

EPIDEMIOLOGÍA DEL USO DE MEDICAMENTOS EN EL ADULTO MAYOR

EPIDEMIOLOGY OF DRUG USE IN THE ELDERLY

DR. FELIPE SALECH PhD. (1)(2)(3), Q.F. DANIEL PALMA (1)(4), Q.F. PABLO GARRIDO (5)(6)

(1) Sección de Geriátría, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(2) Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(3) Servicio de Medicina Intensiva. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(4) Unidad de Geriátría, Hospital San José. Santiago, Chile.

(5) Unidad de Farmacología Clínica, Instituto Nacional Geriátría. Santiago, Chile.

(6) Unidad de Farmacia Clínica, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

Email: fsalech@clinicalascondes.cl

RESUMEN

Los adultos mayores son importantes consumidores de fármacos. Un tercio de las prescripciones de medicamentos son hechas en esta población. Revisiones sistemáticas de la literatura han demostrado una importante relación entre el uso de medicamentos y un mayor riesgo de presentar desenlaces negativos relevantes para la calidad de vida de esta población como son hospitalizaciones, pérdida de funcionalidad, y aumento de la mortalidad.

El origen de este riesgo aumentado es multifactorial: Los adultos mayores presentan una serie de cambios fisiológicos que determinan alteraciones en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de muchos medicamentos de prescripción frecuente. Esta población tiene además una alta prevalencia de polipatología, polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados.

El conocimiento de la fisiología del envejecimiento, y el uso de guías desarrolladas para indicar medicamentos en forma segura en esta población, son importantes para mejorar la seguridad del proceso de atención de salud en este grupo etario.

Palabras clave: Geriátría, envejecimiento, farmacología, consideraciones farmacológicas en geriatría.

SUMMARY

Older adults are major consumers of drugs. About one third of all drug prescriptions are made in this population. Systematic reviews of the literature have consistently shown a significant relationship between use of drugs and an increased risk of significant negative outcomes for the quality of life of this population such as hospitalizations, loss of functionality, falls and increased mortality.

The origin of this increased risk is multifactorial: Older adults have a number of physiological adaptations that determine changes in pharmacokinetic and pharmacodynamic processes of many drugs commonly prescribed. This population also has a high prevalence of polyopathy and polypharmacy, and prescription of potentially inappropriate medications.

An adequate knowledge of the physiology of aging, and the judicious management of clinical strategies that have been developed to prescribe drugs safely in this population are very important to improve the safety of the health care process in this age group help.

Key words: Geriatrics, aging, pharmacology, pharmacotherapy considerations in geriatrics.

INTRODUCCIÓN

Los adultos mayores son grandes usuarios de medicamentos. Datos estadounidenses muestran que un 30% del total de las prescripciones de fármacos son hechas en adultos mayores (1), cifra especialmente llamativa al considerar que éstos corresponden a sólo un 15 a 18% de la población total. Esta alta tasa de uso de medicamentos ha sido documentada también en otros países como Canadá y el Reino Unido (1). Además de la prescripción formal de medicamentos, un 40% de la población adulto mayor usa regularmente al menos un fármaco de venta libre, los que con alta frecuencia no son reportados en los registros médicos regulares (2). El uso simultáneo de múltiples fármacos es también muy frecuente en esta población: Un 65% de los adultos mayores usa regularmente más de tres medicamentos, y un 20% toman hasta 10 prescripciones en una misma semana (2).

Esta alta tasa de uso de medicamentos está asociada a un riesgo elevado de desenlaces negativos en los adultos mayores. En términos generales, la mayor parte de los estudios han reportado una prevalencia de reacciones adversas a medicamentos que fluctúa entre un 5% y un 50% (3,4), y un trabajo basado en una revisión sistemática de esta información, reportó una prevalencia de un 11%, consistente con estos datos (5). Sin embargo, algunos autores sugieren que estos resultados podrían subestimar la real prevalencia de reacciones adversas en adultos mayores. Un estudio retrospectivo basado en el análisis de datos de una cohorte de más de 900 adultos mayores de 70 años que viven en la comunidad, reportó que un 78% de ellos presentaba algún tipo de reacción adversa a fármaco durante un período de 6 meses de seguimiento (6). Más allá del reporte, es importante reconocer que estas reacciones adversas tienen efectos clínicos relevantes en los pacientes: Revisiones sistemáticas de la literatura han demostrado una importante relación entre el uso de medicamentos por adultos mayores y desenlaces negativos como hospitalizaciones, caídas y aumento de la mortalidad (7). Estudios prospectivos reportan que entre el 5 y el 25% de las hospitalizaciones de adultos mayores en sala general están asociadas a reacciones adversas a medicamentos (8,9) y que entre un 3 y un 6% de ellas pueden ser fatales o con serias consecuencias como caídas, deterioro cognitivo, institucionalización u otras (5).

El origen de este mayor riesgo de presentar eventos adversos a medicamentos por la población adulto mayor es multifactorial (10): Los adultos mayores presentan una serie de cambios fisiológicos que determinan alteraciones en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos en

muchos medicamentos de prescripción frecuente (2). La multimorbilidad, la alta prevalencia de polifarmacia y la frecuente prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados en esta población promueven el desarrollo de interacciones farmacológicas que dificultan predecir el real efecto que tendrá una determinada prescripción (10).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento se acompaña de una serie de cambios fisiológicos que influyen en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de muchos medicamentos de prescripción frecuente (Tabla 1), modificando su índice terapéutico, es decir, la relación entre las concentraciones de fármaco necesarias para producir efectos terapéuticos y tóxicos. Estos cambios afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

TABLA 1.
CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO

COMPROMISO CORPORAL

-Grasa corporal	Aumenta
-Masa magra corporal	Disminuye
-Agua corporal total	Disminuye

ABSORCIÓN

-pH Gástrico	Aumenta
-Capacidad secretoria	Disminuye
-Flujo sanguíneo gastrointestinal	Disminuye

DISTRIBUCIÓN

-Albúmina plasmática	Disminuye
-Afinidad por proteínas	Disminuye
- α 1-glicoproteína ácida	Aumenta

METABOLISMO

-Tamaño del Hígado	Disminuye
-Flujo sanguíneo hepático	Disminuye

FUNCIÓN RENAL

-Velocidad de filtración glomerular	Disminuye
-Flujo plasmático renal	Disminuye

En relación a la absorción, el envejecimiento se asocia a cambios anatómicos y funcionales en el tracto gastrointestinal que alteran este proceso. La menor producción de ácido por el estómago y el enlentecimiento de la motilidad del tracto digestivo repercuten en la velocidad del vaciamiento gástrico y de la motilidad intestinal (2). Estos elementos repercuten en que medicamentos que requieren un medio ácido para su absorción vean disminuida su biodisponibilidad, una mayor probabilidad de interacción de fármacos en el tracto digestivo cuya ingestión no haya sido espaciada de manera adecuada, además de una mayor sensibilidad del tubo digestivo a la administración de anti-espasmódicos (2). La menor masa hepática y el menor flujo sanguíneo hepático asociado al envejecimiento inciden en un menor efecto de primer paso hepático y que medicamentos administrados como pro-fármacos como enalapril requieran dosis más elevadas para lograr una adecuada biodisponibilidad (10).

Los cambios en la composición corporal que se asocian al envejecimiento, como la disminución del contenido de agua corporal total, el aumento en el componente graso y la mayor frecuencia de hipoalbuminemia alteran la distribución de los medicamentos (11). Estos cambios implican que los adultos mayores tienen un menor volumen de distribución para fármacos hidrosolubles, razón por la que, fármacos como litio, digoxina y antibióticos aminoglicósidos alcanzan concentraciones más altas a las dosis habitualmente utilizadas en personas más jóvenes, lo que puede incidir en la mayor probabilidad de RAM asociada a la edad descrita para estos medicamentos (12). Por otro lado, medicamentos con alta tasa de unión a proteínas como fenitoína, digoxina y warfarina, tienen elevada fracción libre, lo que determina mayor proporción de fármaco disponible para realizar su efecto sobre el receptor, así como para ser metabolizados y excretados (2).

El hígado sufre cambios morfológicos y funcionales en relación a la edad, que se asocian a una disminución de su capacidad de metabolizar fármacos, en especial sobre aquellos que requieren de reacciones enzimáticas de Fase I (13). Estas moléculas verán disminuida su biotransformación, lo que puede asociarse a acumulación de fármaco o de metabolitos activos. Un ejemplo de ello son las benzodiazepinas. La mayoría de ellas experimentan oxidación en el hígado, lo que se conoce como reacciones del metabolismo de fase I (14), función que está a cargo del sistema microsomal del citocromo P450 (15). Por lo tanto, aquellas benzodiazepinas que presentan este tipo de metabolismo, tienen mayor probabilidad de desencadenar reacciones adversas (caídas, deterioro cognitivo, somnolencia). Entre las benzodiazepinas que no son metabolizadas por reac-

ciones de fase I se encuentran lorazepam, oxazepam (metabolito activo de diazepam) y temazepam (no comercializada en Chile), característica que hace más atractivo su uso en adultos mayores (14).

Otra de las funciones que cambia significativamente con el envejecimiento es la velocidad de filtración glomerular (VFG), la que determina cambios importantes en la capacidad excretora de fármacos. La reducción de la VFG causa frecuentes eventos adversos dosis dependiente, sobre todo cuando el ajuste de dosis no es considerado (16). De hecho, se ha estimado que más de la mitad de las personas mayores en la comunidad, portadores de enfermedad renal leve, requerirían ajuste de sus tratamientos farmacológicos. Algunos de los medicamentos que frecuentemente requieren ajuste de dosis por función renal incluyen a antihipertensivos, hipolipemiantes, hipnóticos y ansiolíticos (17).

Más allá de cada uno de los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, es importante mantener siempre una visión global del paciente adulto mayor y su entorno, considerando sus cambios cognitivos, sociales, fisiológicos y funcionales. Esto es relevante, pues se ha documentado que cerca de un 25% de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en población mayor son secundarias a errores del propio paciente (18), siendo los hipoglicemiantes orales, anticoagulantes y fármacos cardiovasculares los grupos terapéuticos más frecuentemente asociados.

POLIFARMACIA Y POLIPATOLOGÍA

La polifarmacia corresponde al uso concomitante en el tiempo de varios fármacos. No existe un consenso sobre cuántos fármacos deben ser utilizados en forma simultánea y se pueden encontrar en la literatura definiciones que van desde los 2 a los 9 fármacos, siendo 5 el de uso más habitualmente aceptado en la práctica clínica (1). Esta falta de consenso no es casual, pues si bien el riesgo de interacciones farmacológicas aumenta en forma progresiva en relación al número de medicamentos utilizados (19), existen ciertas combinaciones de medicamentos que son potencialmente más riesgosas y otras que son necesarias para el manejo de ciertas patologías, por ejemplo, el uso asociado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), betabloqueadores y estatinas en ciertas patologías cardíacas. En este contexto es que algunos autores han definido la polifarmacia desde el aspecto de la medicación innecesaria más que a través del número de prescripciones, lo que puede ser determinado basándose en el registro de fármacos indicados a dosis subterapéuticas o que siguen indicados a pesar de no lograr su meta (1).

La polifarmacia aumenta en forma progresiva con la edad, probablemente en relación a la mayor carga de enfermedad de los adultos mayores (20). Datos latinoamericanos del estudio SABE muestran una prevalencia de un 36% de polifarmacia en el adulto mayor (21).

La polifarmacia es clínicamente relevante pues se asocia con un mayor riesgo de desarrollar síndromes geriátricos entre los que destacan caídas, *delirium*, deterioro cognitivo, incontinencia, entre otros eventos adversos, los que repercuten en la pérdida de funcionalidad y menor calidad de vida (20). También se ha descrito que la polifarmacia disminuye la adherencia a las terapias y se asocia a mayores errores de medicación (11). Por otro lado se asocia a un fenómeno conocido como "la cascada de la prescripción", donde la mala o falta de interpretación de las reacciones asociadas a medicamentos (RAM) asociadas a un fármaco, llevan a la prescripción de un segundo fármaco (22).

La polipatología es una condición frecuente en adultos mayores y da cuenta de un mayor riesgo de desarrollar RAM. Datos obtenidos a partir de beneficiarios de Medicare muestran que dos tercios de las personas de edad avanzada tienen dos o más comorbilidades crónicas y que el 14% de los que tienen seis o más condiciones, representan el 49% del total del gasto de Medicare. Entre los estadounidenses mayores de 65 años, tres de cada cuatro personas tienen múltiples enfermedades crónicas (23). Esta alta tasa de pluripatología lleva, por un lado, al uso de más medicamentos y, por otro, a una mayor probabilidad de desarrollar fallas en órganos relevantes para los procesos farmacocinéticos como, por ejemplo, el empeoramiento de la función hepática y/o renal, y, por ende, los procesos de metabolismo y excreción, respectivamente. De esta manera la polipatología del adulto mayor incide directamente en una mayor probabilidad de riesgo de interacciones, a causa del mayor uso de medicamentos, entre ellos, los que se consideran como potencialmente inapropiados (19).

MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS (MPI)

Existe un grupo de medicamentos conocidos como potencialmente inapropiados (MPI), que dan cuenta de un conjunto de fármacos que además de tener un riesgo aumentado para el desarrollo de RAM, tienen insuficiente evidencia de sus beneficios y se consideran menos seguros para determinadas condiciones de salud al ser contrastados con otras alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas (24).

Para su identificación, existen criterios basados en listados de fármacos considerados como MPI, basados en revi-

siones sistemáticas de la literatura, realizadas por paneles multidisciplinarios de expertos en farmacología geriátrica. Estos registros han sido utilizados con el fin de identificar, reconocer, evitar y reducir la prescripción de este tipo de medicamentos, estos son los criterios de Beers y STOPP (25,10). En estas guías se describen fármacos de múltiples grupos terapéuticos, algunos de ellos de uso muy amplio en la práctica clínica habitual.

Un grupo importante de MPI, corresponde a los fármacos anticolinérgicos. Estos son utilizados con gran frecuencia, a pesar de la múltiple evidencia que los asocia con aumento de morbilidad, institucionalización, declive funcional, deterioro cognitivo, y mortalidad (26). Frente a esta situación, los criterios de MPI han enfatizado en clasificar a los fármacos con potencial de generar efectos adversos anticolinérgicos con el fin de evitar su utilización crónica en AM (Tabla 2) (25, 10).

Por otro lado, el dolor crónico (persistencia >3 meses) en las personas mayores afecta el desempeño en las actividades de la vida diaria, la deambulacion y puede generar complicaciones asociadas como síntomas depresivos, mayor utilización de fármacos y deterioro cognitivo (27). En relación al tratamiento farmacológico de esta condición, existe concordancia entre ambos criterios de MPI para establecer que los AM no deberían utilizar AINEs para el manejo crónico del dolor (Tabla 3), debido a que la utilización de este tipo de medicamentos ha sido relacionado a mayor riesgo de reaparición de enfermedad ulcerosa o hemorragia digestiva, empeoramiento de enfermedades cardiovasculares, interacciones con fármacos de estrecho margen terapéutico como anticoagulantes cumarínicos e incluso hiponatremia (25,10,28).

Una tercera familia de MPI de alto uso son los hipnóticos. Existe un amplio consenso en ambos criterios de MPI de evitar el uso crónico (>1mes) de benzodiazepinas (BZD) de vida media larga, salvo en condiciones como trastornos convulsivos, dependencia a otras BZD, dependencia alcohólica, trastorno de ansiedad severo generalizado y procedimientos peri-anestésicos y de BZD de vida media corta e intermedia debido a los cambios farmacocinéticos-farmacodinámicos discutidos anteriormente, lo que expone a los AM a riesgo aumentado de deterioro cognitivo, *delirium*, caídas, fracturas y accidentes asociados a la maniobra de vehículos (Tabla 4) (25). Además, cabe destacar que los hipnóticos no benzodiazepínicos, presentan un perfil de seguridad similar al de las BZD, por lo que su uso crónico tampoco está recomendado por estas guías de prescripción inapropiada (25,10).

TABLA 2.
GRUPOS TERAPÉUTICOS Y MEDICAMENTOS
POTENCIALMENTE INAPROPIADOS CON POTENTE
ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA SEGÚN LOS
CRITERIOS DE BEERS 2015

ANTICOLINÉRGICOS	MPI*
Antidepresivos	Amitriptilina Clomipramina Imipramina Nortriptilina Paroxetina
Antihistamínicos	Clorfenamina Clemastina Ciproheptadina Dexbromfeniramina Dexclorfeniramina Dimenhidrinato Difenhidramina Hidroxizina
Antiparkinsonianos	Trihexifenidilo
Antipsicóticos	Clorpromazina Clozapina Loxapina Olanzapina Perfenazina Tiordazina
Antimuscarínicos (incontinencia urinaria)	Darifenacina Flavoxato Oxibutinina Solifenacina Tolterodina Tropio
Antiespasmódicos	Atropina y Derivados Alcaloides de la Belladona Clidinio-Clordiazepoxido Diciclomina Hiosciamina y Derivados Escopolamina
Relajantes musculares	Ciclobenzaprina Orfenadrina

*MPI: Medicamento potencialmente inapropiado.

TABLA 3.
ANALGÉSICOS ANTI-INFLAMATORIOS NO
ESTEROIDALES PRESENTES EN EL LISTADO DE
LOS CRITERIOS DE BEERS 2015

DOLOR CRÓNICO	MPI*
Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos	Ácido acetil salicílico (>325mg/d) Diclofenaco Ibuprofeno Ketoprofeno Ácido mefenámico Meloxicam Nabumetona Naproxeno Oxaprozina Piroxicam Indometacina Ketorolaco

*MPI: Medicamento potencialmente inapropiado.

TABLA 4.
BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS EN PRESENTES
EN LOS CRITERIOS DE BEERS 2015

BENZODIAZEPINAS	MPI*
Vida media corta e intermedia	Alprazolam Lorazepam Oxazepam Triazolam
Vida media larga	Clorazepato Clordiazepoxido Clonazepam Diazepam Flurazepam
Hipnóticos no benzodiazepínicos	Eszopiclona Zaleplon Zolpidem

*MPI: Medicamento potencialmente inapropiado.

PRESCRIPCIÓN ADECUADA DE TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN EL AM

Considerando que la mayor parte de las RAM son dosis-dependientes y que estas son generalmente evitables, es útil contar con estrategias predefinidas y orientadas a prescribir medicamentos de la forma más segura posible (20).

La aproximación médica al tratamiento de un paciente adulto mayor con pluripatología y polimedicaado generalmente resulta compleja, por lo que es fundamental estructurar su abordaje clínico a la hora de consensuar su terapéutica. Como grupo, proponemos una estrategia de razonamiento clínico secuencial mediante el desarrollo de las siguientes acciones:

1. CONCILIACIÓN

Los cambios de prescripciones farmacológicas gatillados por una interurrencia aguda como, por ejemplo, una hospitalización, se asocian frecuentemente a errores de indicaciones farmacológicas (más del 50% de los pacientes en un estudio prospectivo). La conciliación de medicamentos, es decir, el proceso de cotejar dirigida y sistemáticamente los medicamentos de uso habitual con las nuevas indicaciones, demostró en una revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados, reducir el número de errores en indicaciones farmacológicas y el número de eventos adversos asociados a fármacos (29).

En nuestro medio, los pacientes adultos mayores suelen ser frecuentemente atendidos por diferentes médicos en diferentes centros asistenciales, que no disponen de sistemas de registro en red, lo que lleva al fraccionamiento de su tratamiento. Debido a esto, pueden surgir serios problemas como pérdida de continuidad en sus tratamientos crónicos, duplicidad de la medicación, la mantención inapropiada de tratamientos riesgosos o, el desarrollo de nuevas interacciones farmacológicas, debido a los nuevos tratamientos implementados (30).

Por tal motivo, es fundamental reconocer las discrepancias entre los tratamientos y diagnósticos conocidos, valorando de manera juiciosa aquellos tratamientos crónicos que sean posibles de discontinuar, debido a que no poseen un antecedente comprobado que justifique su mantención. Un ejemplo común es la indicación durante una hospitalización de omeprazol, con su mantención indefinida al alta, resultando en un uso crónico injustificado mayor a 8 semanas que ha sido relacionado a diarrea por *Clostridium difficile*, osteoporosis y fracturas en el adulto mayor (31-33). Durante el mismo proceso, es posible abordar de manera juiciosa la “des-prescripción” de aquellos trata-

mientos que a pesar de tener una indicación comprobada signifiquen un mayor riesgo que beneficio en su continuidad como, por ejemplo, el uso de estatinas en personas mayores de 75 años para la prevención cardiovascular primaria por dislipidemia, sin otras comorbilidades, cuando posee antecedentes de transaminasas crónicamente elevadas (34).

En línea con lo antes mencionado, creemos que es fundamental evitar potenciales errores en la comunicación mediante el adecuado registro de los cambios terapéuticos, procurando que la fundamentación sea conocida y comprendida por los demás profesionales que atienden al paciente. Creemos importante además complementar este proceso de comunicación con información certera en relación a antecedentes sobre RAM desarrolladas previamente por el paciente.

2. CASCADA

La identificación de los diversos signos y síntomas habitualmente presentados por los adultos mayores resulta muchas veces complejo, llevando al diagnóstico errado de nuevas patologías, que inducen a la indicación de nuevos medicamentos para tratar un problema de salud que había sido causado por otro fármaco anteriormente indicado. Este fenómeno perpetúa los problemas de salud, aumenta las probabilidades de interacción y de generar nuevas RAM, entorpeciendo con un adecuado manejo del paciente (35). Por esta razón, creemos que su abordaje implica una búsqueda dirigida y sistemática del fenómeno durante la evaluación de la terapia farmacológica de los pacientes.

3. CONTRAINDICACIONES

Si bien, las contraindicaciones absolutas o relativas resultan transversales en los diferentes grupos etarios, su consideración en relación a desincentivar alguna indicación resultan de importancia en la geriatría, debido a la alta carga de comorbilidades que presentan los pacientes poli consultantes (36). Algunas de las herramientas que pueden favorecer su identificación son los criterios STOPP de los criterios STOPP/START en sus versiones de los años 2009 y 2015.

4. INTERACCIONES

Una vez que se ha realizado conciliación, prescrito o de-prescrito algún tratamiento, se identificaron cascadas de prescripción y realizaron ajustes debido a contraindicaciones, corresponde realizar evaluación de las interacciones fármaco-fármaco en el paciente. Para aquello, existen algunas herramientas disponibles como Lexi-Interact[®] o Micromedex[®] (37).

Al utilizar estas herramientas, no es infrecuente que el número de interacciones sobrepasen largamente al número de medicamentos indicados, lo que puede confundir al clínico. Es por ello que se sugiere priorizar aquellas interacciones clasificadas según su importancia clínica como “X”, “D” o “C” respectivamente, valorando en el paciente si realmente poseen un impacto que requiera una intervención en base a la monitorización de la respuesta clínica, los controles y exámenes.

La identificación, valoración de impacto clínico, cambios de tratamientos y los ajustes realizados podrían colaborar en la disminución de las caídas recurrentes, sobre todo en pacientes adultos mayores frágiles (38), además de otros problemas de salud relacionado con medicamentos (39).

5. MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS

Las directrices para evitar la utilización de ese grupo de medicamentos en adultos mayores han sido ampliamente relatadas en criterios explícitos como los Beers en sus diferentes ediciones (40-42,32). En caso de que la evaluación de los MPI tenga como resultado un cambio de medicamento, sería adecuado verificar nuevamente la existencia de alguna interacción fármaco-fármaco con impacto clínico.

6. AJUSTE

En relación a las formas prácticas de administración del fármaco en los adultos mayores, la estrategia más comúnmente divulgada es la conocida como “partir bajo y aumentar lento” al momento de indicar un nuevo tratamiento. El sustrato teórico de esta estrategia está basado en la influencia del proceso de envejecimiento sobre la reducción del margen terapéutico de los fármacos (especialmente en la conocida menor tasa de excreción asociada a la edad) y busca exponer al paciente al menor riesgo posible dependiente de la dosis utilizada (43). Si bien esta estrategia está ampliamente arraigada en el mundo de la geriatría, es importante destacar algunos inconvenientes: En primer lugar, no hay ensayos clínicos prospectivos que sustenten su aplicabilidad. Luego, los pacientes se exponen al riesgo de mantener dosis subterapéuticas, en caso de no haber un control y, con ello, pudiera haber menor adherencia (19). Finalmente, el recontrol seriado para el ajuste de dosis no es gratuito en un sistema de salud habitualmente saturado.

Además del ajuste empírico realizado con la estrategia previamente descrita, es posible realizar ajustes específicos de las terapias, basados en variables fisiológicas objetivadas en el paciente:

a) Renal: no existe consenso sobre qué fórmulas son las adecuadas para estimar la filtración glomerular con el fin de ajustar terapias en pacientes adultos mayores, situación aún más problemática en nuestra población, pues algunas de ellas como CKD-EPI o MDRD no se encuentran validadas en latinos (44). Un estudio, basado en mediciones en 5504 paciente, de los cuales un 13% eran adultos mayores, no encontró diferencias significativas a la hora de usar las diferentes fórmulas cuando el objetivo perseguía un ajuste posológico, por lo que considerando que la mayoría de los estudios se realizan utilizando la clásica fórmula de Cockcroft-Gault o MDRD no resulta inadecuado mantener esta estimación a la hora de utilizarlas para realizar ajustes posológicos (45).

En la fórmula Cockcroft-Gault, podría resultar adecuado reemplazar el peso total por LBW (*lean body weight*) cuando el adulto mayor sea obeso y por el peso ajustado cuando solo exista sobre peso. Así como también evaluar el uso de BIScr-cys o CKD-EPI (*cystatin C creatinine*) cuando el paciente sea sarcopénico. En caso de que no se encuentre disponible la cistatina C, podría resultar útil una aproximación como las propuestas por Sanaka o Cockcroft-Gault usando el peso ideal (45-47).

b) Daño hepático crónico: para la realización de ajustes posológicos en pacientes con daño hepático crónico resulta adecuada la utilización de la estimación de *Child-Pugh* (47), no existiendo ajustes específicos para población adulto mayor. En esta condición es importante si considerar variables asociadas como la albuminemia.

c) Hipoalbuminemia: no resulta infrecuente la presencia de esta afectación en adultos mayores con alteraciones nutricionales como desnutrición por exceso, sarcopenia o con baja ingesta proteica, lo que puede estar asociado al desarrollo del síndrome de fragilidad con una consecuente mayor mortalidad en los pacientes (48).

Si bien algunos trabajos en el ámbito de la medicina intensiva han identificado la necesidad de aumentar las dosis en los pacientes con hipoalbuminemia, debido a que el aumento de la fracción libre trae consigo una mayor metabolización y eliminación de los medicamentos con alta unión a albumina, (49) en los pacientes geriátricos, estos procesos de metabolización y eliminación pueden ser compensados con la pérdida de metabolización hepática de fase I y la disminución de la capacidad de filtración glomerular, por lo que la evidencia ha demostrado que ellos requieren una disminución posológica, debido a que en la mayoría de las oportunidades lo resultante es un

aumento en las concentraciones promedio de la fracción libre de los medicamentos (50).

Una estrategia posible de realizar es el ajuste propuesto por Gurevich (51) aunque aún no se encuentra validado, podría resultar una aproximación útil al momento de disminuir la posología, donde el clínico deberá velar por reducir la frecuencia de administración si lo que busca es un efecto agudo durante el día o en su defecto podrá disminuir los miligramos administrados, manteniendo la frecuencia si su objetivo es conservar un efecto en el tiempo.

7. REVISIÓN

Finalmente, a pesar de haber revisado la terapia en términos de sus indicaciones e interacciones, haber seleccionado la nueva terapia evitando el uso de MPI y haber realizado todos los ajustes de posología de manera adecuada, pueden surgir dificultades en el acceso a los nuevos medicamentos, falta de compromiso por parte del paciente con su tratamiento y que lleve a una baja adherencia o efectividad, así como también desarrollar intolerancias y efectos adversos causantes de la auto suspensión de algún medicamento o incluso una respuesta inesperada que requiera necesariamente una revisión del impacto clínico de nuestras intervenciones (52-54).

Por otro lado, es importante tener claro que el enunciado "partir bajo e ir aumentando lento", no dice "manténgase bajo", lo que es relevante por la alta tasa de pacientes subtratados, por ejemplo, en el manejo de la hipertensión arterial. De tal manera, siempre es conveniente monitorizar activamente tanto el efecto farmacológico deseado como la aparición de síntomas que puedan ser considerados como RAM, lo que permitiría evaluar el aumento de la dosis (en el caso de problemas de ineffectividad) o el cambio de tratamiento (en el caso de problemas de seguridad), respectivamente (10).

CONCLUSIÓN

En relación al elevado consumo de fármacos, los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento y la alta prevalencia de polipatología y polifarmacia, los adultos mayores tienen mayor riesgo de presentar RAM con desenlaces negativos relevantes para su calidad de vida.

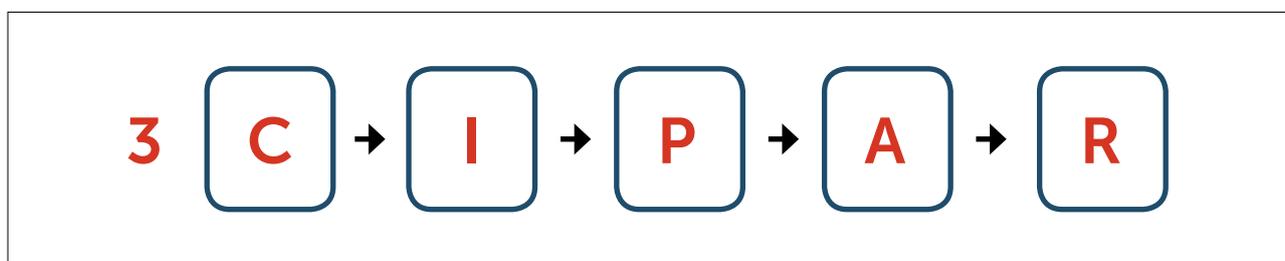
El adecuado conocimiento de la fisiología del envejecimiento y el juicioso manejo de guías clínicas de prescripción basadas en evidencia existentes, son una ayuda importante para mejorar la seguridad del proceso de prescripción farmacológica en este grupo etario.

Considerando que la mayor parte de las RAM son evitables, conocer las estrategias que han sido desarrolladas con el objetivo de indicar medicamentos de forma segura en esta población es de gran importancia.

Un abordaje estructurado y secuencial que considere la conciliación de terapias, el reconocimiento de cascadas de prescripción, las contraindicaciones e interacciones farmacológicas, evitar el uso de medicamentos potencialmente inapropiados, un adecuado ajuste de dosis y la continua revisión de metas, adherencia y desarrollo de RAM, puede ayudar a mejorar la seguridad de la prescripción de medicamentos en el adulto mayor.

FIGURA 1. APROXIMACIÓN SECUENCIAL PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA EN EL ADULTO MAYOR "3-CIPAR":

Conciliación, cascadas, contraindicaciones, interacciones, potencialmente inapropiados, ajuste, revisión



Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shah, B. M., & Hajjar, E. R. (2012). Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 173-186. <http://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.002>.
- Sera, L. C., & McPherson, M. L. (2012). Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 273-286. <http://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.007>.
- Hanlon, J. T., Pieper, C. F., Hajjar, E. R., Sloane, R. J., Lindblad, C. I., Ruby, C. M., & Schmader, K. E. (2006). Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(5), 511-515.
- Klarin, I., Wimo, A., & Fastbom, J. (2005). The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs & Aging*, 22(1), 69-82.
- Alhawassi, T., Bajorek, B., & Krass, I. (2014). A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clinical Interventions in Aging*, 2079-8. <http://doi.org/10.2147/CIA.S71178>.
- Cahir, C., Bennett, K., Teljeur, C., & Fahey, T. (2013). Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(1), 201-210. <http://doi.org/10.1111/bcp.12161>.
- Fried, T. R., O'Leary, J., Towle, V., Goldstein, M. K., Trentalange, M., & Martin, D. K. (2014). Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(12), 2261-2272. <http://doi.org/10.1111/jgs.13153>.
- Mannesse, C. K., Derkx, F. H., de Ridder, M. A., Veld, A. J. M. I., & van der Cammen, T. J. (2000). Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age and Ageing*, 29(1), 35-39. <http://doi.org/10.1093/ageing/29.1.35>.
- Franceschi, M., Scarcelli, C., Niro, V., Seripa, D., Paziienza, A. M., Pepe, G., et al. (2008). Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Safety*, 31(6), 545-556.
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*, 44(2), 213-218. <http://doi.org/10.1093/ageing/afu145>.
- Arriagada L (2008) Uso de Medicamentos en el Adulto Mayor *Rev Hosp Clin Univ Chile*, 19, 309-317.
- Stahlmann, R., & Lode, H. (2010). Safety Considerations of Fluoroquinolones in the Elderly. *Drugs & Aging*, 27(3), 193-209. <http://doi.org/10.2165/11531490-000000000-00000>.
- Schmucker, D. L. (2001). Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs & Aging*, 18(11), 837-851.
- Cumming R, Le Couteur D. Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People. *CNS Drugs*. 2003; 17(11): 825-837
- Eldesoky E. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. *American Journal of Therapeutics*. 2007;14,488-498.
- Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function - the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2852-9.
- Garg A, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke J, Ray J. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int*. 2004; 65(2):649.
- Field, T. S., Mazor, K. M., Briesacher, B., DeBellis, K. R., & Gurwitz, J. H. (2007). Adverse Drug Events Resulting from Patient Errors in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2), 271-276. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01047>.
- Field, T. S., Gurwitz, J. H., Avorn, J., McCormick, D., Jain, S., Eckler, M., et al. (2001). Risk Factors for Adverse Drug Events Among Nursing Home Residents. *Archives of Internal Medicine*, 161(13), 1629-1634. <http://doi.org/10.1001/archinte.161.13.1629>.
- Davies, E. A., & O'Mahony, M. S. (2015). Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(4), 796-807. <http://doi.org/10.1111/bcp.12596>.
- Ferreira M et al. (2012). Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, 15(4), 817-827. <http://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400013>.
- Gokula, M., & Holmes, H. M. (2012). Tools to Reduce Polypharmacy. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 323-341. <http://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.011>.
- Anderson, G. F. (2005). Medicare and chronic conditions. *The New England Journal of Medicine*, 353(3), 305-309. <http://doi.org/10.1056/NEJMp05001>.

- doi.org/10.1056/NEJMs044133.
24. Maddison A, Fisher J, Johnston G. Preventive medication use among persons with limited life expectancy. *Prog Palliat Care*. 2011; 19(1): 15-21.
 25. Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau C, et al. Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(11):2227-46.
 26. Gill S, Mamdani M, Naglie G, Streiner D, Bronskill S, Kopp A, et al. A Prescribing Cascade Involving Cholinesterase Inhibitors and Anticholinergic Drugs. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):808-13.
 27. Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96.
 28. Kaye A, Baluch A, Scott J. Pain Management in the Elderly Population - A Review. *Ochsner J*. 2010;10(3):179-187.
 29. Mueller, S. K., Sponsler, K. C., Kripalani, S., & Schnipper, J. L. (2012). Hospital-Based Medication Reconciliation Practices. *Archives of Internal Medicine*, 172(14), 1-22. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2246>.
 30. Doerper, S., Godet, J., Alexandra, J. F., Allenet, B., Andres, E., Bedouch, P., et al. (2015). Development and multi-centre evaluation of a method for assessing the severity of potential harm of medication reconciliation errors at hospital admission in elderly. *European Journal of Internal Medicine*, 26(7), 491-497. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.014>.
 31. Silveira, E. D., García, M. M., Errasquin, B. M., Castellano, C. S., Gallagher, P. F., & Cruz-Jentoft, A. J. (2009). Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores los criterios STOPP/START. *Revista Española De Geriatria Y Gerontología*, 44(5), 273-279. <http://doi.org/10.1016/j.regg.2009.03.017>.
 32. Beers Criteria Update Expert Panel. (2015). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227-2246. <http://doi.org/10.1111/jgs.13702>.
 33. Kelly, O. B., Dillane, C., Patchett, S. E., Harewood, G. C., & Murray, F. E. (2015). The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 60(8), 2280-2286. <http://doi.org/10.1007/s10620-015-3642-8>.
 34. Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., et al. (2014, June 24). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. <http://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.
 35. Boeker, E. B., Ram, K., Klopotoska, J. E., de Boer, M., Creus, M. T., de Andrés, A. L., et al. (2015). An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(4), 548-557. <http://doi.org/10.1111/bcp.12504>.
 36. Silva, C., Ramalho, C., Luz, I., Monteiro, J., & Fresco, P. (2015). Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 37(2), 327-334. <http://doi.org/10.1007/s11096-014-0063-2>.
 37. Armahizer, M. J., Kane-Gill, S. L., Smithburger, P. L., Anthes, A. M., & Seybert, A. L. (2013). Comparing Drug-Drug Interaction Severity Ratings between Bedside Clinicians and Proprietary Databases. *ISRN Critical Care*, 2013(4), 1-6. <http://doi.org/10.5402/2013/347346>.
 38. Bennett, A., Gnjidic, D., Gillett, M., Carroll, P., Matthews, S., Johnell, K., et al. (2014). Prevalence and Impact of Fall-Risk-Increasing Drugs, Polypharmacy, and Drug-Drug Interactions in Robust Versus Frail Hospitalised Falls Patients: A Prospective Cohort Study. *Drugs & Aging*, 31(3), 225-232. <http://doi.org/10.1007/s40266-013-0151-3>.
 39. Juárez-Cedillo, T., Martínez-Hernández, C., Hernández-Constantino, A., García-Cruz, J. C., Avalos-Mejía, A. M., Sánchez-Hurtado, L. A., et al. (2015). Clinical Weighting of Drug-Drug Interactions in Hospitalized Elderly. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 118(4), 298-305. <http://doi.org/10.1111/bcpt.12495>.
 40. Beers, M. H., Ouslander, J. G., Rollinger, I., Reuben, D. B., Brooks, J., & Beck, J. C. (1991). Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine*. (Vol. 151, pp. 1825-1832). Presented at the Archives of internal medicine.
 41. Beers, M. H. (1997). Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of Internal Medicine*, 157(14), 1531-1536.
 42. Beers Criteria Update Expert Panel. (2012). American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(4), 616-631. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923>.
 43. Burns M. Management of Narrow Therapeutic Index Drugs. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 1999;7:137-143
 44. National Kidney Foundation (2014) Frequently asked questions About GFR estimates. 1-20.
 45. Stevens, L. A., Nolin, T. D., Richardson, M. M., Feldman, H. I., Lewis, J. B., Rodby, R., et al. (2009). Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured GFR and Kidney Function Estimating Equations. *Yajkd*, 54(1), 33-42. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.008>.
 46. Garasto, S., Fusco, S., Corica, F., Rosignuolo, M., Marino, A., Montesanto, A., et al. (2014). Estimating Glomerular Filtration Rate in Older People. *BioMed Research International*, 2014(1), 1-12. <http://doi.org/10.1155/2014/916542>.

47. Faulkner, C. M., Cox, H. L., & Williamson, J. C. (2005). Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(7), 997-1004. <http://doi.org/10.1086/428125>.
48. Sujino MD, Y. (2014). Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiology*, 1-6. <http://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.12.001>.
49. Jason A. Roberts, (2012). The Clinical Relevance of Plasma Protein Binding Changes. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(1), 1-8. <http://doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>.
50. Butler, J. M., & Begg, E. J. (2008). Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clinical Pharmacokinetics*, 47(5), 297-321. <http://doi.org/10.2165/00003088-200847050-00002>.
51. Gurevich, K. G. (2013). Effect of blood protein concentrations on drug-dosing regimes: practical guidance. *Theoretical Biology & Medical Modelling*, 10(1), 20. <http://doi.org/10.1186/1742-4682-10-20>.
52. Pasina, L., Brucato, A. L., Falcone, C., Cucchi, E., Bresciani, A., Sottocorno, M., et al. (2014). Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs & Aging*, 31(4), 283-289. <http://doi.org/10.1007/s40266-014-0163-7>.
53. Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(1), 57-65. <http://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>.
54. Marcum, Z. A., & Gellad, W. F. (2012). Medication adherence to multidrug regimens. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 287-300. <http://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.008>.