

FARMACOLOGÍA Y YATROGENIA

Ana Isabel Martín Graczyk
Ángela Piñeiro Acción

Introducción

El manejo terapéutico del anciano requiere amplios conocimientos de los fármacos habitualmente utilizados en la práctica médica, que rebasan las posibilidades de este capítulo, por lo que se comentarán los aspectos más relevantes para la prevención de complicaciones yatrógenas, por el mal uso de aquellos.

Se denomina *reacción adversa a medicamentos* (RAM) cualquier efecto perjudicial producido por un fármaco utilizado a las dosis habituales y que requiere tratamiento, obliga a la suspensión de aquel o hace que su utilización posterior suponga un riesgo inusualmente elevado.

Las RAM pueden ser responsables de un 10% de los ingresos hospitalarios y de estancias hospitalarias prolongadas. Hasta el 25% de los pacientes octogenarios ingresados pueden presentar una RAM, que será grave en un 20% de casos (es en los ancianos en los que se produce un 50% de las muertes por RAM). La cifra de pacientes afectados se eleva a un 35% si consideramos todos los que padecen efectos secundarios a fármacos, incluso en algunos estudios se observa un 60% si se prolonga la estancia hospitalaria más de dos semanas. En gran parte son prevenibles, ya que casi en la mitad de los casos se debieron a dosis excesivas (1, 2).

Factores de riesgo de RAM

Los ancianos son un grupo de alto riesgo de RAM por la frecuente asociación de múltiples factores predisponentes y hay que mantener un alto grado de sospecha diagnóstica si coexisten varios de ellos:

- Edad muy avanzada, por los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el envejecimiento, siendo frecuente una mayor vida media de los fármacos y de sus niveles plasmáticos, más si se asocia malnutrición.
- Pluripatología, sobre todo si existen varios procesos agudos intercurrentes, destacando la insuficiencia renal y/o hepática y alteraciones metabólicas.
- Polifarmacia: es el principal factor de riesgo de RAM. Se incrementan exponencialmente las RAM con el número de fármacos tomados: 5% si

toma uno a 100% si toma diez o más. También influyen el tipo de fármacos, las dosis empleadas y la duración del tratamiento.

- Antecedente de RAM previa.
- Factores psicosociales: la falta de apoyo social puede conllevar un mal cumplimiento terapéutico por errores en la toma y automedicación, más si se asocia deterioro cognitivo, déficit neurossensorial o mala destreza manual.
- Factores relacionados con el facultativo que prescribe: indicaciones inadecuadas de fármacos, prescripción excesiva con pautas complejas de difícil cumplimiento y/o que no se explican correctamente.

El conjunto de todos estos factores justifica que a mayor estancia hospitalaria es mayor el riesgo de yatrogenia (3).

Tipos de RAM

Se diferencian varios tipos de RAM (4):

Reacciones tipo A o intrínsecas

Son consecuencia de una acción farmacológica exagerada pero previsible del fármaco o de sus metabolitos y de forma dosis-dependiente. Son las más frecuentes, su incidencia y morbilidad es elevada, pero baja su mortalidad. Se producen por:

- Concentración plasmática anormalmente elevada: puede deberse a una sobredosificación, aumento de la absorción intestinal por hipomotilidad o una deficiente eliminación por insuficiencia renal o hepática. Por varios de estos mecanismos pueden darse la intoxicación digitalica, sobredosación por psicofármacos, hipoglucemias por antidiabéticos orales o insulina o hemorragias por anticoagulantes orales. También influyen factores genéticos que afectan al metabolismo hepático; así, por ejemplo, los acetiladores lentos tienen más riesgo de RAM; como la neuropatía periférica por isoniazida. Hay que revisar las dosis recomendadas para cada fármaco y realizar los ajustes necesarios según la edad y las patologías asociadas.

- Incremento de la sensibilidad del receptor.
- Interacciones medicamentosas: un ejemplo típico son fármacos que compiten en su metabolismo por enzimas hepáticas, como las isoenzimas del citocromo P-450 (CYP).

Reacciones tipo B o aberrantes

Son por hipersensibilidad y no dependen de la dosis del fármaco ni de sus efectos farmacológicos esperados, sino de la idiosincrasia de cada individuo. Se relacionan con mecanismos genéticos e inmunológicos aún poco conocidos. Son difícilmente predecibles, menos frecuentes, pero con una alta mortalidad. Entre ellas están las siguientes:

- Mecanismo inmunológico: el metabolismo del fármaco produce moléculas inmunológicamente reactivas que pueden tener o un efecto tóxico celular directo o bien producir, a su vez, mecanismos inmunológicos, las llamadas *reacciones alérgicas* (tabla 1) (4), diferenciándose cuatro grados posibles (I anafilaxia por liberación de mediadores químicos, II reacción de inmunoglobulinas sobre superficies celulares, III por inmunocomplejos circulantes y IV por sensibilización de linfocitos).
- Reacciones de citotoxicidad por fijación tisular irreversible: por ejemplo, hepatotoxicidad por isoniazida.
- Por causas farmacéuticas: descomposición de productos activos, acción de excipientes o aditivos o estabilizantes. Hay que revisar las fechas de caducidad, considerar las formas de presentación farmacéutica si hay antecedente en este sentido.
- Causas genéticas: como toxicidad por defecto enzimático, por ejemplo, en las porfirias son más frecuentes las RAM.

Reacciones tipo C

Son reacciones debidas a tratamientos prolongados, como la aparición de tolerancia a ciertos fármacos. Es el caso de la insuficiencia suprarrenal por cor-

ticoterapia crónica o la nefropatía por antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones tipo D

Son efectos farmacológicos retardados, como el potencial carcinogénico o teratógeno de ciertos fármacos.

Presentación clínica de la RAM en los ancianos

Ante la aparición de cualquier tipo de erupción cutánea hay que considerar siempre la posibilidad de un origen medicamentoso. Las toxicodermias pueden manifestarse desde prurito, eritemas o urticaria hasta púrpuras, eritrodermias o necrosis epidérmica tóxica.

Mención especial merece el llamado *síndrome del hombre rojo* por su frecuencia y por ser infradiagnosticado. Es un rush exantemático no mediado por Ig E; por tanto, su origen no es alérgico. El caso típico y más frecuente es el eritema generalizado por infusión rápida de vancomicina, que se resuelve enlenteciendo la misma. También otros fármacos pueden ocasionarlo, como penicilinas, ciprofloxacino, fenitoína, etc., incluso varios días después de su suspensión, lo que complica su diagnóstico etiológico. Si es posible, se cambia el fármaco causal por otro alternativo, pero si es imprescindible cabe continuar su administración vigilando la evolución del rush con tratamiento sintomático.

Las reacciones tipo B pueden producir dermatitis, pero también complicaciones más graves, como granulocitopenia, nefritis, hepatitis y, sobre todo, anafilaxia.

Pero, por otra parte, en el anciano son habituales presentaciones atípicas de RAM, principalmente en forma de síndromes gerátricos (tabla 2): delirium, deterioro cognitivo, depresión, inestabilidad y caídas, retención urinaria e incontinencia de esfínteres, estreñimiento o diarrea y parkinsonismo. También es frecuente el síndrome *failure to thrive* o pérdida de peso y deterioro funcional (5).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de las reacciones alérgicas

1. La primera reacción, en general, es retrasada respecto a la primera exposición al fármaco.
2. Si se ha establecido el estado alérgico, la reacción adversa se puede producir incluso un minuto después de la administración del fármaco.
3. Ante una nueva administración, la reacción es más intensa.
4. La reacción suele ser totalmente diferente a las acciones o efectos adversos descritos para el fármaco.
5. La reacción debería ser similar a cualquier otra reacción alérgica de causas no farmacológicas (por ej., como una urticaria o angioedema por picadura de insecto).
6. La reacción es debida a que el fármaco actúa como hapteno formando complejos macromoleculares.

Tabla 2. Fármacos y síndromes geriátricos

Delirium/deterioro cognitivo	Benzodiacepinas (sobredosis o deprivación), neurolépticos, otros sedantes y anticolinérgicos.
Depresión	Corticoides, β -bloqueantes.
Incontinencia de esfínteres	Diuréticos, laxantes, antibióticos.
Caídas	Psicofármacos sedantes, hipoglucemiantes, hipotensores, antiarrítmicos.
<i>Failure to thrive</i>	Psicofármacos sedantes, ISRS, anticomiciales, digoxina, β -bloqueantes.
Inmovilidad	Psicofármacos sedantes, opiáceos, corticoides.

Fármacos que producen con mayor frecuencia RAM

Cualquier fármaco puede causar una RAM, pero la mayoría son producidas por un grupo limitado de fármacos (tabla 3).

Betalactámicos

Si se sospecha sensibilidad a la penicilina mediada por Ig E y no existe otro fármaco alternativo se debe solicitar un test cutáneo, que debe ser realizado con los reactivos apropiados y por un alergólogo. Si la prueba es positiva, el paciente debe ser desensibilizado a la penicilina. Si la prueba es negativa, en el 97% de casos no existe riesgo de una reacción inmediata por hipersensibilidad a penicilina (no se dan casos de anafilaxia). Sí pueden presentar reacciones no mediadas por Ig E (por ej., rush exantemático o «síndrome del hombre rojo»). Un 75% de los pacientes que refie-

ren antecedentes de sensibilidad a penicilina tienen una prueba cutánea negativa. En cambio, un 4% de los que no refieren antecedentes en este sentido tienen test cutáneos positivos, con el consiguiente riesgo de reacción alérgica mediada por Ig E (6).

Las cefalosporinas tienen una reactividad cruzada con las penicilinas. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad a aquéllas aumenta de cuatro a ocho veces en alérgicos a la penicilina y de forma inversamente proporcional al orden de la generación de la cefalosporina (mayor riesgo en las de primera generación). Sin embargo, la tasa de reactividad a las cefalosporinas en pacientes con pruebas positivas a la penicilina es en general sólo de un 3%. Si existe antecedente de anafilaxia a la penicilina no se deben utilizar cefalosporinas, a no ser que tengan una prueba cutánea negativa. Si el antecedente de reacción a la penicilina no fue grave podría administrarse si es indispensable una cefalosporina de nueva generación, a ser posible con una prueba oral de provocación (7).

Tabla 3. Fármacos responsables de la mayoría de RAM

Fármacos	Efectos adversos
Penicilinas, cefalosporinas	Reacciones alérgicas, «síndrome del hombre rojo».
Aminoglucósidos	Insuficiencia renal, hipoacusia.
AINEs	Gastritis/hemorragia digestiva, reacciones alérgicas.
Corticoides	Hiper glucemia, insuficiencia suprarrenal.
Anticoagulación oral	Complicaciones hemorrágicas.
Digoxina	Síntomas digestivos, insuficiencia cardiaca por bradiarritmia.
Amiodarona	Hiper o hipotiroidismo.
Diuréticos, otros antihipertensivos	Hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal.
Aminofilina, salbutamol	Temblor, gastritis, taquiarritmias.
Levodopa	Hipotensión ortostática, náuseas, delirium.
Psicofármacos sedantes	Sobresedación, agitación paradójica, delirium, caídas.
Opiáceos	Estreñimiento, náuseas, vómitos.

RAM: Reacciones adversas a medicamentos.

El aztreonam, aunque es un monobactámico, no tiene reactividad cruzada con los betalactámicos, por lo que puede ser una alternativa terapéutica, según el espectro antimicrobiano a cubrir. En cambio, el imipenem, que es un carbapenémico, tiene un alto grado de reactividad cruzada (hasta del 50%).

En general, ante cualquier reacción alérgica, debe suspenderse el fármaco que se considere responsable.

Junto con otros antibióticos como la clindamicina, hay que considerar el riesgo de colitis pseudomembranosa, sobre todo en pacientes con ingresos hospitalarios por infecciones de repetición.

AINEs (antiinflamatorios no esteroideos)

La aspirina y otros AINEs tienen un elevado riesgo gastroerosivo y de hemorragia digestiva, no siempre dosis-dependiente, reacciones asmáticas, alergias, así como potencial nefrotóxico por necrosis tubular y menos frecuente aplasia medular. Para seleccionar el AINE adecuado hay que considerar, aparte de la patología a tratar, la vida media plasmática de cada fármaco, que es más corta en el caso del ibuprofeno y diclofenaco, intermedia para la aspirina y el naproxeno (9-16 horas) y muy prolongada para el piroxicam (40 horas). Conviene utilizar fórmulas de protección enteral.

Corticoides

Son causa frecuente de descompensación diabética, retención de sodio, con riesgo de hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca y a dosis altas psicosis o delirium. En pacientes corticodependientes de forma crónica se recomienda asociar un bifosfonato por el riesgo de osteoporosis y valorar quimioprofilaxis con rifampicina si se objetivan lesiones tuberculosas antiguas.

Anticoagulantes

La anticoagulación oral tiene claras indicaciones, también en pacientes ancianos, por lo que ha aumentado exponencialmente su uso. Para reducir al máximo el riesgo de complicaciones hemorrágicas hay que asegurar que el paciente cumpla unos requisitos básicos: buen estado nutricional y funcional, bajo riesgo de caídas, adecuada comprensión del tratamiento y apoyo social suficiente para asegurar su cumplimiento y buena accesibilidad al centro sanitario para la realización de los controles hematológicos periódicos.

Conviene evitar fármacos que interfieran con la anticoagulación oral a ser posible. Pero incluso, si es necesario su uso, el riesgo de complicaciones es bajo si se mantiene informado al Servicio de Hematología de los cambios terapéuticos.

Si en un paciente con anticoagulación oral se detecta un INR superior al objetivo terapéutico, la actitud será expectante si no hay evidencia de sangrado, valorando asociar vitamina K. En casos de sangrado activo, además de vitamina K a dosis altas, puede ser necesario transfundir plasma fresco congelado.

Si es indispensable administrar inyecciones intramusculares (por ej., de vitamina B₁₂), conviene hacerlo de forma coordinada con el Servicio de Hematología para reducir el riesgo de hematomas.

Digoxina

Es responsable de una cuarta parte de RAM en los ancianos por su gran uso, siendo factores predisponentes para la intoxicación digitalica la deshidratación, la insuficiencia renal, la hipopotasemia y una mayor sensibilidad del músculo cardíaco en ancianos. Se debe mantener un alto grado de sospecha diagnóstica ante cualquier paciente que toma digoxina en el que se objetiva tendencia a bradicardia, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, a veces al inicio solo inapetencia o diarrea) y/o trastornos neurológicos (alteración de la visión, cefalea, confusión). Si se asocian diuréticos hay que valorar añadir suplementos de potasio.

Otros antiarrítmicos

Los beta-bloqueantes no sólo pueden producir excesiva bradicardia y bloqueo de conducción A-V (aurículo-ventricular) con hipotensión y shock hipovolémico, sino otros efectos, como broncoespasmo o alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado (enmascara la clínica de hipoglucemia).

La amiodarona se asocia con relativa frecuencia a alteraciones tiroideas, sobre todo hipertiroidismo, siendo recomendable cambiar de antiarrítmico si se da el caso.

Otros antiarrítmicos son menos utilizados en pacientes de edad avanzada, salvo en casos individualizados, por su potencial depresión de la función sistólica y paradójicamente inducción de arritmias.

Diuréticos

Son causa hasta de un 20% de RAM, por hipotensión, hipopotasemia y, sobre todo, deshidratación y fracaso renal. En ancianos ingresados debe revalorarse diariamente la dosis necesaria hasta reducirla al mínimo o suspensión si es posible. En casos de edemas periféricos considerar asociar tratamiento postural o vendaje compresivo y reforzar nutrición en caso de hipoproteinemia, antes de utilizar dosis altas de diurético, más si la tensión arterial es baja. Hay que vigilar los niveles de potasio, valorando dar suplementos sin esperar a que exista una hipopotasemia franca y vigilar posibles hiperpotasemias si se administran ahorradores de potasio.

Hipoglucemiantes

Las sulfonilureas, las insulinas y las glitazonas pueden producir hipoglucemias. Ante una hipoglucemia hay que seguir vigilando los niveles de glucemia durante un período prolongado, como mínimo el período de acción del fármaco o más tiempo en caso de insuficiencia renal. Sobre todo en las hipoglucemias por sulfonilureas puede ser necesario un aporte continuado de glucosa y un control glucémico estricto incluso durante 24 horas, dependiendo de la vida media del fármaco y de la función renal. Algunas sulfonilureas, como la glipicida y la gliquidona, ofrecen la ventaja de ser de vida media corta y de eliminación principalmente hepática. En casos de insuficiencia renal moderada-severa hay que usar insulina.

Psicofármacos

Cerca de un 40% de ancianos hospitalizados los toman. Son un grupo muy amplio que incluye benzodiazepinas, neurolépticos, antidepresivos, etc. Producen RAM sobre todo por sobredosificación, efecto anticolinérgico y/o efecto parkinsonizante. En casos de agitación hay que descartar causas orgánicas antes de utilizar sedantes. En el anciano demenciado con inquietud psicomotora nocturna puede ser más efectivo y seguro asociar una benzodiazepina (o un antidepresivo sedante, como la trazodona o la fluvoxamina) y un neuroléptico, ambos a dosis bajas, que un solo fármaco a dosis altas.

Conviene manejar benzodiazepinas de vida media corta (loracepam, alprazolam), evitando los de vida media muy larga (diazepam, flunitrazepam).

Los neurolépticos aumentan el riesgo de eventos cerebro y cardiovasculares, por lo que su uso debe ser limitado en pacientes de alto riesgo.

Fármacos anticolinérgicos

Múltiples fármacos de uso común tienen efecto anticolinérgico, al que son muy sensibles los ancianos: antihistamínicos, antieméticos, espasmolíticos, biperideno, antidepresivos tricíclicos, oxibutinina, etc. Los síntomas incluyen: delirium, sequedad de mucosas, visión borrosa, estreñimiento o íleo paralítico, retención urinaria y alteración de la marcha. Su uso debe ser restringido, como otros fármacos no recomendados a edades avanzadas (tabla 4) (8).

Otros

Teofilinas, opioides, etc.

No hay que olvidar que la privación brusca de ciertas drogas, como las benzodiazepinas, opiáceos o el alcohol, también produce problemas clínicos (9).

Tabla 4. Fármacos no recomendables en ancianos

Alcaloides de la belladona (antidiarreicos). Amitriptilina, doxepina. Antihistamínicos anticolinérgicos (dexclorfeniramina, clemastina). AINEs de mayor vida media y nefrotoxicidad (piroxicam, indometacina). Miorrelajantes de acción central (carisoprodol, ciclobenzaprina, metocarbamol). Benzodiazepinas de vida media larga (diazepam, flunitrazepam). Otros: clorpropamida, meperidina, pentazocina, oxibutinina, reserpina.
--

* Modificado de Laredo LM (8).

Diagnóstico de las RAM

Es difícil probar una relación causal fármaco-RAM, pero las siguientes cuestiones pueden ser orientativas (4):

- ¿Existe una secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición del posible efecto adverso?
- ¿Se puede justificar la clínica por un efecto directo o secundario del fármaco más que como una consecuencia de las patologías médicas que presenta el paciente?
- ¿El efecto desaparece cuando se suprime el medicamento?
- ¿Reaparece el efecto adverso si casualmente se volvió a tomar el fármaco bajo sospecha?
- ¿Hacia ya semanas que se había iniciado el tratamiento? En ese caso es más improbable que sea el responsable del efecto adverso.

También es fundamental realizar una historia clínica y exploración sistémica exhaustiva continuada durante todo el seguimiento del paciente para conocer en detalle la secuencia real de síntomas y signos en paralelo a los cambios terapéuticos que se van realizando: por ejemplo, si detectamos una erupción cutánea en cuanto se manifiesta evitaremos responsabilizar como causante de la misma un fármaco iniciado un día después de su aparición.

Hay que tener en cuenta la posibilidad de un mal cumplimiento terapéutico por defecto o exceso.

En cualquier caso será difícil identificar el agente responsable de la RAM, sobre todo si se trata de efectos secundarios de nuevos fármacos y pueden pasar inadvertidos largo tiempo. Por ello, siempre que se tenga una sospecha razonable es obligatorio comuni-

carlo al Servicio de Farmacovigilancia, enviando los datos en el impreso disponible para tal fin (según la normativa europea de 1995).

Determinación de niveles plasmáticos de fármacos

Pautas farmacológicas teóricamente correctas pueden tener un efecto terapéutico muy variable según múltiples factores como variable biodisponibilidad de cada fármaco, interacciones medicamentosas y patologías médicas asociadas, como malabsorción, hipoproteinemia e insuficiencia renal o hepática.

La monitorización de los niveles plasmáticos se puede realizar para aquellos fármacos que presentan una relación directa entre efecto farmacológico y un intervalo determinado de nivel plasmático, llamado rango terapéutico. De esta manera es posible un mejor ajuste de la dosis necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado con un mínimo de efectos secundarios, sobre todo para fármacos de estrecho rango terapéutico, como la digoxina o el litio.

En la tabla 5 se especifican los fármacos que se pueden monitorizar, aunque la disponibilidad de cada técnica puede variar según el centro hospitalario.

Las muestras de sangre para monitorizar los niveles plasmáticos de un fármaco deben recogerse inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis, para medir el nivel inferior o «valle», ya que el nivel superior o «pico» después de la dosis puede ser muy variable. Los rangos terapéuticos están establecidos habitualmente para niveles «valle», salvo que se especifique lo contrario. Por otra parte, para poder interpretar correctamente los valores plasmáticos obtenidos es preciso considerar factores como la edad, el índice de masa corporal y el intervalo de tiempo desde la última dosis administrada y la hora de la muestra: fármacos de distribución lenta, como la digoxina, precisan varias horas desde su administración para que su nivel plasmático refleje la concentración tisular real y no valorarlo erróneamente como elevado y, por tanto, tóxico.

La monitorización de fármacos permite no sólo ajustar la dosis terapéutica de forma individualizada, sino también comprobar casos de mal cumplimiento terapéutico o resistencia al tratamiento e identificar presentaciones de medicamentos de baja biodisponibilidad.

Uso de fármacos en la insuficiencia renal

Conviene considerar el aclaramiento de creatinina, más que los valores de creatinina plasmáticos, aunque sea de forma aproximada con la fórmula de Cockcroft y Gault o el normograma de Siersbeck-Nielson (considerando la creatinina plasmática, edad y peso) y vigilando posibles cambios si la situación clínica del paciente es inestable.

Antes de prescribir un fármaco hay que conocer si es de eliminación renal y si tiene efecto nefrotóxico. En caso de insuficiencia renal, si es imprescindible su uso, hay que ajustar las dosis según las tablas estandarizadas. Sobre todo hay que tener precaución con el uso de antibióticos, digoxina, hipoglucemiantes orales y litio.

En el caso de fármacos especialmente nefrotóxicos, como es el caso de los aminoglucósidos, la vancomicina, antiinflamatorios no esteroideos o la quimioterapia, conviene evitar su uso si existen tratamientos alternativos. Para algunos fármacos puede ser conveniente administrar la dosis total diaria cada 24 horas ajustando a la baja, que repartida en varias dosis al día, así se alcanzará un adecuado pico plasmático, dando tiempo a su vez para el aclaramiento renal del fármaco (por ej., 200-240 mg de gentamicina/24 horas, en vez de repartirla en tres dosis o 1,5 g de vancomicina/24 horas, en vez de 1 g/12 horas). Conviene controlar los niveles plasmáticos si están disponibles.

También hay que prevenir la insuficiencia renal de origen pre-renal por excesivas dosis de fármacos hipotensores o aporte de volumen insuficiente. Cualquier hipotensión mantenida debe considerarse un factor de alto riesgo de fracaso renal, más a edades

Tabla 5. Determinaciones de niveles plasmáticos de fármacos

Fármacos anticomiciales:	fenitoína, fenobarbital, carbamacepina, ácido valproico.
Antiarrítmicos:	digoxina, flecainida, quinidina.
Teofilina.	
Antibióticos:	aminoglucósidos, vancomicina.
Psicofármacos:	antidepresivos tricíclicos, litio.
Inmunosupresores:	metotrexate, ciclosporina A.
Salicilatos y paracetamol (casos de intoxicación).	
Otros.	

muy avanzadas, por lo que debe corregirse el factor causal con rapidez.

Uso de fármacos en la insuficiencia hepática

En los ancianos se reduce la actividad de las enzimas hepáticas microsomales, lo que reduce el metabolismo de fármacos como las benzodiacepinas y β -bloqueantes.

En la insuficiencia hepática no hay parámetros que indiquen el grado de deterioro de la capacidad para metabolizar los fármacos, ya que los que se utilizan (albúmina, protrombina) sólo reflejan la reducción en la síntesis proteica.

Suele alterarse más la fase I del metabolismo hepático (oxidación, hidrólisis), siendo muy variable la actividad de las isoenzimas del citocromo P-450, lo que puede afectar al metabolismo de fármacos como los antidepresivos y neurolépticos, recomendándose comenzar con dosis inferiores en ancianos. Mantienen niveles más estables fármacos que se metabolizan por conjugación o fase II (por ej., el lorazepam y el oxacepam, a diferencia de otras benzodiacepinas de vida media más larga).

La hipoalbuminemia puede aumentar inicialmente la fracción libre plasmática de ciertos fármacos, como la fenitoína, por lo que se deben ajustar las dosis. La hipertensión portal produce shunt porto-cava, aumentando los niveles plasmáticos de fármacos de gran aclaramiento hepático como β -bloqueantes, verapamilo y opiáceos. La colestasis reduce la absorción de fármacos liposolubles.

En la insuficiencia hepática hay que tener especial precaución con el uso de fármacos que alteran la coagulación, diuréticos-hipotensores-fármacos nefrotóxicos, por el alto riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas y síndrome hepatorenal, y psicofármacos sedantes como desencadenantes de encefalopatía hepática.

Por otra parte, el tratamiento tuberculostático requiere controles seriados de la función hepática, aunque elevaciones leves de las transaminasas no obligan a la modificación del mismo (hasta cuatro veces los valores normales).

Interacciones medicamentosas

Se habla de interacción medicamentosa cuando un fármaco aumenta o reduce la intensidad de acción de otro fármaco administrado simultáneamente. De ello puede derivarse una intoxicación medicamentosa, un fracaso terapéutico o reacciones tóxicas (10).

Este apartado es muy amplio por lo que sólo se destacarán determinados fármacos que requieren una estrecha vigilancia por elevado riesgo de RAM por interacciones medicamentosas: anticoagulantes orales, digitálicos, psicofármacos, antiepilépticos, antipar-

kinsonianos, antidiabéticos, citostáticos, macrólidos, antifúngicos imidazólicos y la teofilina.

Para prescribir con un amplio margen de seguridad conviene adquirir experiencia en pocos fármacos de cada grupo terapéutico y conocer en profundidad sus posibles efectos secundarios e interacciones medicamentosas, y no utilizar de entrada nuevos fármacos con los que no se tiene suficiente manejo o que se desconozcan sus resultados en tratamientos prolongados.

Entre las interacciones medicamentosas más frecuentes destacan las siguientes:

- Los antiácidos interfieren con la absorción de múltiples fármacos, como digoxina, neurolépticos, isoniazida, tetraciclinas, también la colestiramina.
- Muchos fármacos compiten por la unión a proteínas plasmáticas de transporte, principalmente la albúmina, variando sus niveles libres y, por tanto, su efecto farmacológico. Entre ellos destacan los AINEs, sulfonamidas, cloxacilina, furosemida, antidepresivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos y benzodiacepinas. Esta interacción tiene especial relevancia en pacientes con anticoagulación oral, siendo conveniente seleccionar fármacos que no interfieran con el acenocumarol, pero si son indispensables usar dosis bajas y estables y comunicarlo al Servicio de Hematología. Se ven menos afectados fármacos que se unen a α -glucoproteínas, como los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos clásicos.
- Existen fármacos inductores enzimáticos acelerando el metabolismo de otros fármacos asociados: la fenitoína reduce el efecto de los corticoides, la quinidina, los antidepresivos tricíclicos y los anticoagulantes orales y la rifampicina reduce el efecto de la teofilina, fenitoína y anticoagulantes orales.
- Otros fármacos son inhibidores enzimáticos aumentando la acción de fármacos asociados: los macrólidos, sobre todo la eritromicina, pueden aumentar los niveles de digoxina, metilprednisolona y anticoagulantes orales, y la isoniazida puede inducir una intoxicación por fenitoína. La cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de la teofilina. Otros inhibidores enzimáticos son: el ciprofloxacino, omeprazol, diltiazem, metronidazol, antimicóticos, etc.
- Por interacción a nivel del transporte tubular renal, la espironolactona aumenta los niveles de digoxina, y los diuréticos tiazídicos los de litio, facilitando una posible intoxicación.
- Si se asocian fármacos de acción similar, se potencia su acción, como en el caso de β -bloqueantes y calcioantagonistas de efecto cardiodepresor y bradicardizante. En pacientes

con tratamiento antihipertensivo usar con cautela fármacos que pueden producir hipotensión ortostática, como la L-dopa o los psicofármacos sedantes. Está contraindicado asociar antidepresivos ISRS con la selegilina, utilizada en el tratamiento del parkinsoniano y de efecto también serotoninérgico.

- Evitar asociar fármacos cuyos efectos primarios o secundarios son antagonicos: antiarrítmicos y fármacos con potencial efecto taquicardizante, como la teofilina o el salbutamol.
- Evitar β -bloqueantes en enfermos con tratamiento antidiabético porque pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Principios generales para la prescripción de fármacos en el anciano

Para intentar prevenir RAM es muy útil tener en cuenta las siguientes recomendaciones a la hora de pautar un tratamiento (11):

- Pautar el menor número de fármacos posibles y con un claro objetivo terapéutico: aumentar la supervivencia y sobre todo mejorar la calidad de vida del paciente, con un adecuado control sintomático y lograr la mayor recuperación funcional posible.
- Utilizar una pauta simplificada, que incluya todos los fármacos que debe tomar y ordenados por grupos farmacológicos para evitar duplicidad (por ej., según patologías de mayor a menor relevancia clínica). Explicar en detalle al personal de enfermería, pero también al paciente y a sus cuidadores su correcta administración, especialmente al alta hospitalaria.
- Comenzar con dosis inferiores a las habituales para adultos e incrementarla de forma progresiva y lenta.
- Revalorar periódicamente, en cada visita médica, el tratamiento completo, manteniendo cada fármaco el mínimo tiempo posible y suspendiendo fármacos innecesarios o ineficaces.
- Conocer en detalle los posibles efectos adversos e interacciones medicamentosas (éstas son más frecuentes en fármacos metabolizados en el hígado).
- Evitar el uso simultáneo de fármacos de efecto y toxicidad similar.
- Utilizar tratamientos no farmacológicos de apoyo: por ej., fisioterapia respiratoria y movilización precoz, medidas físicas antitérmicas,

vendajes compresivos y tratamiento postural en caso de edemas, terapias conductuales, sujeción mecánica supervisada, etc.

- Confirmar el buen cumplimiento terapéutico y valorar posibles dificultades, por comprobación directa y a través de la información facilitada por los cuidadores y el personal sanitario. Modificar pautas y formas de presentación si es preciso.

Bibliografía

1. O'Malley K, Duggan J. The pharmacology of ageing. En: MSJ Pathy, editor. Principles and practice of geriatric medicine. 2nd ed. Oxford: J Wiley & Sons; 1991. p. 141-54.
2. Palmer RM. Acute hospital care. En: Cassel CK et al, editores. Geriatric Medicine. 3rd ed. New York: Springer, 1997. p. 119-29.
3. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Yatrogenia. En: Geriatría Clínica. 3.º ed. esp. México: McGraw-Hill Interamericana; 1997. p. 305-42.
4. Vargas E, Terleira A, Portolés A. Reacciones adversas a medicamentos. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editores. Velázquez. Farmacología básica y clínica. Madrid: Ed. Panamericana; 2004. p. 1063-76.
5. Veiga F, Bugidos R, Martín AI. Utilización de fármacos en el anciano. Grandes Síndromes Geriátricos (5.ª Unidad Didáctica). Madrid: SEGG; 1998.
6. Pittman A, Castro M. Alergia e Inmunología. En: Ahya SN, Flood K, Paranjothi S, editores. El Manual Washington de Terapéutica Médica. 30 ed. esp. Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 2001; 241-55.
7. Frias I. Manejo de antibióticos en el paciente anciano. En: SEGG. Monografías de actualización en Geriatría. Madrid: EDIMSA; 1998. p. 169-93.
8. Laredo LM, Vargas E, Moreno A. Utilización de fármacos en Geriatría. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editores. Velázquez. Farmacología básica y clínica. Madrid: Ed. Panamericana; 2004. p. 1115-21.
9. Avorn J. Drug prescribing, drug taking, adverse reactions and compliance in elderly patients. En: Salzman C, editor. Clinical Geriatric Psychopharmacology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 21-47.
10. Terleira A, Portolés A, García-Arenillas MM. Interacciones medicamentosas, fármacos-alimentos y fármacos-pruebas de laboratorio. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editores. Velázquez. Farmacología básica y clínica. Madrid: Ed. Panamericana; 2004. p. 1077-86.
11. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Farmacoterapia. En: Geriatría Clínica. 3.ª ed, esp. México: McGraw-Hill; 1997. p. 313-42.