

## Polifarmacia, anestesia y geriatría: ¿cuánto es demasiado?

Dr. José Emilio Mille-Loera,\* Dr. Filemón Linares-Nolasco,\*\* Dr. Néstor Armando Sosa-Jaime\*\*\*

\* Anestesiólogo-Subdirector Médico. Instituto Nacional de Cancerología, México.

\*\* Jefe del Departamento de Inhaloterapia. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

\*\*\* Jefe del Departamento de Anestesia. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

### INTRODUCCIÓN

La administración de una técnica anestésica en la actualidad está sustentada en términos de estudios científicos que se fundamentan en amplios conocimientos de farmacología y que puede ser reproducido en cualquier terreno de aplicación, conocimientos que pueden ser transmitidos de generación en generación y fundamentan la enseñanza de la anestesiología moderna.

Uno de los principales objetivos es y será la «anestesia segura». El envejecimiento no es más que el declive funcional, irreversible y progresivo del organismo; limita el rendimiento físico y reduce la adaptación a situaciones de estrés como en un procedimiento anestésico quirúrgico.

El progresivo envejecimiento de la población a nivel mundial se asocia a una elevada prevalencia de enfermedades cronicodegenerativas; el paciente anciano enfrenta una o varias patologías en forma simultánea y por tanto también la necesidad de recibir múltiples medicamentos para el control de su o sus enfermedades; esto implica una mayor complejidad del manejo terapéutico y disminuye por tanto el apego a los tratamientos. Se considera a un paciente adulto mayor a partir de los 60 años, en países desarrollados y la OMS consideran una persona anciana a la edad de 65 años. Para el año 2050, se estima que una tercera parte de la población mundial (32%) serán mayores de 60 años y superarán al número de infantes<sup>(1)</sup>.

En los últimos 25 años la proporción de las personas de 65 años y más de la Ciudad de México se duplicó de 1990 a 2015, pasó de 4.8 a 9.6%, para el año 2030 representarán el 15% de los habitantes capitalinos. En 1990 había 395 mil adultos mayores, para 2015 sumaron 870 mil, lo cual equivale a 475 mil adicionales a los que había hace 25 años. La Ciudad de México es la entidad del país que envejece más rápido y, por lo tanto, es necesario prepararse para atender a

este sector de la población en servicios de salud, movilidad y asistencia social<sup>(2)</sup>.

### DEFINIENDO POLIFARMACIA

La multimorbilidad se define como la coexistencia de dos o más enfermedades en una persona, y esto suele ser más frecuente en el anciano. La presencia de múltiples patologías incrementa la complejidad del tratamiento tanto para el personal de salud como para el paciente e impacta de manera negativa.

Polifarmacia se define como la toma concomitante de varios fármacos. Dependiendo la literatura consultada, los rangos para definir polifarmacia oscilan desde dos o más y en otros casos 11 o más medicamentos; el promedio establecido en la mayoría de los artículos, establece a la polifarmacia como la toma en un día de cinco o más medicamentos<sup>(3)</sup> (Cuadro I).

Es necesario no sólo considerar el número de fármacos, sino también conceptos actuales como «adecuada polifarmacia» y no sólo el término de «muchos»; ya que en algunos casos la administración adecuada de fármacos es necesaria sin importar un valor numérico por sí solo. La multimorbilidad se asocia con un decremento en la calidad de vida, deficiente autocontrol de la salud, pérdida de la habilidad funcional, incremento en periodos de hospitalización, estrés psicológico, mayor utilización de consultas y un gasto de bolsillo elevado destinado al pago de medicamentos.

Por otra parte, el uso de múltiples medicinas implica un riesgo de interacción medicamentosa y se asocia con una mayor mortalidad, caídas, presencia de efectos adversos, mayor tiempo de estancia hospitalaria y mayor número de readmisiones hospitalarias por estas razones.

Los conceptos modernos de polifarmacia no sólo se refieren a un valor numérico sino que también incorporan conceptos

**Cuadro I.** Artículos que definieron el número de fármacos como polifarmacia.\*

Número de medicamentos	Número de estudios	**Referencias
≥ 2	1	13
2 a 9	1	14
≥ 3	1	15
3 a 6	1	16
≥ 4	6	17-22
≥ 5	51	11, 24-73
≥ 6	10	10, 74-82
≥ 7	2	83-84
5 a 9	3	85-87
≥ 9	1	88
≥ 10	1	89
≥ 11	1	90

\* Modificada de: Masnoon N, Shakib S, Ellet KL, Caughey G. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics. 2017;17:230-239.

\*\* Para ver referencias dirigirse al artículo original.

de duración del tratamiento, medicación apropiada o polifarmacia racional<sup>(3)</sup>.

La polifarmacia apropiada o inapropiada se refiere al uso de varios fármacos que no sufran interacciones farmacológicas dañinas para el paciente, potencialicen o inhiban los efectos deseados o medicamentos que dupliquen su indicación clínica<sup>(4)</sup>.

## CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

Una de las principales preocupaciones del anestesiólogo, es enfrentarse a un paciente senil que consume medicamentos para diferentes patologías; sin duda el temor a producir interacción farmacológica no deseada o desconocida entre los tratamientos habituales del paciente y los fármacos anestésicos está latente.

El envejecimiento implica una disminución generalizada de las funciones orgánicas, además de cambios fisiológicos propios de la edad; hay una disminución del agua corporal y un aumento de grasa corporal con pérdida musculoesquelética, la función hepática va disminuyendo paulatina pero progresivamente afectando el metabolismo de fase I, la función renal disminuye significativamente con la edad y hacia los 75 años se tiene una tasa de filtración glomerular del 50% comparada a los 25 años de edad, el número de receptores a diferentes medicamentos y los mecanismos homeostáticos y de autorregulación se ven afectados; un paciente con pobre masa muscular requerirá de menor dosis de bloqueadores musculares, opioides y otros fármacos, el paciente será mucho

menos tolerante a los cambios de presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura alterando el flujo sanguíneo cerebral y cardíaco.

La tríada inicial de la anestesia descrita por Gray de analgesia, hipnosis y relajación muscular, debe reconsiderarse de manera fundamental en el anciano agregando un cuarto concepto que es una adecuada y suficiente protección neurovegetativa. La primera interacción de los tres componentes de la anestesia que se postuló fue la farmacodinámica, la cual consistía en registrar el estado de depresión ventilatoria asociada a la interacción de opioide, hipnótico y relajante. Cinco décadas después, la tríada de Gray continúa vigente y el principio de interacciones que conforman dicha tríada se ha ido ampliando. En el presente seguimos contando con los tres componentes básicos, pero la gama de sus interacciones ha pasado de considerar sólo una (farmacodinámica) a tener en cuenta cuatro interacciones: farmacéutica, farmacocinética, farmacodinámica y termodinámica. Estas interacciones son la base de la tríada actual, y la claridad que tengamos de cada una de ellas va a permitir administrar una anestesia con un enfoque multimodal, más seguro y reproducible<sup>(5)</sup>.

**Interacción farmacéutica:** es la modificación de la estructura físico-química de un medicamento por la acción de otro cuando se encuentran en una misma solución, bien sea en una bolsa, en una jeringa o en un sistema de infusión en «Y».

Deberá cuidarse en este tipo de interacción, el conocimiento de estabilidad y compatibilidad entre drogas; cuando decidamos mezclar dos o más medicamentos o vayan a compartir la misma vía de infusión, deberemos preguntarnos si los medicamentos que vamos a mezclar son compatibles. Es común la mezcla de hipnóticos con opioides o varios hipnóticos sin considerar la compatibilidad o la posible inestabilidad al momento de hacer esta combinación<sup>(6)</sup>.

Si nos referimos al *Handbook on Injectable Drugs*, para conocer sobre la compatibilidad de remifentanilo-propofol, es poca la información que podemos obtener; pero si buscamos con las palabras «*stability compatibility*» y la mezcla a consultar (ej. remifentanyl-propofol) encontraremos el estudio de Stewart, el cual concluye que la estabilidad de la mezcla de estos dos medicamentos depende del tiempo, de la proporción remifentanilo-propofol y del continente; de acuerdo a este estudio, se podría mezclar remifentanilo con el propofol siempre y cuando se tengan en cuenta las variables antes mencionadas.

El propofol produce dolor al momento de su inyección, el dolor puede ser atenuado o inhibido por la lidocaína. Pero ¿se pueden mezclar el propofol y la lidocaína para prevenir este evento? ¿son compatibles estos compuestos? Masaki y colaboradores concluyeron que la adición de lidocaína al propofol incrementaba el diámetro de las vesículas oleosas y, por consiguiente, esta mezcla era fisicoquímicamente inestable en el tiempo y podía ser un riesgo potencial para

causar embolia pulmonar. Cada vez que pensemos en hacer una combinación de fármacos administrados en una misma vía, debemos pensar en esto, ya sean antibióticos, vasoactivos, antieméticos, etcétera<sup>(7,8)</sup>.

**Interacción farmacocinética (IPK):** esta interacción suele no tenerse en cuenta, pero es responsable del comportamiento atípico de algunos medicamentos. Si se administra en infusión remifentanilo + propofol, y se da un bolo de propofol adicional, pareciera que también se dio una dosis extra de remifentanilo; esto se explica por las IPK entre propofol y remifentanilo; el propofol no es modificado por el remifentanilo; propofol disminuye el volumen central de distribución, el aclaramiento y la eliminación del remifentanilo, y además los requerimientos de las dosis de remifentanilo disminuyen con la coadministración de propofol en bolo, pero no cuando el propofol se administra en infusión; al modificarse el volumen de distribución del remifentanilo aparecen los efectos secundarios como bradicardia e hipotensión grave. Pero quizás el medicamento que genera más IPK es el midazolam, con comportamiento variable y con repercusiones en el metabolismo de otros medicamentos al inhibir al citocromo P450A4. Fentanilo se ve afectado por midazolam al disminuir el metabolito norfentanilo casi en un 95%; al inducir con propofol se afecta su metabolismo, incrementando cerca de un 25% su concentración en sangre. Esto ocasiona la aparición de eventos no deseados por alteración del metabolismo de los otros fármacos como depresión, hipotensión y bradicardia. Otros medicamentos que afectan esta enzima y de uso frecuente son la dexametasona, prednisolona, ketamina, antidepresivos y alfentanilo, entre otros<sup>(7,8)</sup>.

**Interacciones farmacodinámicas (IPD):** la administración simultánea de los medicamentos anestésicos que actúan en diferentes receptores produce diferentes IPD, las cuales pueden ser sumatorias, sinérgicas o inhibitorias. La interacción sumatoria ocurre con dos o más medicamentos con mecanismo de acción similar suman su efecto en una ecuación de  $1 + 1 + 1 = 3$ , por ejemplo, dos hipnóticos, sevoflurano + propofol + midazolam, su uso simultáneo sólo incrementa el riesgo de eventos no deseados, salvo que se considere este efecto aditivo y se «regulen» las dosis. La interacción sinérgica se presenta cuando la combinación de los medicamentos produce un efecto mucho mayor que el anticipado para la sumatoria de los efectos,  $1 + 1 + 1 = 5$ ; esta interacción es ideal en la práctica de la anestesia, ya que dos medicamentos que se administran simultáneamente potencializan su efecto y se requiere de menor dosis que si se administraran solos, el efecto clínico es mejor cuando están los dos; los fármacos utilizados deben actuar en receptores diferentes por ejemplo; dexmedetomidina no tiene todas las propiedades de un hipnótico, ni todas las propiedades de un analgésico, si se desea construir

un modelo de superficie entre dexmedetomidina y propofol o dexmedetomidina y remifentanilo, sería insuficiente, esta es la razón por la cual la dexmedetomidina se circunscribe a ser un coadyuvante como sedante y analgésico. La **interacción antagonica** o inhibitoria se presenta cuando la combinación de los medicamentos produce un efecto menor que el anticipado para la sumatoria de los efectos,  $1 + 1 + 1 = 1$  o  $0$ ; en el uso concomitante de anticoagulantes y barbitúricos, el barbitúrico inhibe la acción del anticoagulante<sup>(7,8)</sup>.

**Interacciones termodinámicas (ITD):** esta interacción ofrece una visión de los eventos moleculares que subyacen a las interacciones fármaco-receptor, es decir, las ITD se refieren a los procesos de afinidad y actividad intrínseca. La fuerza con la que un fármaco se une a su receptor se denomina afinidad, el grado en que un fármaco activa sus receptores se denomina actividad intrínseca. Afinidad por un receptor y activación del receptor son dos características diferentes de un fármaco. Un medicamento puede tener alta afinidad por un receptor, pero no activarlo como los antagonistas. El concepto de afinidad es quizás el más importante para la administración de una anestesia multimodal, el objetivo sería bloquear diferentes receptores desde diferentes puntos o de diferentes modos; el uso de varios fármacos que actúan sobre un mismo receptor se aleja mucho del principio de la anestesia multimodal; sería como utilizar captopril y enalapril para bloquear la angiotensina o dos inhibidores de ADP para bloquear la plaqueta<sup>(7,8)</sup>.

## CONCLUSIÓN

El paciente anciano tiene una gran variabilidad individual en su función fisiológica pero con una alta prevalencia de enfermedades crónicas, en general son pacientes con un alto riesgo de complicaciones perioperatorias y la fragilidad es un factor de riesgo importante. El paciente geriátrico es más sensible a los anestésicos, principalmente a los sedantes y a los analgésicos opioides, los cambios hemodinámicos son más profundos y de más larga duración al igual que el efecto de los bloqueadores neuromusculares. Por lo tanto, ofrecer servicios de anestesia, en especial a pacientes mayores de 85 años, requiere de serias consideraciones perioperatorias, desde la evaluación física, laboratorios, función cardíaca, estado mental y por supuesto la elección de una técnica anestésica adecuada, monitoreo estrecho y analgesia suficiente<sup>(9)</sup>.

La decisión de intervenir quirúrgicamente a un paciente muy anciano requiere de cuidadosas consideraciones ya que existe un alto riesgo de experimentar complicaciones postoperatorias; preservar la independencia funcional y la función cognoscitiva es más importante que prolongar la vida<sup>(10)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Chan SP, Ip KY, Irwin MG. Peri-operative optimization of elderly and frail patients: a narrative review. *Anaesthesia*. 2019;74:80-89.
2. Tamayo JL. Tendencias territoriales determinantes del futuro de la Ciudad de México. Centro de Investigación en Geografía y Geomática. Centros de Investigación del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Primera edición, agosto de 2016.
3. Masnoon N, Shakib S, Ellet KL, Caughey G. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17:230-239.
4. Codogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Safe*. 2016;39:109-116.
5. Benavides CCA. Anestesia y paciente anciano, en busca de mejores desenlaces neurológicos. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2016;44:128-133.
6. Soarez RMC. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2800. doi: 10.1590/1518-8345.1316.2800.
7. Tafur BLA. The hidden world of drug interactions in anesthesia. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2017;45:216-223.
8. Strom C, Rasmussen LS, Steinmetz J. Practical management of anaesthesia in the elderly. *Drugs Aging*. 2016;33:765-777.
9. Mohanty S, Rosenthal RA, Russel MM. Optimal perioperative management of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the ACS NSQIP/American Geriatrics Society. American College of Surgeons. *J Am Coll Surg*. 2016;222:930-947.
10. Renner J, Grünwald M, Bein B. Monitoring high-risk patients: minimally invasive and non-invasive possibilities. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30:201-2016.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Trissel LA, Editor: Handbook on injectable drugs. 16th Ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
- Terán AL, González GMJ, Rivero PAL, Alonso LJC, Tarrazo SJA. Prescripción potencialmente inadecuada en pacientes mayores grandes polimedicados según criterios "STOPP". *Semergen*. 2014.