

Hospital Provincial «Saturnino Lora».

Principios de la prescripción y selección de medicamentos antirreumáticos en el adulto mayor.

Dr. Ricardo Morasén Cuevas*, Dr. Osvaldo Calisté Manzano**, Dr. Luís Vergés Callard.***

* *Especialista de primer grado en Reumatología. Master en ciencias médicas*

** *Especialista de primer grado en Reumatología. Profesor asistente del ISCM de Santiago de Cuba. Master en Ciencias Médicas.*

*** *Especialista de primer grado en Medicina Interna, segundo grado en Reumatología, Profesor auxiliar del ISCM de Santiago de Cuba. Master en Ciencias Médicas.*

Resumen

El envejecimiento de la población mundial constituye una problemática y un reto para los prescriptores de salud, sobretodo por el incremento paralelo de las enfermedades reumáticas y el consumo de medicamentos antirreumáticos. Se realizó en el servicio de reumatología del Hospital Provincial docente « Saturnino Lora» de Santiago de Cuba, una revisión bibliográfica sobre los principios de la prescripción y selección de medicamentos antirreumáticos en este grupo etáreo, con actualización y discusión del tema con el objetivo de ofrecer a nuestros adultos mayores una mayor seguridad desde el punto de vista terapéutico y mayor calidad de vida .

Introducción.

La tendencia cada vez más creciente al envejecimiento de la población mundial, es una realidad y un reto para los prescriptores de salud. Se estima que la proporción de la población sobre los 65 años aumente a más del 20% en los próximos 25 años. Se calcula que para el 2050 existan alrededor de 1555 millones de ancianos en el mundo. Este cambio demográfico traerá como consecuencia un incremento en la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas no trasmisibles y entre ellas marcadamente las enfermedades reumáticas como la osteoartrosis, la osteoporosis, la

artritis reumatoide etc. Paralelamente se incrementa la utilización de los sistemas de salud, y el consumo de medicamentos en esta población. Dada la concurrencia de cambios fisiológicos ,de varias enfermedades en los ancianos, uno de los retos puntuales que tenemos los reumatólogos es el de diseñar esquemas de selección y prescripción de medicamentos adecuados para estos pacientes que contemplen la polifarmacia, la comorbilidad, la farmacodinámica, los efectos adversos y los principios éticos en este grupo etáreo.

En los pacientes de la tercera edad, se verifican una serie de modificaciones fisiológicas. Una

importante proporción de fármacos antirreumáticos y de otro tipo son consumidos por los ancianos, sin una indicación y valoración adecuada. Esto conduciría a un uso irracional de fármacos, que debido a las condiciones especiales farmacocinéticas y farmacodinámicas de ellos, producen un elevado número de reacciones adversas y complicaciones. ⁽¹⁾

Desarrollo.

El envejecimiento trae asociado una serie importante y considerable de cambios desde el punto de vista fisiológico, metabólico, bioquímico, farmacodinámico, psicológico, social y ético.

Farmacodinamia y envejecimiento.

La farmacodinamia de un medicamento está relacionada con su mecanismo de acción, generalmente basado en la teoría de los receptores farmacológicos.

Con el advenimiento de la tercera edad se pueden operar diferentes cambios, tales como alteraciones en el número de receptores, disminución sobretodo de los receptores beta adrenérgicos, interacciones no esperadas en el droga receptor, o bien la alteración de señales después de la unión de la droga a su receptor. Ello explica porque en ocasiones la misma dosis de una droga, que en un joven produce analgesia, en un anciano puede resultar en depresión respiratoria. Hay cambios relacionados con la edad en los mecanismos homeostáticos adaptativos y fisiológicos de los sistemas cardiovascular, endocrino respiratorio y neurológico que alteran la sensibilidad o el tipo de respuesta de las personas de la tercera edad a los medicamentos, incrementando el riesgo de reacciones adversas a drogas a niveles usuales de dosis. ^(1,2)

En la farmacocinética del adulto mayor se deben valorar parámetros como:

- 1 Absorción.
- 2 Distribución.
- 3 Metabolismo.
- 4 Excreción.

Absorción.

La absorción de una droga es dependiente de la solubilidad y biodisponibilidad, del sitio de administración, de las condiciones del sitio de administración, del área de la superficie absorbente, de la circulación en el sitio de absorción y de factores fisicoquímicos que afectan el transporte de la droga a través de la membrana, la mayoría de los medicamentos son absorbidos pasivamente. El paciente adulto mayor, dada la disminución de su masa muscular, es más proclive a tener más prolongados efectos sistémicos después de la administración intramuscular. Teóricamente la disminución de la circulación en la piel de las personas de edad debe influir en una más lenta absorción. Disminuye además la velocidad de vaciamiento gástrico y el Ph. ⁽¹⁻³⁾

Distribución.

La distribución es el proceso que sigue a la absorción, que es la expresión del gasto cardíaco y el flujo a los órganos. La distribución estará en dependencia del tipo de órgano y de las propiedades fisicoquímicas de las drogas, lo cual explica el porque en los órganos más profundos, la distribución es más rápida que en los músculos, grasa y otros órganos. Interviene también la composición corporal. En los ancianos se presenta un incremento de la grasa corporal y una disminución del agua intracelular por tanto disminuye la distribución. Las drogas hidrosolubles alcanzan niveles plasmáticos más rápidamente por una disminución del volumen en que son distribuidas.

Otro elemento a considerar es la unión a las proteínas plasmáticas. La albúmina y la glicoproteína acida son dos proteínas que llegan alterarse por enfermedad y por vejez, llegando a disminuir entre el 15 y el 20%, por tanto una disminución de la albúmina implicaría una concentración más alta de la fracción libre de la droga, disponible para los efectos farmacológicos, o bien para los efectos tóxicos. ⁽¹⁻³⁾

Metabolismo.

El hígado es el escenario más importante del metabolismo de las drogas. En este proceso juega un rol de peso el flujo hepático, el cual en los pacientes de edad disminuye hasta en un 35 %. Las drogas se dividen en flujodependientes y flujoindependientes: Las primeras dependen directamente del gasto cardíaco, por lo que al disminuir el mismo, aumentan los niveles de la droga en el organismo y por tanto sus efectos farmacológicos. Por otra parte, las flujodependientes, dependen de las enzimas hepáticas para su metabolización. Entre ellas tenemos: Diclofenaco, Teofilina, Tolbutamida, etc.

Eliminación renal.

Las funciones glomerulares y tubulares disminuyen progresivamente con la edad. Después de los treinta años la función renal disminuye cerca del 10% cada década. A los 70 años la filtración glomerular es cerca del 60% de un joven de 20 años. El flujo renal disminuye un 40%, y la masa renal es 30%, con una significativa pérdida de nefronas. Otros deterioros se suman por enfermedades crónicas, tales como diabetes, aterosclerosis. Medicamentos y sus metabolitos que son eliminados principalmente por vía renal pueden acumularse y producir toxicidad en personas con deterioro renal. En las personas de la tercera edad, por la pérdida de la masa muscular, es más confiable el clearance o depuración de creatinina que la determinación de la creatinina sérica solamente.

En general los problemas terapéuticos relacionados con los medicamentos en los ancianos son numerosos y en ocasiones de naturaleza complicada. Estos tienden a agruparse en tres grandes grupos: ^(1-3,4)

- 1 Paciente .
- 2 Prescriptor
- 3 Medicamento

Con relación al paciente, ya hemos señalado los principales cambios fisiológicos que se producen en el paciente de la tercera edad y que contribuyen a afectar la forma en que son metabolizados los fármacos.

Prescriptor: no se valoran en la mayoría de los casos a la hora de realizar la prescripción por parte del médico el número de alteraciones en el anciano. Se incurre entonces en polifarmacia, dosificaciones elevadas, tratamientos inadecuados, etc.

La acción de los medicamentos es consecuencias de los dos aspectos anteriores. ^(4,5)

Fármacos antirreumáticos en el paciente de la tercera edad.

Las enfermedades reumáticas como otras enfermedades crónicas, también comportan una elevada prevalencia en el adulto mayor. Entre ellas vamos a encontrar la osteoartrosis, osteoporosis, artritis reumatoidea, polimialgia reumática. Para el manejo de estas entidades dispone el reumatólogo de un amplio arsenal de medicamentos que si son indicados y usados racional y cuidadosamente contribuirán de manera eficaz a mejorar la salud reumática y general de nuestros pacientes.

Entre estos medicamentos tenemos:

AINE.

Constituyen uno de los medicamentos más utilizados en estos pacientes. Suprimen la inflamación por varios mecanismos: inhibición de la ciclooxigenasa, desacoplan la fosforilación oxidativa, inhiben la liberación de enzimas lisosomales y la activación del complemento, entre otras.

Los AINE se absorben completamente por el tubo digestivo y casi todos se unen en un 99% a la albúmina. Un paciente anciano con hipoalbuminemia tendrá más droga libre y más efecto terapéutico, pero también mayor toxicidad.

La mayoría de los AINE son metabolizados por el hígado, este metabolismo tendrá una capacidad limitada, mucho más limitada en los ancianos.

Como ya habíamos apuntado anteriormente, la función renal también se encuentra relativamente disminuida en el adulto mayor, por tanto es menester antes de imponer el tratamiento hacer una evaluación de la misma a través de la depuración de creatinina por la fórmula de Cockcroft y Gault:

$$\text{F.G.E} = \frac{140 - \text{edad} \times \text{peso en kg}}{0.82 \times \text{creatinina}}$$

Si se trata de una mujer se multiplica la fórmula por 0.85.

Entre las principales reacciones adversas y complicaciones por uso de AINE en

el anciano se reportan: gastrointestinales como gastritis erosiva y úlcera duodenal por la inhibición de la prostaglandina E, renales como Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, necrosis papilar, y síndrome nefrótico, hepáticas: elevación de enzimas hepáticas, ((diclofenaco), prolongación del Tiempo de protombina, elevación de bilirrubina, neurológicas: depresión, confusión mental, alteraciones de la memoria y de la capacidad de concentración. ⁽¹⁻⁴⁻⁶⁾

Recomendaciones para el uso de AINE en el adulto mayor.

- 1-Indicarlo sólo en casos necesarios.
- 2-Dar preferencia a analgésicos en casos de osteoartritis.
- 3-Usar la dosis mínima y por el menor tiempo posible.
- 4-Realizar previamente aclaración de creatinina.
- 5-Preferencia a AINE inhibidores de COX-2.

Sulfazalazina.

Se considera una prodroga, ya que el 80% es transformada en el intestino en sulfapiridina y ácido 5- amino salicílico con propiedades antiinflamatorias. Después que se absorbe en el colon, la sulfapiridina pasa por acetilación, hidroxilación y finalmente glucoronidación. Una pequeña porción del ácido 5 aminosalicílico es

acetilada y la mayor parte es excretada. Los adultos mayores tienen más riesgo de toxicidad gastrointestinal por sulfazalazina por lo que se recomienda el uso de tabletas entéricas.

Alopurinol.

Disminuye la concentración de urato por inhibición de la xantina oxidasa. Su metabolito es el oxipurinol el cual se elimina fundamentalmente por el riñón. En los pacientes ancianos con insuficiencia renal demostrada se deben reajustar las dosis del medicamento para evitar reacciones adversas o complicaciones como vasculitis y hepatitis granulomatosa.

Metotrexate.

El Metotrexate es metabolizado por el hígado a poliglucamato de Metotrexate, que tiene una larga vida media e inhibe la dihidrofolato reductasa y timidilato reductasa. Es excretado primariamente por el riñón y se puede acumular en caso de fallo renal con la consiguiente toxicidad.

Los efectos secundarios comprenden estomatitis, supresión de la médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar.

Estudios de vida media indican que el Metotrexate en personas mayores de 70 años tiene una prolongación significativa. Otros estudios farmacocinéticos en personas mayores muestran vidas medias prolongadas por lo que sugieren que las dosis del mismo deben ser ajustadas a este grupo etario y en pacientes con fallo renal.

En pacientes de la tercera edad, se recomienda en caso de usar el Metotrexate, un monitoreo estricto del tratamiento con estudios de control mensual o bimensual, Además se insiste en el uso del ácido fólico para minimizar la toxicidad y tratar la deficiencia del ácido fólico frecuente en estos pacientes por los consabidos trastornos nutricionales. ^(1-6,7)

Ciclofosfamida.

Es un profármaco que requiere la transformación en metabolitos activos (y también en al-

gunos casos tóxicos) la cual ocurre preferentemente en el hígado por metabolismo oxidativo a través del sistema citocromo P- 450 y otras enzimas. La excreción principal es renal. Su dosis debe ser reducida en casos de insuficiencia renal. No hay estudios específicos en ancianos de la farmacología de la ciclofosfamida, pero se ha reconocido que su uso en este grupo, está asociado a mayor mortalidad probablemente debido al incremento de la tasa de infecciones que su uso implica. ^(1-7,8)

Inhibidores del TNF.

En los estudios clínicos consultados, no se han reportado diferencias en tolerancia y efectividad con relación al Etanercept en pacientes jóvenes y mayores de 65 años con Artritis Reumatoidea. Con Infliximab y Adalimumab tampoco se han encontrado diferencias significativas en pacientes mayores de 65 años.

Corticosteroides.

Los esteroides constituyen medicamentos de uso frecuente en los pacientes reumáticos mayores de 65 años. Particularmente en enfermedades como la Artritis Reumatoidea, Lupus, Polimialgia Reumática, Vasculitis, Polimiositis y otras. Es frecuente también el uso indiscriminado o empírico de estos medicamentos en los ancianos, sin tener en cuenta las particularidades farmacológicas de los mismos, como el aumento notable de la secreción glucocorticoidea adrenal, disminución de la síntesis adrenal de andrógenos y una disminución de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a la supresión por esteroides.

Los efectos secundarios están en correspondencia con la dosis y el tiempo de de tratamiento. Entre ellos tenemos: catarata, glaucoma, osteoporosis, alteración de la función inmune, aumento del peso, euforia, retención de líquido, psicosis, hipertensión, hiperglicemia entre otras. Para contrarrestar estos efectos adversos y complicaciones se recomienda: usar la dosis mínima efectiva, utilizar el esteroide de más corta acción, en los

casos necesarios introducir dosis progresivas con monitoreo estrecho del paciente. ^(3,4-8)

Consecuencias del mal manejo terapéutico en adulto mayor.

- 1 Aumentan las reacciones adversas.
- 2 No adherencia al tratamiento.
- 3 Poca eficacia clínica.
- 4 Mayor morbilidad.
- 5 Aumentan las complicaciones agudas. ^(9,10)

Recomendaciones generales para la prescripción de fármacos antirreumáticos en el adulto mayor.

- 1 Iniciar tratamiento teniendo claro el objetivo final.
- 2 Eliminar todos los fármacos que no sean necesarios.
- 3 Introducción lenta y progresiva de los medicamentos.
- 4 Escoger la dosis mínima efectiva.
- 5 Dar preferencia al fármaco de acción y vida media más corta.
- 6 Valorar comorbilidad y factores de riesgo.
- 7 Indicar estudios previos, incluido aclaramiento de creatinina.
- 8 Tener en cuenta factores éticos e información al paciente.
- 9 Monitoreo, control y evaluación periódica del tratamiento.
- 10 Evitar tratamientos continuos. ^(9,10,11,12,,13,14,15)

Conclusiones.

Los pacientes de la tercera edad en general y particularmente los pacientes reumáticos, tienen modificaciones fisiológicas y farmacodinámicas, así como otros factores de riesgo que deben ser valoradas estrictamente por los prescriptores a la hora de indicar un programa terapéutico con el objetivo de evitar reacciones adversas o complicaciones relacionadas con el mismo. El reumatólogo debe considerar igualmente criterios éticos, informativos y educativos con sus pacientes en aras de garantizar un abordaje más integral y mayor calidad de vida de nuestros pa-

cientes de la tercera edad.

Bibliografía.

1. Miranda P. Gerofarmacología para el reumatólogo. Departamento de Reumatología. Reumatología 2004, 20 (2): 58- 63.
2. Wolfe MM y Lichtenstein DR. Medical Progress: Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antinflammatory drugs.
3. Yuen GJ: Altered pharmacokinetics in the elderly. *Cli. Geriatr. Med.* 1990. 6: 257.
4. Capote JR, Corta J, Annay JM. Guías farmacológicas para asistencia primaria. Madrid: Ministerio de Salud y consumo 1994 .
5. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relations between aging and adverse drug reactions. *Ann Int Med.* 1991. 114: 956- 968.
6. Lamy PP edit. Clinical pharmacology (Symposium). *Clin. Geriatric Med.* 1990, 6 (2): 229-457.
7. Reuben DB, et al. *Geriatric At Your Fingertips*, 1998- 99 Edition, American Geriatrics Society, Med, NJ: Excerpta Medica, Inc, 1998.
8. Reuben DB et al. *Geriatric At Your Fingertips*, 2002 Edition, Malden, MA: Blackwell Science, Inc, For the American Geriatrics Society, 2002.
9. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet.* 1995, 346 (8960): 32- 36.
- 10 Sloan RW. Principles of drug therapy in geriatrics patients. *Ann Family Phys* 1992, 45: 2709-2718.
11. Guía de la buena prescripción: Manual práctico OMS. Programa de acción sobre medicamentos esenciales 1998.
12. Baos Vicente V. Estrategias para reducir los riesgos de la automedicación. *Inf Ter Sist N Salud*, 2000, 24 (6): 147-2.
13. Editorial: Prescripción apropiada, habilidades para toda la vida. *Boletín de medicamentos Esenciales*, 1998.
14. Regueira, JI, Conde M, de Barros. Polifarmacia en la tercera edad. *Rev. Cubana Med. Integr.* 2008, 16 (4): 346- 9.
15. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. *Br J Clin. Pharmac.* 1995, 39: 1-6.