

I. de la Serna de Pedro

El anciano polimedicado y los riesgos de interacciones medicamentosas

Servicio de Psiquiatría
Hospital Ramón y Cajal
Universidad de Alcalá de Henares
Madrid

La comorbilidad es frecuente en los ancianos. A menudo reciben siete u ocho fármacos diferentes al día y el número se eleva en los hospitalizados. En los mayores se producen cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos favorecidos por la patología concomitante. La distribución se altera cuando un producto se fija fuertemente a proteínas. El metabolismo hepático decrece con la edad, variando la vida media del fármaco. Las interacciones medicamentosas son superiores cuando el mismo grupo de isoenzimas metaboliza los fármacos, acelerando o retardando el efecto y modificando la vida media. Los ancianos resultan más sensibles a los efectos secundarios. Se estudian las principales interacciones en los grupos de psicofármacos.

Palabras clave:
Ancianidad. Comorbilidad médica. Polifarmacia. Interacciones. Efectos secundarios.

Actas Esp Psiquiatr Monogr 2005;3:58-62

Polypharmacy in the elderly and medical interaction risks

Medical comorbidity is frequent in the geriatric population. It is common for the elderly to be receiving seven or eight prescription drugs daily, and is higher among hospitalized patients. Significant changes associated with normal ageing and concomitant medical illness affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic of psychotropic drugs. Substances distribution is affected by binding to plasma proteins and displacement when they are strongly bound. Hepatic drug metabolism decreases with age resulting in a changed half life. The interactions between drugs are higher when the same group of isoenzymes of the cytochrome P450 metabolise many substances, accelerating or retarding its effects, and altering plasma concentration. Psychopharmacological treatment of the elderly implies peculiarities that must be taken into account because they are more sensi-

ble to the secondary effects. The most relevant interactions of psychotropic groups are studied.

Key words:
Elderly. Medical comorbidity. Polypharmacy. Interactions. Secondary effects.

INTRODUCCIÓN

Las personas mayores sufren con frecuencia patologías concomitantes, a menudo de carácter crónico, lo que repercute en la prescripción de los tratamientos respectivos que se indican para cada dolencia. La presencia de más de una patología en este grupo etario alcanza al 70-80% de los casos y en cerca del 35% se superponen más de tres. Como consecuencia de ello entre el 60-90% de los ancianos consume algún tipo de fármaco, siendo la media de seis-ocho al día, número que se incrementa en los pacientes hospitalizados.

Por características propias de este grupo de población el cumplimiento de los tratamientos prescritos no se realiza correctamente en el 50-60% de los casos. Los errores en el dicho cumplimiento se deben unas veces a olvidos, desconfianza, errores en el número de tomas o en las dosis, confundir la vía de administración, tomar medicación de otra persona de la casa o incluso de los animales de compañía. Una de las causas más frecuentes es la mala información proporcionada por el profesional, sumado a posibles fallos cognitivos y déficit en visión o audición^{1,2}.

Al seguir un tratamiento en las personas mayores resulta más frecuente que se produzcan situaciones como³:

- Pluripatología.
- Polimedicación.
- Incumplimiento.
- Interacciones medicamentosas.
- Efectos adversos.

Las tres primeras condiciones favorecen la aparición de las dos últimas.

Correspondencia:
Inmaculada de la Serna de Pedro
Servicio de Psiquiatría
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, km. 9,100
28034 Madrid

Las interacciones y efectos secundarios en este grupo etario son más frecuentes y peligrosas por los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se producen con la edad.

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS

En las personas mayores se producen ciertas modificaciones en la farmacocinética (absorción, transporte, distribución, metabolismo, excreción) que alteran la concentración del fármaco, sin que todas ellas ofrezcan la misma relevancia clínica⁴. La absorción por vía digestiva, aunque algo enlentecida, sobre todo si se asocia a consumo de fármacos anticolinérgicos, no se ve afectada de manera significativa con la edad; está algo retardada si es por vía intramuscular por reducción de la masa muscular y de la vascularización, pero sin grave repercusión clínica. El incremento proporcional de tejido graso en el mayor tampoco tiene enorme relevancia práctica.

El transporte se realiza unido a proteínas plasmáticas, siendo activa la fracción libre. Es más frecuente la hipoalbuminemia, por lo que puede elevarse la fracción libre de fármaco circulante y, en consecuencia, la concentración en los puntos de actuación, pero cuando se une a las alfa1-glicoproteína, como antidepresivos tricíclicos (ADT) y antipsicóticos (AP), dado que ésta cambia poco con la edad, la relevancia clínica resulta limitada⁵. En los casos en que se administran dos fármacos que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas puede tener importancia el desplazamiento de esa unión por uno u otro de los productos, elevando la fracción libre activa de los mismos.

El metabolismo es la biotransformación de un fármaco, a través de una reacción enzimática, en otro producto, y se hace preferentemente en hígado. La capacidad metabólica del hígado del anciano se encuentra disminuida; se reduce la masa hepática, el flujo sanguíneo y la actividad enzimática microsomal, por lo que se altera el metabolismo, enlenteciéndolo e incrementando la semivida de los fármacos⁶. Hay dos tipos principales de reacción: la fase I, que incluye oxidación, reducción e hidrólisis, y la II, que incluye conjugación (glucurónico o sulfato) y acetilación. Esto hace a los metabolitos solubles y facilita su excreción vía renal. Los procesos de la fase I se realizan más lentamente en el anciano; los de la fase II no sufren cambios relevantes con la edad. Muchos fármacos pasan por ambas fases y otros sólo lo hacen por la segunda. Los productos conjugados son siempre farmacológicamente inactivos. Utilizan sólo la fase II: loracepam, oxacepam, temacepam y morfina. Utilizan la vía de la acetilación (adicción de un grupo acetilo) clonazepam, nitrazepam. Los fármacos que siguen la vía de la acetilación unas veces dan metabolitos activos y otras no.

El metabolismo se lleva a cabo a través del sistema de enzimas del citocromo P450 (CYP). Se han identificado diver-

sas subfamilias, de las que las más relevantes frente a los psicofármacos son el CYP1A2, CYP2C19/9, CYP2D6 y CYP3A. La edad repercute de manera diferentes: así se ha observado que, por ejemplo, en el grupo de las isoenzimas del CYP2D6 con la edad no se producen cambios relevantes, pero sí en la familia de isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2, con más lenta metabolización e incremento de la función^{7,8}.

La excreción renal disminuye con la edad por reducción del flujo plasmático en riñón, del número de glomérulos y del filtrado glomerular, aparte de posible patología renal o cardiovascular. Aunque la eliminación renal se reduce en este grupo etario, sólo es relevante en los pocos psicofármacos que lo hacen por esta vía, como las sales de litio. En ocasiones se altera la eliminación renal de algunos medicamentos según acidificación o alcalinización de orina, pero la significación clínica es limitada.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas pueden definirse como «cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva y que se produzca en dosis utilizadas en el hombre» (OMS) o bien como efectos clínicos significativos de los fármacos no pretendidos ni deseados.

Las reacciones adversas pueden producirse por:

1. Exageración del efecto farmacológico.
2. Hipersensibilidad. Éstas son difíciles de prever y resultan más graves, siendo las causas:
 - Citotoxicidad debida a la fijación irreversible del fármaco o sus metabolitos a macromoléculas tisulares.
 - Mecanismos inmunitarios.
 - Toxicidad provocada por defectos enzimáticos de origen genético.

Las reacciones adversas resultan más frecuentes cuanto mayor es el número de fármacos que se consumen. Si sólo se toma uno, afecta al 10% de los casos, pero si alcanza a seis fármacos afecta al 27%⁹.

INTERACCIONES

Las interacciones entre diversos fármacos pueden originarse a nivel farmacocinético o farmacodinámico. A nivel farmacocinético por influir en las fases con más lenta o acelerada absorción, competir en la fijación a proteínas plasmáticas, distribución si se incrementa la grasa corporal y, sobre todo, por acelerar o inhibir el metabolismo¹⁰.

Los fármacos interactúan de dos formas con las isoenzimas: como sustrato o como modificadores de su actividad

(inhibición o inducción). Cuando distintos fármacos siguen la misma vía metabólica, el riesgo de interacción es mayor: o se incrementa la potencia, si inhiben el metabolismo, o la reducen, si lo aceleran¹¹. El papel de un inhibidor o un activador del metabolismo alcanza relevancia cuando el rango terapéutico del producto es estrecho; cuando resulta amplio no repercute ni en la falta de actividad ni en el efecto tóxico.

A nivel farmacodinámico en el anciano existe reducción en el número de los receptores, así como en la disponibilidad de los neurotransmisores que suelen estar disminuidos, pero con incremento de la sensibilidad de dichos receptores y consiguiente riesgo de efectos secundarios. Las interacciones farmacodinámicas alteran los efectos del producto y se originan cuando varios medicamentos actúan en los mismos puntos de los receptores o en receptores relacionados. El resultado alcanzado puede ser aditivo, sinérgico o antagonista. Se potencia el efecto sedante en SNC si se da alcohol, hipnóticos sedantes, antipsicóticos o anticonvulsivante, bien adictiva o sinérgicamente. Cuando el efecto es antagónico, disminuye la acción. Así, la levodopa puede antagonizar la acción antipsicótica de los neurolepticos (NLP) y éstos bloquear el efecto antiparkinsoniano de la levodopa; por el contrario, las benzodiazepinas (BDZ) pueden antagonizar el efecto de la levodopa no por bloqueo de los receptores, sino por activación del GABA, neurotransmisor que inhibe el sistema dopaminérgico¹².

En la práctica, las interacciones y efectos secundarios más relevantes tienen que ver con:

- Afinidad y capacidad de bloqueo de los receptores (muscarínicos, histamínicos, adrenérgicos, serotoninérgicos o dopaminérgicos, principalmente).
- Vías metabólicas empleadas a través del citocromo P450.
- En menor medida, su capacidad de fijación a proteínas plasmáticas.

En líneas generales estimulan el metabolismo: barbitúricos, alcohol (crónico), carbamacepina, rifampicina, fenitoína, primidona y glutetimida. Impiden el metabolismo y, en consecuencia, incrementan el efecto alopurinol, antifúngicos, cimetidina, disulfirán, cloranfenicol, estrógenos, alcohol (agudo)¹³, isoniacida, omeprazol, quinidina, propanolol, ADT, ISRS, verapamil, metilfenidato, antibióticos macrólidos (eritromicina) metronidazole y propoxifeno.

EFFECTOS SECUNDARIOS

A nivel de acción sobre los receptores, los efectos secundarios más frecuentes son:

- Por bloqueo de los receptores adrenérgicos se puede producir: sedación, hipotensión ortostática y taquicardia.

- Por bloqueo de los receptores H1 y H2: sedación, somnolencia, incremento del apetito y obesidad.
- Por bloqueo de los receptores D2: reacciones extrapiramidales.
- Por bloqueo de los receptores 5-HT: náuseas, vómitos, diarrea, insomnio, alteraciones de la función sexual y síntomas extrapiramidales.
- Por bloqueo de los receptores muscarínicos: sequedad de boca, retención urinaria, constipación, visión borrosa, alteraciones en la conducción intracardíaca y deterioro cognitivo.

INTERACCIONES CON GRUPOS ESPECIALES

Antidepresivos

Cuando los antidepresivos (AD) se administran con fármacos anticolinérgicos se enlentece la absorción; además si se suman los efectos anticolinérgicos con los de los antidepresivos tricíclicos (ADT) pueden llegar a provocar íleo paralítico, confusión y delirium. Los ADT potencian la acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los NLP, el litio, las BDZ, anticoagulantes, diuréticos, barbitúricos, anticonvulsivantes, anestésicos, analgésicos y antihistamínicos. Reducen la acción de antihipertensivos, antiparkinsonianos, clonidina y salicilatos. Cuando se asocian a antigluceantes se potencia el efecto, con riesgo de hipoglucemia. Con los antiarrítmicos como la quinidina se incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca. Los antimicrobianos disminuyen la acción de los ADT. Con cimetidina, ranitidina, triyodotironina y antifúngicos se incrementan los niveles de tricíclicos, lo que aumenta la toxicidad y los efectos secundarios¹⁴. El tabaco disminuye su acción.

Cuando se administran ISRS, las BDZ, betabloqueantes, NLP, relajantes musculares, ADT, sales de litio y antihistamínicos potencian el efecto depresor. La ciproheptadina disminuye su efecto, lo que a veces es aprovechado para neutralizar problemas de disfunción sexual. Fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina tienen acción autoinhibitoria de forma que al aumentar la dosis se prolonga la vida media del fármaco. Cimetidina aumenta las concentraciones plasmáticas de los ISRS y de los AD en general por inhibición metabólica. Potencian el efecto de los antidiabéticos orales y de la insulina, por lo que las glucemias pueden descender un 20-30%. Similar resultado se obtiene con los anticoagulantes: la fluvoxamina inhibe el metabolismo de la warfarin, con lo que aumenta el nivel; fluoxetina, paroxetina y sertralina desplazan la unión a proteínas plasmáticas y aumentan la fracción libre de anticoagulantes. La mayoría de los AD potencian la acción de los anticoagulantes, siendo menor la interacción con venlafaxina y citalopram. El AD que menos se une a proteínas plasmáticas es la venlafaxina (inhibidor selectivo de la serotonina y noradrenalina), lo que puede valorarse si se administran otros fármacos que la pueden desplazar.

Benzodiazepinas

La mayoría de las BDZ se metabolizan por el grupo de isoenzimas CYP3A3/4. Las interacciones con repercusión clínica tienen que ver con la inducción/inhibición metabólica o por superposición de la acción a nivel de receptores.

Potencian la acción depresora de las BDZ sobre SNC: los antipsicóticos, antihistamínicos, anestésicos, betabloqueantes, barbitúricos, AD, propanolol y anticomociales, incrementando el riesgo de alteración motora, coordinación y afectación de la memoria, sobre todo el proceso de consolidación del recuerdo de corto a largo plazo. Los ADT, ISRS (excepto citalopram que no inhibe el citocromo) y NLP potencian la acción de las BDZ por competición metabólica hepática con los isoenzimas. Los barbitúricos inducen el metabolismo de las BDZ, pero aumentan los efectos sobre SNC. Los opioides, disulfiram, anticonceptivos (sin importancia en este grupo de población) y digoxina incrementan el efecto de las BDZ. También cimetidina, isoniacida y propanolol por interferir su metabolismo y potenciar su acumulación.

Las interacciones se producen con las BDZ que se metabolizan por oxidación y apenas con las que lo hacen por conjugación. El alcohol en intoxicación aguda potencia su efecto; si es consumidor crónico acelera su depuración y lo disminuye. Los ancianos son particularmente proclives a sufrir confusión con las BDZ, con riesgo de caídas y fracturas, sobre todo si se administran de noche^{15,16}. Los anticonvulsivantes, como ácido valproico, aumentan la concentración de BDZ por reducir la unión a proteínas plasmáticas, en cambio la carbamacepina induce el metabolismo y disminuye la acción de las BDZ.

Los antiácidos disminuyen la velocidad de absorción y también los anticolinérgicos por reducir la motilidad gástrica. Los antibióticos macrólidos y los antifúngicos aumentan la concentración de las BDZ generalmente por inhibir el metabolismo. De los tuberculostáticos, isoniacida aumenta el nivel de BDZ y rifampicina lo disminuye por inducir su metabolismo.

La levodopa ve reducido su efecto con las BDZ.

El tabaco disminuye la acción de las BDZ (por inducción metabólica) y también las xantinas como cafeína o teofilina.

Antipsicóticos

Los ancianos son más sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales de los AP y, sobre todo, a la discinesia tardía^{17,18}. A nivel de transporte los AP lo hacen unidos a proteínas plasmáticas en proporciones altas y los fármacos que los desplazan pueden aumentar el efecto. La biodisponibilidad es mayor si se administran por vía parenteral en lugar de por vía oral. Los AP muy lipofílicos como las butirofenonas alcanzan concentraciones en tejido cerebral mucho ma-

yor que en sangre o líquido cefalorraquídeo. La metabolización se realiza en hígado.

Antihistamínicos, AD, buspirona y BDZ potencian la acción de los NLP. Si se asocian a sales de litio incrementan su toxicidad cerebral. Los anticolinérgicos retrasan la absorción y los antiácidos y cimetidina también. El omeprazol es un inductor del citocromo, disminuyendo los niveles de AP, y la cimetidina provoca el efecto contrario. Café y té retrasan el efecto clínico por retrasar la absorción y el tabaco disminuye los niveles por inducir el metabolismo. Los anticomociales como carbamacepina, fenitoínas y barbitúricos provocan inducción metabólica y disminuyen los niveles de AP y el ácido valproico el efecto contrario. Eritromicina inhibe el citocromo y aumenta la acción de algunos AP.

Los NPL, sobre todo de baja potencia, pueden provocar interacciones con los antihipertensivos en general. Los NPL, sobre todo sedantes, no se deben asociar a los antiarrítmicos y vigilar su uso en las cardiopatías. La quinidina incrementa la arritmia, con vasodilatadores se aumenta la hipotensión y con hipolipemiantes se reduce la absorción de las fenotiacinas. Los NPL asociados al litio incrementan el riesgo de neutotoxicidad. En función del perfil del antipsicótico, con lo más sedantes efecto secundario importante es la hipotensión o alteración en la conducción intracardíaca.

Los nuevos antipsicóticos no están exentos de riesgo, bien por su acción extrapiramidal (risperidona), anticolinérgica e incremento del apetito (olanzapina) o hipotensora (quetiapina), por lo que se analizará la elección en cada caso según situación somática y efectos secundarios. También la elección del AP está condicionada a que se trate de un tratamiento puntual o de forma más continua⁷.

CONCLUSIONES

- En los pacientes ancianos, antes de iniciar un tratamiento, analizar cuidadosamente la situación clínica y todos los productos que consume, incluidos los de parafarmacia.
- Administrar el menor número de fármacos posibles.
- Las modificaciones de producto y dosificación introducir las de forma lenta y progresiva.
- Reducir en lo posible el número de tomas.
- Elegir la presentación y la vía de administración más cómodas.
- Investigar el consumo de tóxicos como alcohol, tabaco, café, etc.
- Prescribir dosis inferiores de BDZ, NLP, ADT, sales de litio, anticomociales y estabilizadores del ánimo. Con los ISRS no se precisa ajuste de dosis tan riguroso.
- Preferir las BDZ de vida media intermedia, metabolismo por conjugación y sin metabolitos activos (p. ej., loracepam, oxacepam y temacepam).

- La elección del NLP será diferente si se presume un tratamiento puntual o más continuado.
- Delimitar la prescripción en el tiempo.
- Reevaluar en cada visita la relación riesgo/beneficio.
- Explicar cuidadosamente cuánto, cuándo y cómo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fitten LJ, Coleman L, Siembieda DW. Assessment of capacity to comply with medication regimens in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:361-7.
2. Sthephenson BJ, Row BH, Haynes RB. Is the patient taking the treatment prescribed? *JAMA* 1993;269:2779-81.
3. De la Serna de Pedro I. Tratamientos psicofarmacológicos. En: De la Serna de Pedro I, editor. *Manual de psicogeriatría clínica*. Barcelona: Editorial Masson, 2000; p. 247-93.
4. De la Serna de Pedro I. Utilización de psicofármacos en el anciano. *Interacciones y efectos secundarios*. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 2000;27:292-6.
5. Greenblatt DJ, Abemethy DR, Shader RI. Pharmacokinetic aspects of drug therapy in the elderly. *Ther Drug Mon* 1986;8:249-55.
6. Wood P. Psychopharmacology in the elderly. En: Jacoby R, Oppenheimer C, editores. *Psychiatry in the elderly*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
7. Sweet RA, Pollock BG. New atypical antipsychotics: experience and utility in the elderly. *Drug Aging* 1998;12:115-27.
8. Shulman RW, Ozdemir V. Psychotropic medications and cytochrome P450 2D6: pharmacokinetic considerations in the elderly. *Can J Psychiatry* 1997;42(Suppl. 1):4s-9.
9. Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drug in the elderly: a multicentres investigation. *Age Aging* 1980;9:73-80.
10. Katona CL. Psychotropics and drug interaction in the elderly patient. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(Suppl. 1):S86-90.
11. Shen WW. Cytochrome P450 monooxygenases and interactions of psychotropic drugs: a five-year update. *Int J Psychiatry Med* 1995;23:277-90.
12. Cirulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, Creelman W. *Drugs interactions in Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
13. Richelsen E. Alcohol and the elderly. Psychotropics and the elderly: interactions to watch for. *Geriatrics* 1984;39:30-6.
14. Cohen LJ. Principle to optimize drug treatment in the depressed elderly: practical pharmacokinetics and drug interactions. *Geriatrics* 1995;50(Suppl. 1):32-40.
15. Sullivan GF, Copeland JR. Benzodiazepine usage among the elderly. *Int J Geriatric Psychiatry* 1988;3:289-92.
16. De la Serna de Pedro I. Benzodiazepinas en ancianos: riesgo de abuso y efectos secundarios. III Congreso Virtual de Psiquiatría. *Interpsiquis* 2002. psiquiatria.com/interpsiquis 2002/5918.
17. Sciolla A, Jeste DV. Use of antipsychotics in the elderly. *Int J Psych Clin Practice* 1998;2:27-34.
18. Maixner S, Mallow AM, Tandon R. The efficacy safety and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 8):29-41.