

Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el anciano

Joaquín Jordán Bueso, María Jesús Garrido Cid e Iñaki Fernández de Trocóniz Fernández

INTRODUCCIÓN

Con frecuencia, durante el tratamiento terapéutico de personas mayores, observamos un aumento en la variabilidad interindividual de la acción de los fármacos. Esta alteración puede ser debida, en gran parte, a los cambios fisiológicos que acompañan al anciano durante el envejecimiento y que tienen como consecuencia modificaciones tanto en los procesos farmacocinéticos como en los farmacodinámicos.

La farmacocinética estudia los procesos a los que un fármaco se somete desde el momento de su administración hasta su total eliminación del organismo. Su objetivo es establecer las pautas de dosificación más racionales de acuerdo con las características del paciente y, de esta forma, asegurar el éxito de un tratamiento farmacológico eficaz y seguro. Este objetivo se alcanza caracterizando cuantitativamente, a través de los correspondientes parámetros, aquellos procesos fisiológicos responsables de la incorporación del fármaco al organismo y de su disposición.

La disciplina de la farmacocinética trata de establecer, fundamentalmente, las relaciones entre los procesos que afectan al medicamento y a la fisiología del paciente. Estos procesos objeto de estudio de la farmacocinética son la liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación, denominados «procesos del sistema LADME».

Las modificaciones farmacocinéticas pueden provocar alteraciones significativas en los niveles de concentración plasmática, tanto total (C_p) como libre (C_u), de un fármaco, los cuales son, a su vez, responsables de la eficacia y de la seguridad del tratamiento.

Muchas de las características relacionadas con el envejecimiento representan una alteración en la fisiología del paciente con respecto al individuo adulto sano. Esta alteración puede ocasionar cambios en los niveles del fármaco en el lugar de acción, con la consiguiente modificación en la respuesta.

GENERALIDADES

Para comprender las modificaciones en el comportamiento farmacocinético en el paciente anciano, es necesario tener presente la relación entre parámetros farmacocinéticos y propiedades fisiológicas, así como el impacto que esta relación tiene en las curvas de niveles de concentración plasmática.

Desde una perspectiva farmacocinética, la edad avanzada se caracteriza por una pérdida progresiva de la funcionalidad en

la mayoría de los órganos, en especial y de forma más acusada en la capacidad de excreción del riñón (no tanto en la actividad metabólica del hígado). Además, las patologías asociadas a la edad pueden tener un efecto adicional en el comportamiento farmacocinético debido a la politerapia que exige el tratamiento de las mismas.

En este apartado se pretende revisar, de forma muy general, los principios de farmacocinética que, sin duda, permiten interpretar y anticipar las modificaciones en el comportamiento cinético de medicamentos en el anciano.

En la [figura 9.1](#) se representan las ecuaciones correspondientes a aquellos parámetros farmacocinéticos cuyos valores se utilizan para seleccionar la dosis a administrar y el intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el apartado A puede observarse cómo la semivida biológica ($t_{1/2}$) depende por igual del volumen aparente de distribución (V) y del aclaramiento total (CL), y cómo tanto el CL como la biodisponibilidad (F) afectan al área bajo la curva (AUC) de niveles de concentración del fármaco en plasma. Se aprecia también que, una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario tras un régimen de dosificación múltiple (apartado B), tanto las concentraciones máximas ($C_{max_{cc}}$) como los niveles mínimos ($C_{min_{cc}}$) en el intervalo de dosificación se ven afectados por la velocidad de absorción (K_A) y por $t_{1/2}$. Sin embargo, la concentración media en el intervalo (C_{cc}) únicamente depende del valor de CL , de F y del intervalo de dosificación (τ). Por otro lado, el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio estacionario depende exclusivamente del valor de $t_{1/2}$.

La [figura 9.2](#) permite explorar de una manera sencilla el impacto que, sobre un perfil de concentración en plasma, provocan los cambios en determinados parámetros farmacocinéticos. En el caso del panel izquierdo (A), puede observarse que un aumento en V y una disminución en la misma proporción en CL llevan a un incremento de $t_{1/2}$. Por su lado, el cambio en V no modifica el valor de AUC , pero disminuye proporcionalmente el valor de la concentración inicial (C_0). Sin embargo, un cambio en CL afecta al valor de AUC , tal y como se observa en la gráfica. En el panel central (B), al modificarse el valor de F , la curva de niveles plasmáticos se desplaza verticalmente. Una disminución en la velocidad de absorción representada por la constante de velocidad de primer orden (K_A) viene reflejada por una reducción del valor de concentración máxima (C_{max}) y un incremento de t_{max} o el tiempo al que se obtiene la C_{max} . Este cambio puede, incluso, provocar el fenómeno denominado «flip-flop», en el que la velocidad

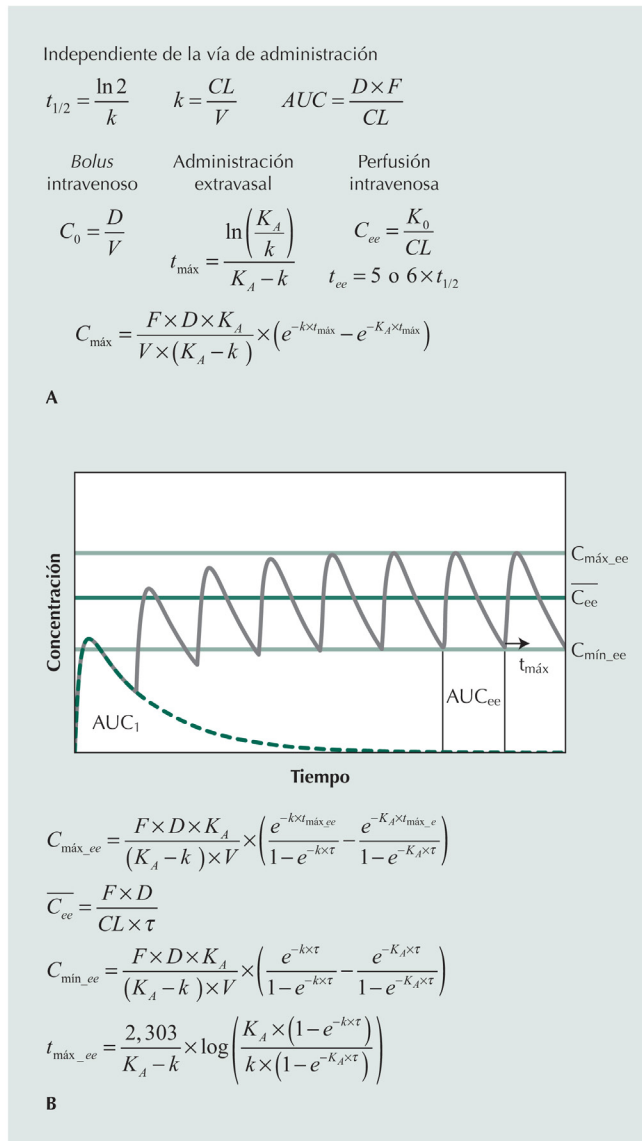


Figura 9.1 Expresiones farmacocinéticas básicas que hacen referencia a las diferentes vías de administración de un principio activo, en dosis única (**A**) o en dosis múltiples (**B**), y que confiere al organismo características de un único compartimento (modelo monocompartimental). AUC, área bajo la curva de niveles de concentración plasmática; C_0 , concentración plasmática inicial; C_{ee} , concentración media en el estado de equilibrio estacionario; $\overline{C_{ee}}$, concentración plasmática en el estado de equilibrio estacionario; CL, aclaramiento total; $C_{\max}$, máxima concentración plasmática; $C_{\max_{ee}}$, $C_{\max}$ en el estado de equilibrio estacionario; $C_{\min_{ee}}$, $C_{\min}$ en el estado de equilibrio estacionario; D, dosis de fármaco administrada; F, biodisponibilidad (= 1, para la administración intravenosa); k, constante de velocidad de eliminación de primer orden; K_0 , velocidad de perfusión constante; K_A , constante de velocidad de absorción de primer orden; $t_{1/2}$, semivida biológica; t_{ee} , tiempo para alcanzar el estado de equilibrio estacionario; $t_{\max}$, tiempo al que se alcanza $C_{\max}$; $t_{\max_{ee}}$, tiempo al que se alcanza $C_{\max_{ee}}$ tras la administración; V, volumen aparente de distribución; τ , intervalo de dosificación.

de caída de los niveles en plasma refleja la semivida biológica asociada al proceso de absorción y no al de eliminación. Por último, tal y como se aprecia en el panel derecho (C), cuando el fármaco es perfundido por vía intravenosa a velocidad constante, cambios en V no afectan al valor de C_{ee} sino solo al tiempo necesario para que se alcance ese estado estacionario. Cambios en CL afectarán tanto al tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio estacionario como al valor de concentración correspondiente.

Ahora bien, ¿cómo se relacionan los parámetros farmacocinéticos comentados con la fisiología del paciente? A continuación se revisan las bases de la relación entre la cinética de principios activos y las características fisiológicas.

Con respecto a la absorción, en lo relativo tanto a la velocidad (K_A) como a la magnitud (F), resulta difícil encontrar pautas generales. Por ejemplo, en ocasiones la presencia de alimentos en el tracto intestinal o un cambio en la motilidad intestinal pueden afectar a la absorción, pero otras veces pueden no tener repercusión. Dietas, actividad física, hábitos, tratamientos concomitantes y la necesidad de cambios en la vía y el modo de administración son factores a tener en cuenta en el paciente anciano, ya que pueden influir en la absorción de los medicamentos.

El volumen aparente de distribución de un fármaco afecta al nivel de concentración máximo en el plasma y al valor de su semivida biológica. La ecuación 1 permite establecer la relación entre V y determinados factores fisiológicos:

$$v = v_p + v_T \times \frac{f_u}{f_{uT}} \quad [1]$$

donde V_p representa el volumen plasmático, y V_T , el volumen de agua corporal en el que el fármaco es capaz de distribuirse. Para un individuo adulto de 70 kg de peso, el valor de V_p es aproximadamente de 3 l, mientras que el de V_T puede variar entre 0 y 39 l. Por otro lado, f_u y f_{uT} hacen referencia a la fracción de fármaco libre en plasma y en tejidos, respectivamente, y varían entre 0 y 1.

La ecuación 1 resulta interesante porque permite interpretar e incluso anticipar cambios en V en función de diversas patologías y/o cambios fisiológicos, como, por ejemplo: 1) los cambios en la composición corporal (aumento de tejido graso) pueden afectar a V_T (principalmente para fármacos liposolubles) y, por tanto, a V, con su consiguiente repercusión en $C_{\max}$ y $t_{1/2}$, tal y como se refleja en el ejercicio teórico de simulación de la figura 9.2; 2) los cambios en los niveles de proteínas en plasma pueden afectar al valor de f_u , en especial para el caso de fármacos muy unidos a proteínas plasmáticas, y 3) la coadministración de otros medicamentos puede ocasionar fenómenos de desplazamiento de un fármaco en relación con su unión a proteínas plasmáticas, modificando así el valor de f_u y de V. En el paciente anciano, los tres casos comentados pueden darse incluso de manera simultánea.

El aclaramiento es el parámetro farmacocinético más relevante. Este parámetro condiciona la exposición del paciente al medicamento a través del AUC de niveles plasmáticos, además de condicionar, junto con V, el valor de $t_{1/2}$.

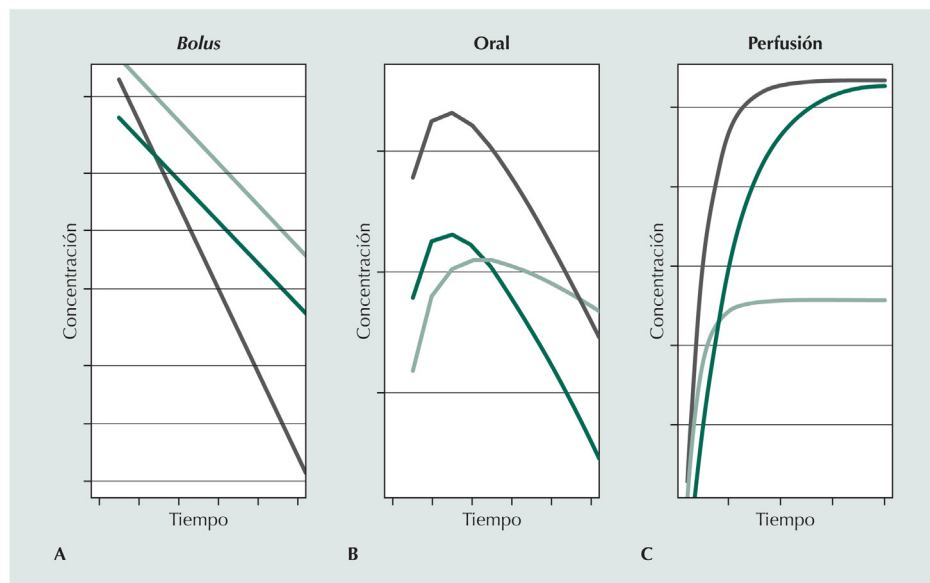


Figura 9.2 Los perfiles de tiempo (en color verde oscuro) y de concentración (en verde claro) representan las siguientes alteraciones: **A**, un aumento del volumen aparente de distribución (V) y una disminución del aclaramiento total (CL); **B**, una reducción de la biodisponibilidad (F) y de la constante de velocidad de primer orden (K_A), y **C**, un incremento del V y del CL , todos ellos comparados con un comportamiento farmacocinético de referencia representado por los perfiles en negro.

El aclaramiento total es la suma de los distintos aclaramientos, el correspondiente al metabolismo (CL_H), a la excreción biliar (CL_{bil}) y a la excreción renal (CL_R).

La ecuación 2 relaciona CL_H y las características fisiológicas del paciente:

$$CL_H = \frac{CL_{int} \times f_u \times \phi}{CL_{int} \times f_u + \phi} \quad [2]$$

donde ϕ se refiere al valor de la perfusión sanguínea en el hígado, y CL_{int} al aclaramiento intrínseco, que se define como la máxima capacidad del órgano para aclarar un volumen de sangre por unidad de tiempo en ausencia de todo tipo de limitaciones (perfusión y unión a proteínas plasmáticas).

Así, cambios en la perfusión asociados a la edad pueden tener impacto en el aclaramiento, al igual que una disminución en la síntesis o actividad de ciertas enzimas hepáticas y/o la presencia de fármacos que compitan por la misma enzima metabolizadora. Los posibles cambios en f_u comentados para el caso del parámetro V tienen igual significación para CL_H .

La ecuación 2 hace referencia al aclaramiento sanguíneo en el hígado, cuyos límites son 0 y el valor de la perfusión (90 l/h en un individuo adulto sano). La transformación del aclaramiento sanguíneo en plasmático ($CL_{R,H}$), y viceversa, se realiza a través de la siguiente igualdad:

$$CL_H \times C_S = CL_{R,H} \times C_P$$

donde C_S es la concentración de fármaco en sangre.

Otro parámetro importante a considerar es la *tasa de extracción hepática* (E_H), que se define como el cociente entre CL_H y ϕ [$E_H = CL_H/\phi$], y cuyos valores están comprendidos

entre 0 y 1. Para fármacos con una E_H baja (0,7), CL_H será igual a ϕ . Además, teniendo en cuenta que el efecto de primer paso constituye una de las causas para una biodisponibilidad menor que el 100%, y que esta se define como $1 - E_H$, se observa que cambios en CL_{int} , en f_u y en ϕ pueden afectar también al valor de F .

El aclaramiento renal (CL_R) es el resultado de tres procesos: filtración, secreción y reabsorción tubular. Los dos primeros contribuyen a la excreción, mientras que el tercero dificulta la eliminación. La filtración glomerular es igual al producto de la tasa de filtración glomerular (TFG) y de la fracción de fármaco libre en plasma ($TFG \times f_u$). La secreción tubular es un proceso activo semejante a los procesos de metabolismo y, por tanto, se ve afectado por factores similares a CL_H . La reabsorción tubular es un proceso importante que afecta a la forma no ionizada de fármacos liposolubles. La presencia de diuréticos y de cambios en el pH urinario puede afectar al proceso de reabsorción de determinados principios activos.

Los posibles cambios en el comportamiento farmacocinético como consecuencia de la edad, que siempre implica ciertas patologías, tratamientos farmacológicos adicionales y cambios fisiológicos, deben ser valores con criterio y establecerse desde un profundo conocimiento del principio activo. Por ejemplo, un cambio en V_T (debido a la pérdida de agua y al incremento del tejido graso) influirá si la distribución del fármaco es extensa. Por otro lado, cambios en f_u solo afectarán si la unión a proteínas plasmáticas es muy alta. Cambios en la dotación enzimática afectarán al aclaramiento de fármacos que se eliminan en una proporción significativa por el hígado y asociados a una E_H baja. Otro aspecto a tener en cuenta es la magnitud de la variabilidad entre pacientes. Así, cambios en la dotación enzimática, en la actividad y en

la expresión asociados al envejecimiento pueden permanecer enmascarados por la propia variabilidad entre pacientes de distinta edad.

La eliminación de fármacos de carácter ácido o básico débil, con un determinado valor de pK_A , suficientemente liposolubles y no ionizados, que se excretan principalmente por vía renal, se verá afectada por diuréticos y cambios en el pH urinario. El valor del aclaramiento de creatinina tendrá un impacto en el aclaramiento renal si es esta la vía de eliminación predominante.

Por tanto, cada fármaco debe ser evaluado de manera individualizada de acuerdo a los criterios generales comentados en este apartado. A continuación, se analiza en detalle cada uno de los procesos del sistema LADME bajo la perspectiva concreta de la población anciana.

ALTERACIONES EN LOS PROCESOS DE LIBERACIÓN

Por «liberación de un fármaco» entendemos la salida del fármaco contenido en la especialidad farmacéutica administrada que lo vehiculiza, con el fin de que esté disponible en su lugar de absorción. De forma general, podemos afirmar que los factores que influyen en la liberación de los fármacos son propiedades ajenas al paciente. Entre ellas, las más importantes son las características de la forma farmacéutica. Por ello, la liberación del fármaco en el paciente anciano no difiere de la que se registra en las demás edades. No obstante, la fisiología del lugar de absorción puede afectar a la liberación, por ejemplo, movimientos peristálticos, dieta (en el caso de la administración oral), actividad física, flujo sanguíneo periférico o composición corporal (tras administración por vía subcutánea o intramuscular). Así, si el tránsito de los medicamentos a través del esófago está enlentecido, puede aumentar el riesgo de producción de úlcera en su mucosa y, en determinadas situaciones, se han descrito casos de aspiración que limitan seriamente la posibilidad de emplear esta vía. Para subsanar este problema, los fármacos deben ser administrados con suficiente cantidad de líquido, para que su paso se vea facilitado. También se ha descrito una disminución en el tiempo de vaciamiento gástrico, lo que puede provocar una degradación del principio activo (p. ej., en la administración de levodopa). Para evitar este inconveniente disponemos de especialidades farmacéuticas recubiertas de un material entérico que evita su degradación y los posibles daños que puedan causar las sustancias irritantes, como el ácido acetilsalicílico, en el revestimiento del estómago. No obstante, puede ocurrir que, en ancianos, este revestimiento protector no siempre se disuelva y, concretamente, el fármaco sea eliminado intacto en las heces.

Por todo ello, en el momento de la prescripción, el geriatra debe tener en cuenta las diferentes presentaciones farmacéuticas existentes, y elegir aquellas que favorezcan la administración de los fármacos y la adherencia al tratamiento. Es frecuente que el anciano presente inconvenientes con el tamaño de los comprimidos, dificultad para la deglución,

así como para recordar la pauta de medicación, la forma y el color del envase, e inconvenientes con la polifarmacia o con pautas complicadas.

ALTERACIONES EN LOS PROCESOS DE ABSORCIÓN

La absorción es la verdadera entrada del fármaco en la circulación sistémica y engloba los procesos que rodean el paso de aquel desde el lugar de liberación hasta el torrente sanguíneo central. Esta se encuentra modulada tanto por factores propios de los fármacos (hidrosolubilidad, coeficiente de reparto y peso molecular, pK_A) como por el lugar de absorción (superficie disponible, flujo de sangre, tiempo de contacto, pH del lugar de absorción y permeabilidad). En la evaluación de este proceso es importante tener en cuenta dos aspectos: la velocidad (K_A) y la magnitud (F).

Las alteraciones en el proceso de absorción que se establecen en el anciano dependen, en gran medida, de la vía de administración utilizada.

Vía oral

Los fármacos administrados por vía oral se absorben en el tracto gastrointestinal. La absorción comienza en la boca y el estómago, pero se efectúa principalmente en el intestino delgado. Para alcanzar la circulación general, el fármaco debe atravesar, primero, la pared intestinal y, luego, el hígado, donde puede ser metabolizado (efecto de primer paso caracterizado por la E_H ya comentada antes), con lo que disminuiría la cantidad absorbida. La absorción de los fármacos puede verse modificada debido a las alteraciones fisiológicas del aparato digestivo asociadas al envejecimiento. Entre ellas adquieren especial relevancia:

- **Aclorhidria.** Afecta a la absorción de fármacos con carácter ácido débil. Un ejemplo son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En la población anciana se ha descrito un retraso en el comienzo del efecto analgésico o antiinflamatorio en un porcentaje importante de pacientes. Otro ejemplo lo constituyen los antibióticos de carácter ácido, en los que este retraso en la absorción hace que aumente el tiempo necesario para alcanzar el valor de $C_{máx}$. Si el antibiótico utilizado tiene un efecto bactericida dependiente de la concentración, su eficacia puede disminuir de forma significativa. Por el contrario, los fármacos de carácter básico débil tenderán a no estar ionizados y difundirán mejor a través de las membranas, por lo que aumentará su absorción.
- **Retraso del vaciamiento gástrico** como consecuencia de la disminución de la motilidad y del tono muscular de la fibra muscular lisa gástrica. Dicho retraso da lugar a un aumento en la absorción de medicamentos ácidos (que, en todo caso, no llega a compensar el descenso que produce la aclorhidria) y a una disminución en la absorción de fármacos de carácter básico. Por tanto, la absorción de los antiácidos con sales de aluminio, de los analgésicos narcóticos, de los anticolinérgicos o de los medicamentos con efectos

anticolinérgicos (p. ej., fenotiazinas, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, etc.) resulta alterada.

- Disminución de la motilidad intestinal debida a la atrofia de la mucosa intestinal producida durante el envejecimiento. Provoca una disminución de la absorción por vía oral, si bien este efecto puede ser compensado por un mayor tiempo de tránsito intestinal, lo que favorece la liberación y el paso a través de la membrana del intestino para aquellos fármacos con permeabilidad limitada.
- Disminución del flujo sanguíneo esplácnico, el cual se asocia de forma paralela a una reducción de la absorción de fármacos. En un adulto de 30 años, el flujo esplácnico se sitúa alrededor de los 950 ml/min/m², mientras que, en un anciano de 70 años, es de aproximadamente 650 ml/min/m².
- Reducción de la superficie de absorción. Esta se asocia a la atrofia de la mucosa gástrica o a una disminución de las vellosidades intestinales. Además, también se ha observado una reducción del número de células activas en la pared intestinal y, por tanto, una menor capacidad de absorción.
- Alteración de los sistemas de transporte activo desde la luz intestinal hacia el torrente sanguíneo.

Por otro lado, la coadministración de fármacos puede modificar sensiblemente la absorción de los mismos. Por ejemplo, la colestiramina disminuye la absorción de tiazidas, fenobarbital, anticoagulantes, tiroxina, digitálicos, ácido acetil-salicílico, paracetamol y penicilina, mientras que los antiácidos reducen la absorción de clorpromazina, tetraciclinas, cimetidina, isoniazida y penicilamina.

No podemos obviar la mayor incidencia en la población anciana de enfermedades e intervenciones quirúrgicas, como las gastrectomías, la estenosis pilórica, la pancreatitis, la enteritis regional o la presencia de síndromes de malabsorción, vómitos, diarrea o estreñimiento, que afectan a los procesos de absorción (tabla 9.1).

Vía intramuscular

Las alteraciones farmacocinéticas asociadas a la administración de fármacos por vía intramuscular en pacientes ancianos están condicionadas, principalmente, por dos factores: la disminu-

ción de la masa muscular y la reducción del gasto cardíaco. En la población anciana existe una marcada disminución de la masa muscular, lo cual condiciona seriamente esta vía de administración, debido a la posible aparición de lesiones nerviosas. Además, son menos las áreas en las que se puede realizar la inyección y existe una mayor sensación de dolor. La absorción también puede verse afectada por la aparición de enfermedades circulatorias que disminuyen el flujo sanguíneo, con lo que aquella se retrasaría o sería menor. Este es el caso de la reducción del gasto cardíaco en el anciano, que conlleva una disminución del flujo periférico.

Vía transdérmica

La vía de administración transdérmica presenta ventajas sobre la administración oral convencional. Esta vía permite una absorción lenta y continua durante muchas horas e incluso días. La vía transdérmica está limitada por la velocidad con la que el fármaco se mueve a través de la piel, por la biodisponibilidad reducida y, en general, por la baja probabilidad de que se produzcan efectos sistémicos, de ahí que solamente se administren por esta vía los fármacos que se utilizan diariamente en dosis relativamente bajas (p. ej., nitroglicerina, escopolamina, nicotina, clonidina, fentanilo y rivastigmina). En el anciano, la piel es más delgada, por lo que deben absorberse mayores cantidades de fármacos por esta vía. Además, en algunos pacientes aparecen irritaciones en la zona donde se coloca el parche.

Dado que en la actualidad el número de medicamentos biológicos es cada vez mayor, y ante la imposibilidad de administrarlos en su mayoría por vía oral debido a su baja biodisponibilidad, es de prever que tanto la vía subcutánea como la intramuscular tengan cada vez más importancia, por lo que se hace necesario un estudio de las características fisiológicas y de su efecto en la biodisponibilidad. No hay que olvidar que en la absorción por estas vías, el sistema linfático, que puede verse modificado con la edad, tiene un papel relevante en la absorción.

Vía rectal

Es una vía de administración que se encuentra en franca regresión debido a los múltiples problemas que plantea. En los ancianos debe ser utilizada como una vía de recurso cuando no se pueda recurrir a otras, como en casos en los que la ingestión del medicamento resulte imposible a causa del vómito o porque el paciente esté inconsciente. Presenta varios problemas en su uso, de los que el más importante es la biodisponibilidad errática. Además, con frecuencia los ancianos padecen patologías anales, lo que hace que esta vía de administración sea incómoda, dolorosa y de difícil cumplimiento. No obstante, hay pacientes ancianos que la prefieren y, en ese caso, puede valorarse su utilización.

ALTERACIONES EN LOS PROCESOS DE DISTRIBUCIÓN

Una vez absorbido, el fármaco debe ser distribuido hasta los tejidos donde se localizan sus dianas para ejercer la acción deseada. La distribución es un factor clave en su eficacia porque, en definitiva, el efecto terapéutico de un fármaco depende,

TABLA 9.1 Variaciones farmacocinéticas asociadas al proceso de absorción en el paciente anciano

Alteración fisiológica	Consecuencia
↑ pH gástrico: reducción de la producción de ácido gástrico	↑↓ Solubilidad ↓ Degradación gástrica de fármacos ácido-sensibles
↓ Velocidad de vaciamiento gástrico, motilidad gastrointestinal, flujo sanguíneo gastrointestinal y superficie de absorción	↓ Velocidad de absorción de nutrientes ↓ Velocidad de absorción de fármacos poco solubles: vitaminas y minerales ↑ Biodisponibilidad de fármacos con lenta liberación y permeabilidad limitada ↑ Biodisponibilidad de fármacos de alta extracción hepática

de una manera fundamental, de la cantidad del mismo que alcanza el lugar en el que ejerce su mecanismo de acción y del tiempo que permanece en él.

Los fármacos se distribuyen a través del organismo por el torrente sanguíneo en forma de fármaco libre o unido a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina y, en menor proporción, a la α_1 -glucoproteína ácida y a hematies. Esta unión es reversible y normalmente saturable. Las modificaciones en la concentración de las proteínas séricas dan lugar a una alteración de la unión de los fármacos a estas. No obstante, en general, esto se establece para aquellos fármacos que se unen mucho a proteínas.

En ancianos sanos hay un descenso moderado de la albúmina sérica y un aumento de la α_1 -glucoproteína ácida, lo que produce una discreta variación en el grado de unión del fármaco a proteínas plasmáticas. Así, la concentración de albúmina puede disminuir un 10-20%, de forma que en un paciente adulto de 30 años la media de concentración plasmática es de 4 g/100 ml, mientras que en mayores de 65 años esta se reduce a 3,6 g/100 ml. Si bien esta diferencia podría parecer pequeña, desde un punto de vista farmacológico, esto significa una menor disponibilidad para la fijación y el transporte del fármaco, de tal manera que f_u (fracción libre), responsable directa del efecto farmacológico, puede verse incrementada en más de un 10%. Este aumento puede ser muy significativo para fármacos con estrecho margen terapéutico y alta fijación a la albúmina plasmática, como ocurre con muchos de los que se utilizan en geriatría (p. ej., barbitúricos, warfarina, teofilina, amitriptilina, nortriptilina). Esta alteración puede llevar, por tanto, a la producción de efectos adversos que no tendrían por qué aparecer en pacientes con concentraciones normales de albúmina. Otros fármacos con alta fijación a la albúmina plasmática son el ácido acetilsalicílico y otros salicilatos, la furosemida, el ácido nalidixico, la cimetidina, la fenitoína, las sulfamidas y las benzodiazepinas. Es más, el valor de C_u puede aumentar más de un 50% en algunos fármacos (p. ej., acetazolamida, etomidato, valproato, salicilato, naproxeno).

Este problema se agrava en ancianos con malnutrición (circunstancia que está presente hasta en el 20% de los que están hospitalizados) o con enfermedad aguda, en los que la disminución de la albúmina sérica es considerable, con lo que se potencian los efectos del fármaco por el aumento en su fracción libre, lo que puede producir síntomas de toxicidad (p. ej., fenitoína, valproato, carbamazepina y tiagabina). Así, la hipoalbuminemia incrementa los niveles libres de fármacos altamente unidos a proteínas, como es el caso de la quinidina, la warfarina, la rifampicina y el propranolol.

El incremento de C_u puede también producir síntomas de toxicidad en los fármacos con margen terapéutico estrecho. Un ejemplo son los anticoagulantes orales, que ven aumentado el valor de C_u y producen un efecto anticoagulante brusco y potente que puede dar lugar a manifestaciones hemorrágicas de trascendencia poco previsible. También es el caso de los antidiabéticos orales, que, al ser desplazados de su anclaje a las proteínas, pueden producir cuadros hipoglucémicos, muchas veces de carácter grave.

Por otro lado, en los ancianos se ha descrito un aumento en los niveles séricos de la α_1 -glucoproteína. Los fármacos que se

unen a esta proteína (p. ej., propranolol, lidocaína) incrementan su fijación y disminuyen su C_p . Este hecho justifica que, en contra de lo previsto, con algunos fármacos sea necesario aumentar las dosis prescritas a los pacientes ancianos. Otro factor que influye en la fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas es la administración conjunta de dos o más fármacos. La afinidad por las proteínas plasmáticas difiere de unos fármacos a otros, y aquellos de mayor afinidad son capaces de desplazar de las proteínas a los que presentan una fijación más débil. Este hecho origina un aumento en la fracción libre del fármaco.

Si bien es cierto que valores reducidos de proteínas plasmáticas pueden afectar a los niveles de concentración libre, es necesario establecer la relación entre f_u y C_u desde una perspectiva más conservadora. Cambios significativos en f_u darán lugar, con mucha probabilidad, a cambios en V y en CL (si la tasa de extracción hepática es baja), pero no tienen, necesariamente, que provocar una alteración en C_u . Para poder intuir modificaciones en C_u cuando varía el grado de unión a proteínas, es necesario tener en cuenta la magnitud del volumen aparente de distribución del fármaco, el valor de la tasa de extracción hepática y/o renal, y la vía y el modo de administración.

La disminución del calibre de los vasos arteriales y, en consecuencia, de la cantidad de sangre que llega a la periferia corporal es otra de las alteraciones asociadas al envejecimiento que modifica la distribución de los fármacos. Además, la segunda, la reducción del flujo sanguíneo, es errática, ya que no es igual para todos los órganos. Así, se ha descrito que, de forma gradual, en el anciano, cada año de vida aparecen disminuciones de un 1,9% en el riñón, de un 1,5% en el hígado y de un 0,4% en el cerebro.

En estos pacientes, es especialmente importante ser cuidadosos con los intervalos de dosificación de los fármacos y conviene vigilar de forma estrecha la aparición de síntomas o signos de toxicidad. En todo caso, siempre hay que valorar la posibilidad de establecer intervalos de administración más prolongados que los utilizados habitualmente en adultos jóvenes.

El volumen de distribución de un fármaco (V) viene determinado por la cantidad de agua y de grasa corporal. En ancianos, el porcentaje de grasa corporal aumenta (más en mujeres que en hombres), con lo que disminuye el agua corporal total. Esto trae asociado una variación en V , que lógicamente estará aumentado para los fármacos liposolubles y disminuido para los hidrosolubles, lo que influirá en el valor de $t_{1/2}$. Debido a que la mayoría de los medicamentos se dosifican en el anciano por miligramos de fármaco/kg de peso, puede aparecer un aumento en el riesgo de sobredosificación si no se realiza un ajuste de la dosis de acuerdo con la composición corporal.

En el anciano, la cantidad de agua corporal total está disminuida en al menos un 15% y esto conlleva una reducción global del V de los medicamentos hidrosolubles. Los fármacos hidrofílicos (p. ej., digoxina, dipirona) que son distribuidos en el agua corporal o en la masa magra pueden tener altas concentraciones en la sangre de los ancianos cuando la dosis se basa en el peso corporal total o en la superficie corporal. Ejemplos de fármacos hidrosolubles que pueden estar afectados por estos cambios en el V son el ácido acetilsalicílico, la cimetidina, los aminoglucósidos (excepto la tobramicina), la isoniazida y la procainamida.

Además, en los ancianos la masa muscular disminuye (hasta un 30%) y la cantidad de tejido graso aumenta (25-40%), lo cual provoca una acumulación de los fármacos liposolubles en este último compartimento, de modo que permanecen en él mucho tiempo. Esto produce un efecto más rápido y, generalmente, más prolongado, lo que adquiere una importancia especial en el caso de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, que es muy rico en tejido graso. Estos fármacos alcanzan concentraciones terapéuticas en su lugar de acción y, como se acumulan en los tejidos grasos, son eliminados con lentitud y, en consecuencia, siguen circulando en la sangre varios días después de que el paciente haya dejado de tomarlos. Un ejemplo es el diazepam, que en el paciente anciano puede presentar una vida media de eliminación de 100 h, es decir, más del doble que en el adulto. Otros fármacos liposolubles que pueden causar problemas en este sentido son la amiodarona, la digitoxina, el propranolol, la rifampicina, el fenobarbital, la vitamina D, la lidocaína y el clordiazepóxido (tabla 9.2).

ALTERACIONES EN LOS PROCESOS DE METABOLISMO

Los procesos de metabolismo engloban todas las reacciones que conducen a la conversión química o a la transformación de los fármacos en compuestos más fáciles de eliminar. Estas modificaciones pueden producir metabolitos activos (p. ej., ácido acetilsalicílico, o el diazepam), inactivos e incluso tóxicos (p. ej., isoniazida).

De forma general, las modificaciones de los procesos farmacocinéticos asociadas al metabolismo de los fármacos están ligadas a alteraciones hepáticas. En el anciano, la capacidad del hígado de metabolizar fármacos no parece estar disminuida con la edad de una manera consistente, lo que hace necesario en muchos casos una titulación individual. Si no se tienen en cuenta estos aspectos, podría producirse un fenómeno de acumulación y, en consecuencia, la aparición de síntomas de toxicidad.

La alteración más común asociada a la edad es la menor capacidad de metabolización hepática en las reacciones de fase I (oxidación, hidroxilación, hidrólisis, nitrorreducción, desalquilación, sulfoxidación) y, sobre todo, en aquellas realizadas

por el sistema microsómico citocromo P450 (CYP450). Con la edad, a pesar de que la expresión de las enzimas del CYP450 no parece ser menor, sí se reduce el metabolismo global de muchos fármacos, lo que hace que esta vía metabólica disminuya entre un 30 y un 40%. Todo ello conduce a que la dosis de mantenimiento deba ser reducida en la misma proporción.

Sin embargo, las reacciones que se agrupan en la fase II (glucuronación, sulfatación, metilación y acetilación) se ven menos alteradas por el envejecimiento. Por ello, los fármacos que son metabolizados por estos sistemas no tienen una semivida biológica más prolongada en ancianos. No obstante, algunos estudios demuestran que hay una proporción alta de acetiladores lentos en el anciano (50/50).

Dado que durante el envejecimiento se han descrito alteraciones fisiológicas hepáticas, como son la disminución del flujo sanguíneo hepático (cercana al 40%), de la masa hepática—debido a una reducción del número de células hepáticas—y de la cantidad de enzimas microsomales oxidantes, habría que dosificar teniendo en cuenta que cualquier medicamento que es metabolizado en el hígado va a tener, en el anciano, un aclaramiento menor y, por tanto, una semivida de eliminación más o menos prolongada. Estas alteraciones son más marcadas entre los fármacos con metabolismo hepático prolongado, con los que debe tenerse sumo cuidado por el riesgo de toxicidad debida a la disminución del metabolismo hepático. La reducción del flujo sanguíneo en el hígado secundaria a la insuficiencia cardíaca también influye en la capacidad de metabolización de fármacos (tabla 9.3).

La disminución de la función hepática puede contribuir al incremento de la semivida biológica de algunos opioides, por lo que debe tenerse en cuenta la posibilidad de su acumulación

TABLA 9.2 Alteraciones en los procesos de distribución

Cambios fisiológicos	Cambios farmacocinéticos
↓ Peso corporal y masa magra	↓ Vd de fármacos
↓ Agua corporal	
↓ Volumen plasmático	
↑ Grasa corporal	↓ Vd de fármacos liposolubles
	↑ Semivida de fármacos lipófilos
↓ Albúmina plasmática	↑ Fracción libre de fármacos ácidos
↑ α-globulinas plasmáticas	↓ Fracción libre de fármacos básicos

Vd, volumen de distribución.

TABLA 9.3 Fármacos cuyo metabolismo hepático está afectado en el anciano

Clase	METABOLISMO	
	Fase I	Fase II
Analgésicos	Ibuprofeno Meperidina Tramadol	Paracetamol
Antidepresivos	Amitriptilina Citalopram Fluoxetina Nortriptilina Sertralina Venlafaxina	
Antiepilépticos	Barbitúricos Carbamazepina	Valproato
Cardiovasculares	Atorvastatina Propranolol Quinidina Fenitoína	Procainamida
Hipnóticos, sedantes	Alprazolam Clordiazepóxido Diazepam Flurazepam Zolpidem	Lorazepam

con la administración múltiple. La reducción de la función respiratoria, observada con frecuencia en el anciano, conlleva que estos pacientes sufran más depresión respiratoria que los adultos jóvenes. Si, además, tienen un cuadro obstructivo crónico, el riesgo se incrementará. Para prevenir la acumulación, los opioides de elección en el anciano deben ser los de semivida biológica corta y de escasos metabolitos activos. Así, disponemos de la codeína y del propoxifeno dentro de los opioides débiles, así como de la morfina, la meperidina y el fentanilo. Cuando se van a utilizar opioides, es importante prevenir la aparición del estreñimiento, para lo que debe asociarse, desde el inicio del tratamiento, un laxante. Este síntoma es más frecuente en el anciano, producto de su poca movilidad, característica en esta etapa de la vida, de la presencia en él de enfermedades y de tratamientos coadyuvantes, y de una escasa ingestión de líquidos, entre otros factores. Si con el uso de opioides en estos pacientes aparece confusión, se deben descartar otras causas. En general, cuando se utilizan opioides en el anciano, es conveniente utilizar solo un tipo, administrar dosis bajas (aproximadamente la mitad que en el adulto), emplear la vía oral siempre que sea posible y administrar el fármaco a intervalos regulares, anticipándose al dolor.

ALTERACIONES EN LOS PROCESOS DE EXCRECIÓN

Desde un punto de vista farmacocinético, las alteraciones más importantes que se presentan en geriatría se deben a las modificaciones de los procesos de excreción. Entendemos por «excreción» la eliminación irreversible del fármaco de manera inalterada. La excreción de fármacos puede darse a través del sudor, de la saliva, de la bilis y del pulmón, pero se realiza preferentemente a través del riñón.

Los riñones filtran los fármacos de la sangre y los excretan en la orina, donde se concentran en los túbulos renales y, en función de su grado de ionización, pueden ser de nuevo reabsorbidos o excretados. Durante el envejecimiento disminuye la función en el riñón, incluso en ausencia de una enfermedad renal evidente. Entre las alteraciones renales más importantes que modifican la eliminación de los fármacos se encuentran la disminución del flujo sanguíneo renal con respecto a la masa renal, la de la filtración glomerular y la de la secreción tubular. Además, debe tenerse en cuenta la susceptibilidad del riñón a presentar alteraciones renales debidas a deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, retención urinaria, pielonefritis o nefropatía diabética (cuadro 9.1).

La reducción del flujo renal, próxima al 2% anual, provoca una disminución tanto del filtrado glomerular (que se reduce 0,8 ml/año a partir de la cuarta década de la vida) como de la secreción y la reabsorción tubulares. Así, una persona de 65 años presenta una reducción del 30% del filtrado glomerular en comparación con un adulto joven. De forma similar, a los 85 años la excreción es tan solo la mitad de eficiente con respecto a la correspondiente a los 35 años. Estos hechos adquieren relevancia en la utilización de fármacos de margen terapéutico estrecho, como son los aminoglucósidos, el atenolol, la digoxina, el litio, la cimetidina, la clorpropamida y la procainamida (tabla 9.4).

CUADRO 9.1 Cambios en la función renal en un individuo mayor de 70 años

- Reducción de la filtración glomerular y de la función tubular.
- Disminución de la tasa de filtración glomerular en un 30%.
- Disminución de la capacidad de concentración renal en un 20-30%.
- Disminución de la capacidad de dilución.
- Disminución de la percepción de sed.
- Disminución de la formación de amonio en un 20%.
- Disminución de la liberación de renina.
- Disminución del flujo plasmático renal en un 30%.
- Disminución de la depuración de creatinina en un 50%.

TABLA 9.4 Fármacos cuya eliminación renal está afectada en pacientes ancianos

Fármacos	Toxicidad potencial
Antibióticos	
Aminoglucósidos	Pérdida de oído, necrosis tubular
Carbapenems	Convulsiones
Fluorquinolonas	Estimulación del SNC
Penicilinas	
Sulfonamidas	
Tetraciclinas	Daño renal
Vancomicina	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Antivirales	
Aciclovir	Confusión, convulsiones, daño renal
Agentes cardiovasculares	
Atenolol	Bradicardia, hipotensión
Digoxina	Bloqueo cardíaco, confusión
Hidroclorotiazida	
IECA	Daño renal
Furosemida	
Telmisartán	
Agentes que actúan sobre el SNC	
Gabapentina	Somnolencia, confusión
Litio	Sedación, convulsiones, confusión
Pregabalina	Confusión, visión borrosa, ataxia
Risperidona	
Otros	
Alopurinol	Daño renal, dermatitis exfoliativa
Cimetidina	
Glipizida	Hipoglucemia
Ranitidina	

Desde un punto de vista práctico, consideraremos al anciano como una persona con una insuficiencia renal funcional y, por tanto, con una disminución potencial del aclaramiento de los fármacos que son eliminados a través de estos procesos.

De forma general, en pacientes geriátricos hay una buena correlación entre el filtrado glomerular y la media aritmética de los aclaramientos de urea y creatinina. Gracias a ello disponemos de fórmulas para estimar el filtrado glomerular a partir de la concentración plasmática de creatinina y de otras variables ana-

líticas, demográficas y antropométricas. Las más utilizadas son la ecuación de Cockcroft-Gault y la fórmula abreviada derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

La ecuación de Cockcroft-Gault es, en realidad, una estimación del aclaramiento de creatinina (CLCr). En la fórmula clásica, algunos autores introducen un factor de corrección para contrarrestar el efecto de la secreción tubular de creatinina (Cr) y reflejar más el filtrado glomerular. En el paciente geriátrico, a pesar de que la depuración renal de creatinina disminuye un 50%, los valores de la creatinina sérica continúan cercanos a 1 mg/dl, debido a una reducción de la masa muscular, que hace que la producción de creatinina endógena sea menor. Si no se tiene presente este aspecto, pueden administrarse dosis excesivas de fármacos a pacientes que realmente presentan cierto grado de insuficiencia renal.

$$\text{CLCr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal}}{\text{Cr (mg/100 ml)} \times 72} \times 0,85 \text{ (si es mujer)}$$

Esta ecuación es adecuada para la corrección de las dosis en el anciano y para la reducción de la TFG es de 8 ml por década, de modo que es fundamental considerar el aclaramiento de creatinina antes de indicar los medicamentos. El punto de corte para predecir si se va a presentar un nivel plasmático potencialmente tóxico en una serie de fármacos es de 40 ml/min, calculado por la expresión de Cockcroft-Gault. De esta forma, si el paciente geriátrico tiene menos de 40 ml/min, se puede predecir una acción tóxica o reacción adversa a un medicamento (RAM) con un 90% de sensibilidad y un 83% de especificidad. Los fármacos para los cuales este cálculo es válido son el enalapril, la cefotaxima, la furosemida, la espirolactona, la hidroclorotiazida, la pentoxifilina, el piroxicam y el lorazepam. Su aplicación puede inducir a error en pacientes con obesidad de grado III o mórbida, cuando exista una marcada consunción muscular, en casos de insuficiencia renal muy avanzada (por el aumento de secreción de creatinina) y en pacientes cirróticos (por la baja producción de creatinina).

La fórmula MDRD estima la TFG usando los niveles de creatinina en plasma y la edad, además de factores como la raza y el sexo.

$$\text{TFG estimada} = 186 \times (\text{creatinina en plasma})^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 1,21 \text{ (si es negro)} \times 0,742 \text{ (si es mujer)}$$

Dentro de las limitaciones para la elección de la fórmula MDRD estaría el hecho de que excluiría del diagnóstico de enfermedad renal crónica a un grupo de población, constituido mayoritariamente por hombres (75%), ancianos (>69 años) y con un alto riesgo cardiovascular. En población sana (TFG > 90 ml/min/1,73 m²) o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración, la fórmula MDRD subestima el valor real de la TFG.

Los estudios comparativos entre las fórmulas Cockcroft-Gault y MDRD para evaluar la precisión de cada una de ellas han mostrado resultados variables. No obstante, parece que la expresión de Cockcroft-Gault es menos precisa que la MDRD en población anciana y en pacientes obesos.

CUADRO 9.2 Interacciones fármaco-nutriente

Nutriente → fármaco

- Efectos inespecíficos provocados por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.
- Efecto de un componente concreto del alimento.
- Efecto derivado de un desequilibrio (aumento o disminución) significativo de algún componente de la dieta.

Fármaco → nutriente

- Interacción directa entre un nutriente y el fármaco.
- Efectos provocados por el fármaco en las funciones fisiológicas orgánicas.

INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE

Las interacciones fármaco-nutriente (IFN) constituyen un problema significativo en la práctica clínica, ya que afectan negativamente a la seguridad, utilidad y eficacia del tratamiento farmacológico instaurado ([cuadro 9.2](#)).

Una de las IFN más comunes es la interacción química que se produce en el estómago. Esta da origen a complejos inactivos o quelatos insolubles, debido a lo cual el destino de estos fármacos es su eliminación por las deposiciones sin que sean absorbidos. Los principales componentes químicos que causan este efecto son cationes como el calcio y el hierro. Por ejemplo, algunos antibióticos como la tetraciclina, el ciprofloxacino y la neomicina, si se administran con productos que contienen calcio o hierro, forman quelatos insolubles, lo que dificulta su absorción. En otros casos, los nutrientes pueden disminuir la absorción de fármacos, porque constituyen una barrera mecánica que impide que los mismos queden en contacto íntimo con la pared, donde se produce el proceso de absorción (p. ej., la azitromicina prácticamente no es absorbida si se administra junto con alimentos).

Los nutrientes pueden modificar los procesos de liberación y disolución de los fármacos, debido a que modifican los fluidos gástricos. La presencia de alimentos en el estómago modifica el pH y, por tanto, las condiciones en las cuales el fármaco se libera. Es más, se puede ver alterado el tiempo del vaciado gástrico y con ello su absorción. En este caso, los fármacos sensibles al pH del estómago pueden ser destruidos. Toda alteración de la absorción impedirá que se alcancen los niveles plasmáticos necesarios para que se obtenga el efecto terapéutico previsto. Sin embargo, la presencia de nutrientes también puede incrementar la absorción de fármacos. La de la claritromicina aumenta en un 50% si se ingiere con alimentos. Esto es así porque la presencia de los mismos en el estómago disminuye el vaciamiento gástrico y la claritromicina es resistente al pH de aquel, lo que favorece que el proceso de absorción que ocurre en el intestino se lleve a cabo durante más tiempo.

Se han descrito IFN en los procesos de metabolismo de fármacos. Por ejemplo, el jugo de pomelo contiene un flavonoide que inhibe el CYP450 y, consecuentemente, el metabolismo de algunos fármacos. Otro ejemplo es el de una dieta rica en proteínas, que aumenta el metabolismo oxidativo de algunos

fármacos, al incrementar el contenido de CYP450 y el peso del hígado. Por el contrario, una dieta baja en proteínas pero rica en hidratos de carbono tiende a reducir el metabolismo al disminuir el contenido de CYP450.

En cuanto a los procesos de eliminación, los nutrientes que modifican el pH de la orina o el intratubular alterarán la excreción renal de fármacos en función de las características de los mismos (pK_A y liposolubilidad). Una dieta vegetariana con bajo contenido proteico puede aumentar el pH urinario de 5,5 a 7,5, con lo que incrementará la excreción de fármacos ácidos y la reabsorción de fármacos básicos.

Finalmente, las IFN pueden provocar alteraciones farmacocinéticas. Este es el caso de alimentos con elevado contenido de vitamina K que antagonizan el efecto de los fármacos anticoagulantes y de los ricos en el precursor de noradrenalina tiramina (p. ej., quesos, salchichas, hígado, cerveza), los cuales pueden desencadenar peligrosas crisis hipertensivas si se consumen junto a inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO; *tabla 9.5*).

MODIFICACIONES DE LA FARMACODINAMIA EN EL ANCIANO

El término «farmacodinamia» engloba los efectos que ejerce un fármaco sobre un organismo. La complejidad de dicho efecto viene marcada por la cascada de señalización que modula. Así, existen fármacos con cascadas sencillas, como es la unión de un antiácido al H^+ de la secreción gástrica. Otros, en cambio, deben su efecto a la unión a proteínas que regulan la actividad enzimática de fosfatasa, que, a su vez, controlan los niveles de fosforilación de proteínas, que modulan la activación de factores de transcripción, los cuales van a regular los niveles de expresión de autocoides y, de este modo, inhibirán la reacción del sistema inmunitario. Estos dos ejemplos nos permiten entrever que las modificaciones farmacodinámicas en el anciano pueden resultar complejas y frecuentemente impredecibles. Este hecho se ve incrementado por las modificaciones asociadas al envejecimiento, como la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores y quimiorreceptores, y la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Por ello, en el paciente anciano, en determinadas ocasiones un fármaco puede presentar diferencias en su efecto, o acción farmacodinámica, independientemente de los cambios farmacocinéticos.

En el paciente anciano, las modificaciones farmacodinámicas pueden ser clasificadas en tres grandes grupos: las que se deben a alteraciones propias del anciano, las que son propias de los medicamentos y una tercera que se asociaría a las interacciones entre fármacos. Todo ello conduce a que en el paciente anciano se haya observado una serie de prescripciones potencialmente inadecuadas, las cuales se analizan en el capítulo 10, apartado «Calidad de prescripción».

Alteraciones propias del anciano

En el paciente anciano se encuentran alterados parámetros homeostáticos que modifican no solo el número de dianas farmacológicas, sino también su afinidad por los fármacos y, de esta manera, la respuesta farmacodinámica. Este hecho no constituye una regla establecida y es frecuente encontrar que

TABLA 9.5 Interacciones fármaco-nutriente

Fármaco	Nutriente	Consecuencia
Antibióticos		
Penicilina, eritromicina	Alimentos ácidos	Inestabilidad por $\uparrow$ acidez
Tetraciclinas	Alimentos ricos en calcio	$\downarrow$ Absorción
Anticoagulantes		
Acenocumarol	Alimentos ricos en vitamina K	Interfiere en el efecto fármaco
Antidepresivos		
IMAO	Alimentos ricos en tiramina: queso, vino Exceso de cafeína: chocolate, café, té	Reacción tiramínica
Antihipertensivos		
Tiazida	Regaliz natural, alimentos ricos en sodio	Retención de agua
Corticosteroides		
Prednisolona, hidrocortisona	Alimentos ricos en sodio	Retención de agua, edema
Laxantes		
Bisacodilo	Leche	Pérdida de eficacia Irritación estomacal
Reductores de potasio		
Espironolactona	Alimentos ricos en potasio, sustitutos de sal, glutamato monosódico	Excesiva retención de potasio y problemas cardíacos
Teofilina, levodopa	Alimentos ricos en proteína y vitamina B ₆	$\downarrow$ Velocidad de absorción

un mismo fármaco modifique su efecto en función del fin para el que se ha administrado.

Como ejemplos podemos citar los siguientes:

- **Receptores β -adrenérgicos.** Los ancianos presentan una disminución de la respuesta al bloqueo o a la estimulación adrenérgica de los receptores β , sin mostrar una reducción del número de receptores. Este hecho quizás se deba al incremento plasmático de las catecolaminas asociado al envejecimiento. De este modo, el efecto taquicardizante es menor y se produce una respuesta más pequeña al efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes. Los pacientes ancianos presentan resistencia al efecto cronotrópico de la isoprenalina. Curiosamente, los fármacos β -bloqueantes son igualmente eficaces en el anciano que en el adulto joven para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.
- **Receptores α -adrenérgicos.** Conforme aumenta la edad, se produce una disminución de la sensibilidad de los receptores α_2 , mientras que la sensibilidad de los α_1 no parece resultar afectada.

- **Canales del calcio.** Se ha demostrado que en los canales del calcio se produce una mayor reducción de la presión arterial al ser antagonizados por fármacos antagonistas, si bien estos provocan un menor bloqueo del nodo auriculoventricular.
- **Benzodiazepinas.** Con la edad, los pacientes se van haciendo más sensibles al efecto de las benzodiazepinas. Por ejemplo, las dosis de midazolam deben reducirse en un 30% con respecto a las habituales para lograr una sedación segura y eficaz. El efecto del triazolam también aumenta, debido más al incremento de sus niveles plasmáticos que a una mayor sensibilidad. Similares consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas son aplicables a las benzodiazepinas de acción prolongada, como el clordiazepóxido, el diazepam y el flurazepam.
- **Receptores dopaminérgicos de tipo 2.** Se observa un mayor número de receptores dopaminérgicos de tipo 2, hecho que predispone al paciente anciano al delirio producido por los fármacos dopaminérgicos o anticolinérgicos. Por otro lado, existe una pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, lo que determina una mayor probabilidad de que aparezcan efectos adversos extrapiramidales.
- **Anticolinérgicos.** Durante el envejecimiento se ha descrito una mayor susceptibilidad a los fármacos anticolinérgicos, debido a que, al reducirse el número de neuronas colinérgicas, la actividad de la acetilcolina transferasa disminuye, la de la acetilcolinesterasa aumenta, y el número de receptores muscarínicos y nicotínicos disminuye. Este hecho se traduce en la presencia de efectos secundarios anticolinérgicos de muchos fármacos, como confusión mental.
- **Otros cambios** son el aumento de sensibilidad a anticoagulantes, a opiáceos, a la depleción de volumen producida por diuréticos y a los efectos hipotensores de diuréticos, fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos.

Reacciones adversas a los medicamentos

Se llama «reacción adversa a un medicamento» (RAM) a todo efecto farmacodinámico no deseado que se produce como consecuencia de la utilización de fármacos en dosis terapéuticas. Por lo general, en torno al 90% de las RAM que afectan a geriatría son de tipo A, es decir, son modificadas mediante la disminución de las dosis del fármaco correspondiente y, por tanto, hacen preciso un ajuste de dosis. Esto ha hecho que la prescripción de ciertos fármacos en el ámbito geriátrico esté reglada por criterios que han sido recogidos en diferentes herramientas o criterios (Beers, IPET, STOPP-START), tratados en el capítulo 10, apartado «Calidad de prescripción».

El reconocimiento de las RAM a menudo es sencillo, debido a que a veces se producen síntomas atípicos o bien se manifiestan como un empeoramiento de la enfermedad subyacente. No obstante, una forma característica de presentación de las RAM en los pacientes ancianos son los síndromes geriátricos, como, por ejemplo, incontinencia urinaria, deterioro cognitivo, síndrome de inmovilidad, malnutrición, etc. (**cuadro 9.3**).

Asimismo, se han descrito episodios adversos tras la retirada de fármacos. En estos casos, la manifestación clínica puede ser un empeoramiento de la enfermedad preexistente. Dentro de los fármacos que presentan este tipo de RAM se encuentran los antihipertensivos (especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), los antiparkinsonianos (especialmente la levodopa/carbidopa), algunas benzodiazepinas y

CUADRO 9.3 Reacciones adversas a un medicamento más frecuentes en un paciente anciano

Cardiovasculares

Hipotensión ortostática, desórdenes en el ritmo cardíaco y en la conducción.

Hidroelectrolíticas

Insuficiencia renal.

Neurológicas

Agitación, confusión, depresión, mareos, síndromes extrapiramidales. Demencia, delirium.

Digestivas

Estreñimiento, diarrea, vómitos.

Renales

Incapacidad de mantener un equilibrio electrolítico. Hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética, hiperpotasemia y deshidratación.

los antidepresivos. Los fármacos antidepresivos de vida media corta (paroxetina, venlafaxina y duloxetina) pueden producir un síndrome de discontinuación, mientras que la sertralina y la agomelatina son más seguras en este sentido.

Por todo ello, antes de iniciar un tratamiento farmacológico en un paciente anciano, es indispensable realizar una prueba para descartar la posibilidad de hipotensión postural, al menos en aquellos individuos mayores que vayan a recibir fármacos vasodilatadores, diuréticos o sustancias con efecto inotrópico negativo. Si se detectara hipotensión postural (una disminución de 20 mmHg en la presión sistólica entre una toma de la presión con el paciente acostado durante 5 min y otra 3 min después de levantarse), el geriatra debería emplear otro fármaco.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arriola Riestra I, Santos Marino J, Martínez Rodríguez N, et al. Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodontoalógico. *Av Odontoestomatol* 2009;25:29-34.
- Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM. Biofarmacia y Farmacocinética, I. Farmacocinética. Madrid: Editorial Síntesis; 1999.
- Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM. Biofarmacia y Farmacocinética, II. Biofarmacia. Madrid: Editorial Síntesis; 1999.
- EIDesoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther* 2007;14:488-98.
- Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67-76.
- Mangoni AA, Jackson HD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;57:6-14.
- Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evan WE, editors. *Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 4.ª ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics Inc; 2005.
- Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:1087-100.
- Sergi G, De Rui M, Sarti S, et al. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging* 2011;28:509-18.