ha sido elucidado; debido a ello, la vigilancia clínica y a través de estudios de laboratorio en estos pacientes debe ser estrecha. Por el contrario, las concentraciones de heparina no sufren alteraciones en este grupo de edad.

- Fármacos con acción central. El paciente geriátrico presenta con mayor frecuencia reacciones adversas asociadas a dichos medicamentos, como delirium, síntomas extrapiramidales, arritmias e hipotensión postural. Por ejemplo, con las benzodiacepinas, la sedación con diazepam y nitrazepam se presenta en dosis y concentraciones plasmáticas menores que en el resto de los adultos. A mayor vida media, mayor será el efecto residual, el riesgo de caídas y otras reacciones adversas; por ello, si no es posible evitar su uso, serán preferibles las de vida media corta.
- Hipoglucemiantes. En los pacientes geriátricos la sensibilidad a estos fármacos es mayor, mas muestran en menor medida los síntomas de alerta neuroglucopénicos y adrenérgicos, por lo que es necesario tener especial atención en el control glucémico de quienes reciben secretagogos de insulina.

CONCLUSIONES

El envejecimiento es un proceso natural que involucra cambios degenerativos, el cual puede afectar la eficacia de los tratamientos que el paciente posee, así como la seguridad de los mismos.

Desde el punto de vista farmacológico, las modificaciones en farmacocinética y farmacodinamia deben ser revisadas en forma individual para cada fármaco y cada paciente. En términos generales, la absorción no se ve afectada, no así la distribución metabolismo y eliminación de los medicamentos, las cuales se ven disminuidas y contribuyen a un incremento en concentraciones plasmáticas e incluso a la acumulación. Por su parte, la farmacodinamia de medicamentos cardiovascular se ve modificada, explicando el incremento de sensibilidad a los efectos terapéuticos de beta-bloqueadores y fármacos con acción central.

Lo anterior conlleva la necesidad de un ajuste posológico atendiendo a la función renal, las variaciones de peso, el monitoreo de interacciones, y a que los niveles plasmáticos se encuentren dentro de rangos terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller S. Chapter 5. Therapeutic drug monitoring in the geriatric patient. In: Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics. 5th edition. American Society of Health-System Pharmacists; 2012. pp. 48-70.
2. Mutschler E, Derendorf H. Drug actions: Basic principles and therapeutic aspects. 6th edition. Alemania: Medpharm GmbH; 1997.
3. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:6-14.
4. Midlöv P, Eriksson T, Kragh A. Capítulo 2. Physiological Alterations with Aging. In: Drug-related problems in the elderly. Springer 2009.
5. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for Older Adults. Mount Sinai Journal of Medicine. 2011;78:613-626.
6. Arriagada RL, Jirón M, Ruiz I. Uso de medicamentos en el adulto mayor. Rev Hosp Clin Univ Chile. 2008;19:309-17.
7. Chauvelier S, Péquignot R, Amzal A, Hanon O, Belmin J. Comparison between the Three Most Popular Formulae to Estimate Renal Function, in Subjects 75 Years of Age or Older. Drugs Aging. 2012 Nov 9 [Epub ahead of print].
8. Péquignot R, Belmin J, Chauvelier S, Gaubert JY, Konrat C, Duron E, Hanon O. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. J Am Geriatr Soc. 2009;57:1638-43.
9. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2012;60:616-31.