

Gerofarmacología para el Reumatólogo

Pedro Miranda
Depto. de Reumatología
Hospital San Juan de Dios

Se espera que la proporción de la población sobre 65 años de edad aumente a más del 20% en los próximos 25 años, entre otras razones, por las mejoras de sus condiciones de alimentación y su acceso a la salud (1). Este cambio demográfico traerá como consecuencia un aumento de la utilización de los sistemas de salud y gastos en medicamentos difícil de calcular, pero que se anticipan cuantiosos y que deben ser estimados adecuadamente, ya que van a constituir una pesada carga económica para nuestros países.

A la mayoría de las personas de edad les hemos diagnosticado más de una enfermedad crónica, y un gran número de ellas toma múltiples medicaciones y se atienden en diferentes sistemas de salud y por médicos diversos. Uno de los desafíos que enfrentamos los médicos es el simplificar, en lo posible, los tratamientos y el reducir la polifarmacia, las reacciones adversas a fármacos y las interacciones de las drogas que usamos. Estas reacciones e interacciones son esperables, ya que los pacientes tienen múltiples comorbilidades, toman diferentes fármacos y existen cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas relacionadas con el solo hecho del envejecimiento, ya que hay cambios en la función de órganos importantes que están relacionados con la edad y que afectan la distribución y destino de los fármacos. Recordemos que estas reacciones adversas dan cuenta de más del 10% de las hospitalizaciones (7).

FARMACOCINETICA es la forma como el organismo maneja las drogas administradas. Estudia la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de las drogas.

FARMACODINAMICA es el mecanismo de acción y el efecto fisiológico de la droga en el organismo.

Se revisarán en este capítulo los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren con la edad de las drogas de uso reumatológico más frecuentes.

Los efectos de la edad en la farmacocinética indicados en la Tabla 1 pueden necesitar ajustes en las dosis requeridas para obtener las concentraciones óptimas de una droga en el sitio de acción (1).

TABLA 1
CAMBIOS RELACIONADOS CON LA EDAD QUE AFECTAN LA DISPONIBILIDAD DE UNA DROGA

ABSORCION

- ↑ pH gástrico
- ↓ motilidad intestinal y vaciamiento
- ↓ superficie de absorción
- ↓ flujo sanguíneo gastrointestinal

DISTRIBUCION

- ↓ albúmina sérica
- ↑ alfa glicoproteína ácida sérica
- ↓ agua corporal total
- ↓ masa corporal
- ↑ grasa corporal

METABOLISMO

- ↓ tamaño hepático
- ↓ flujo sanguíneo hepático

ELIMINACION

- ↓ flujo plasmático renal
- ↓ tasa de filtración glomerular
- ↓ secreción tubular

Volumen de distribución: describe el tamaño de la extensión de la distribución de una droga en relación al plasma y no su volumen fisiológico. Por ejemplo, las drogas cuyo volumen de distribución es principalmente en agua tienen su volumen de distribución dis-

minuido en ancianos, y a la misma dosis tienen más alta concentración en ancianos que en jóvenes. Por el contrario, las drogas distribuidas primariamente en tejidos grasos tienen incrementado su volumen de distribución, son eliminadas más lentamente y tienen una mayor duración de su efecto.

Vida media de eliminación es el tiempo requerido para disminuir en 50% la concentración plasmática. El tiempo que tarda una droga en alcanzar una concentración plasmática estable es generalmente el equivalente a 3 a 4 vidas medias.

Clearance es el volumen limpiado de droga por unidad de tiempo.

Farmacodinámica: describe la relación entre la exposición a la droga y la intensidad de la respuesta (toxicidad y terapéutica) que ocurre en el órgano efector.

Reacción adversa a medicamentos (RAM) es aquel efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis habitualmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento (OMS).

Efecto secundario. Es la consecuencia de la acción conocida del fármaco, pero no es responsabilidad directa del fármaco. Por efecto de la acción del medicamento se produce el efecto secundario. Ej. Diarrea por antibióticos.

FARMACODINAMIA Y EL ENVEJECIMIENTO

Con la edad pueden ocurrir diferentes cambios, como alteraciones en el número de receptores, interacciones no esperadas entre el drogareceptor, o bien, la transducción de señales después de unión de la droga a su receptor. Por ello se observa a veces que a 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 edad a los medicamentos, incrementando el riesgo de reacción adversa a drogas a niveles usuales de dosis. Hay pocos datos del efecto de la edad en la farmacodinamia de las drogas antirreumáticas.

Absorción

La absorción de una droga es dependiente de la solubilidad y biodisponibilidad, del sitio de administra-

ción, de las condiciones del sitio de absorción, 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. Los cambios indicados en la Tabla 1 afectan la absorción por el tracto intestinal. Por la disminución de la masa muscular, las personas de edad son más proclives a tener más prolongados efectos sistémicos siguiendo la administración intramuscular. Los tiempos de absorción de la benzatina, por ejemplo, fueron más prolongados en los ancianos que en los jóvenes. Pocas mediciones de niveles sanguíneos se han efectuado siguiendo la administración por vía tópica.

Teóricamente, la disminución de la circulación en la piel de las persona de edad debe influir en una más lenta absorción.

Distribución

Después que la droga es absorbida, se distribuye a través del organismo en una tasa de distribución que es el reflejo del gasto cardiaco y el flujo a los órganos. Los órganos más perfundidos la recibirán rápidamente en tanto los músculos, grasa y otros órganos tienen una distribución más lenta y puede demorar varios minutos u horas en alcanzar los niveles de los primeros. La distribución de las drogas depende de las propiedades fisicoquímicas de la droga y de la composición corporal, que cambia con la edad. Comparado con una persona de 25 años, un paciente de 75 años tiene la masa grasa incrementada 25% a 40% del peso corporal, y el agua intracelular, disminuida de 42% a 33% (8). Estos cambios y la polaridad de las drogas determinan el volumen en que las drogas hidro o liposolubles son distribuidas (3). Las drogas hidrosolubles alcanzan altos niveles plasmáticos más rápidamente por una disminución del volumen en el que son distribuidas, y este efecto es más marcado cuando hay deshidratación.

Otro factor importante es la unión a las proteínas plasmáticas. La albúmina y la α glicoproteína ácida son dos proteínas que llegan a alterarse por enfermedad y por vejez, llegando a disminuir entre el 15% y 20% por este concepto. Las drogas acídicas, como los AINE, se unen a la albúmina más de un 90%, y una disminución de la albúmina resultará en una más alta concentración de la fracción libre de la droga disponible para los efectos farmacológicos, o bien, para los efectos tóxicos. Otras drogas acídicas que se unen específicamente a la albúmina son aspirina, warfarina y fenitoína. Las drogas básicas se unen a la α -1-glicoproteína ácida, cuyos niveles se incrementan con la edad y durante la fase aguda de enfermedades como la AR y el IAM. Las drogas que se unen específicamente a estas proteínas

son la lidocaína, propranolol y meperidina. La drogas que tienen una alta unión a proteínas o tienen una alta afinidad a tejidos son metabolizadas y eliminadas lentamente. El probenecid y salicilatos desplazan algunas drogas de su unión a proteínas y llevan a un transitorio incremento de su nivel plasmático.

Metabolismo

El metabolismo hepático es dependiente del flujo hepático (que puede declinar hasta un 35% con la edad), de la afinidad y actividad enzimática, de la inducción e inhibición de enzimas. Drogas pueden ser divididas en flujodependientes (alto *clearance*) y en flujoindendientes (bajo *clearance*). Debido a que las drogas flujodependientes están relacionadas directamente con el gasto cardiaco, una disminución de ellas repercutirá en los niveles de las drogas metabolizadas por el hígado y habrá una mayor cantidad de droga disponible para los efectos farmacológicos. En este grupo se encuentran la lidocaína, verapamil, diltiazem y propranolol.

Drogas flujoindendientes son diclofenaco, teofilina, tolbutamida, warfarina y diazepam. Estas drogas dependen de las enzimas hepáticas para su metabolización. Las reacciones químicas involucradas son: fase 1: oxidación y reducción, y fase 2: conjugación. Estas reacciones llevan a formar metabolitos activos o inactivos o a biotransformar una prodroga en una droga activa.

La mayor parte de las reacciones oxidativas de la fase 1 son realizadas por la gran familia de isoenzimas Citocromo P450. Hay medicamentos que activan este sistema (inductores) y así aumentan el *clearance* de la droga, y otros que lo inhiben (inhibidores), llevando a una disminución de su eliminación e incremento de la disponibilidad para los efectos terapéuticos y tóxicos.

Medicamentos inductores/inhibidores del Citocromo P450.

Inductores	Inhibidores
Barbitúricos	Cimetidina
Carbamazepina	Disulfiram
Fenitoína	Eritromicina
Primidona	Isoniacina
Rifampicina	Verapamil
Sulfonilurea	Sulfonamida

Es evidente que el metabolismo hepático de las drogas flujoindendientes es afectado por enfermedad hepática, que lleva a una disminución del contenido enzimático hepático o fibrosis, pero no por la edad propiamente tal.

La actividad del citocromo P450 no disminuye con la edad. Sí disminuye el tamaño hepático, puesto que el hígado contiene cerca de la mitad de la concentración total del citocromo P450.

La concentración de enzimas que producen reacciones de conjugación (glucoridación y sulfatación) es similar en jóvenes y ancianos.

Eliminación renal

Las funciones glomerulares y tubulares decrecen progresivamente con la edad. Después de los 30 años la función renal disminuye cerca de 10% cada década. A los 70 años la filtración glomerular es cerca del 60% de la de un joven de 20 años. El flujo renal disminuye un 40%, y la masa renal, en 30%, con una significativa pérdida de nefrones. Otros deterioros se suman por enfermedades crónicas, tales como hipertensión, diabetes, aterosclerosis. Medicamentos y sus metabolitos que son eliminados principalmente por vía renal pueden acumularse y producir toxicidad en personas con deterioro renal.

Drogas primariamente eliminadas por vía renal y que deben ser reducidas en las personas de edad

Alopurinol	Clonidina	Litio
Captopril	Amantadina	Quinapril
Digoxina	Lisinopril	Vancomicina
Cimetidina	Metotrexato	Aminoglicósidos

Debido a la pérdida de la masa muscular, la determinación del *clearance* de creatinina es preferible a la determinación de la creatinina sérica solamente. La estimación por las fórmulas clásicas no reflejaría en la persona de edad la creatinina secretada activamente por el riñón. En la práctica, si el *clearance* de creatinina endógena no puede medirse, debería suponerse una reducción de un 40% de la función renal.

Drogas antirreumáticas

Sulfasalazina

Se considera una prodroga, ya que el 80% es transformada en el intestino en sulfapiridina (que tiene un efecto antibacteriano) y en 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-amino salicílico es acetilada, y la mayor

parte es excretada por las heces. Por ello los acetiladores lentos están más expuestos a la droga, cuya vida media es de seis horas. Los pacientes de edad tienen más riesgo de toxicidad GI por la sulfasalazina, por lo que debieran usar tabletas recubiertas entéricas. En un estudio, la vida media de los preparados con cubierta entérica en acetiladores lentos añosos es de casi 20 horas, en comparación con seis horas en acetiladores lentos jóvenes. Los rápidos añosos tenían una vida media de 13 horas.

Ciclosporina

Es un inmunodepresor o citotóxico que se absorbe en el intestino delgado y puede haber una disminución de su eliminación con la edad. Es hidrófoba y altamente unida a proteínas plasmáticas (4). La nefrotoxicidad, que podría ser debida a sus efectos vasoconstrictores, permanece sin dilucidarse exactamente. Tugwell reduce la dosis a 0,5 mg /Kg cuando hay incremento de 30% de creatinina en pacientes con AR severa que requerían esta droga.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida (CTX) oral es absorbida bien por el tubo digestivo, y una pequeña parte es transformada en su primer paso hepático por enzimas de citocromo P450 a aldofosfamida y a 4-hidroxiciclofosfamida, que es luego transformada a carboxifosfamida, mostaza fosforamida y acroleína. A esta última se la hace responsable de la cistitis hemorrágica.

Sólo el 20% de la CTX es unida a proteínas, y sus metabolitos, en 50%. La eliminación es principalmente hepática, y debido a que hay muy poca CTX en las heces se considera que hay un prolongado circuito enterohepático. La carboxifosfamida es eliminada inactiva en la orina. Hay que recordar que la hemodiálisis elimina el 70% de la CTX, por lo que debe darse posdiálisis. No hay estudios específicos de farmacología de la CTX en ancianos, pero se ha establecido que su uso en este grupo está asociado a mayor mortalidad, posiblemente debido al incremento en la tasa de infecciones que su uso implica.

Metotrexato

Absorbido casi completamente en el tubo digestivo y distribuido en los tejidos corporales. Alcanza altas concentraciones renales, donde se retiene por varias semanas en hígado (mantenido por meses), vejiga, piel y bazo. La unión a albúmina es de 70%. Puede ser desplazado de ella por las sulfamidas, tetraciclinas, salicilatos, cloranfenicol y fenitoína.

El MTX es metabolizado por el hígado a poliglucamato de metotrexato, que tiene una larga vida media e

inhibe la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa.

Es excretado primariamente por el riñón y se puede acumular en caso de falla renal con la consiguiente toxicidad. Uno de los metabolitos del MTX, el 7-HMTX, tiene capacidad citotóxica aunque es 200 veces menos potente que el MTX en inhibir la folato reductasa (6). Como los AINE disminuyen el flujo plasmático renal, su excreción se altera y puede incrementarse el riesgo de toxicidad.

Estudios de vida media indican que el MTX en personas mayores de 70 años tiene una prolongación significativa. Otros estudios farmacocinéticos en personas mayores muestran vidas medias prolongadas de MTX libre y el MTX en pacientes mayores, por lo que sugieren que la dosis de MTX deben ser ajustadas en este grupo etario y en pacientes con falla renal.

Los efectos secundarios frecuentes incluyen estomatitis, supresión de la médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar. Se ha asociado la neutropenia a pacientes tratados concomitantemente con penicilina, que causa un retardo de la eliminación renal del MTX.

El uso de ácido fólico para minimizar la toxicidad del MTX y prevenir o tratar la deficiencia de ácido fólico y la hiperhomocisteinemia, que es un factor de riesgo cardiovascular, es de particular importancia en los pacientes de edad que están frecuentemente deficientes por razones nutricionales.

Leflunomida

No se han reportado cambios farmacocinéticos ni necesidades de ajustes especiales en personas de edad, pero podrían ser necesarios si aparece alopecia, pérdida de peso o elevaciones de enzimas hepáticas.

Alopurinol

Disminuye las concentraciones de urato por inhibición de la xantina oxidasa. Es metabolizado por esa enzima a oxipurinol, que es responsable por el efecto inhibitorio sobre la xantina oxidasa. No se une significativamente a proteínas. El oxipurinol se elimina por el riñón principalmente y debe ser ajustado en presencia de insuficiencia renal. El alopurinol inhibe la oxidación de 6-mercaptopurina y azatioprina, por lo que deben ser reducidas en 25% cuando se administran concomitantemente.

Antiinflamatorios no esteroidales

Los AINE suprimen la inflamación, ya que afectan varios procesos, incluyendo la inhibición de ciclooxigenasa, desacoplan la fosforilación oxidativa, inhiben la liberación de enzimas lisosomales y la activación del complemento. También disminuyen la migración de los

granulocitos y la migración de monocitos y su capacidad fagocítica. La ciclooxigenasa cataliza la conversión de ácido araquidónico a los endoperóxidos cíclicos PGG₂ y PGH₂. Hay al menos dos tipos de ciclooxigenasa: la COX-1 y la COX-2. La aspirina inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa y es un inhibidor relativamente selectivo de la COX-1. Los AINE son ácidos orgánicos altamente unidos a las proteínas plasmáticas y pueden ser clasificados sobre la base de su vida plasmática.

Antiinflamatorios y su vida media	
Vida media < 6 hrs.	Vida media > 12 hrs.
Diclofenaco	Piroxicam
Ibuprofeno	Naproxeno
Etodolaco	Diflunisal
Tolmetin	Sulindaco
Flurbiprofen	Nabumetona
Indometacina	Azapropazone
Ketoprofeno	

Los AINE se absorben completamente por el tubo digestivo y casi todos se unen en un 99% a la albúmina (5). Por ello la concentración de AINE no unida y libre para la respuesta farmacodinámica es del 1%. Un paciente añoso con hipoalbuminemia tendrá más cantidad de droga libre y más efecto terapéutico, pero también mayor toxicidad. Los AINE tienen capacidad para desplazar a otras drogas unidas a la albúmina.

La mayoría de los AINE (2) (excepto indometacina, azapropazona) son metabolizados por el hígado a metabolitos inactivos y este metabolismo tiene una capacidad limitada que dependerá de la cantidad de droga presentada al hígado, y de la capacidad hepática para metabolizar la droga. A mayor droga presentada al hígado, el *clearance* hepático puede incrementarse si las enzimas del citocromo no han sido sobrecargadas o no están disminuidas en su actividad.

En los 90, Gurtwitz midió la función renal en pacientes añosos que usaban AINE de efecto corto, como el ibuprofeno e indometacina. Más del 10% desarrollaron insuficiencia renal cuando usaban dosis altas de AINE y diuréticos de asa. La función renal es otro de los parámetros que debemos evaluar después de alcanzadas las concentraciones terapéuticas.

Celecoxib. Es un AINE COX-2 específico metabolizado principalmente por el citocromo P450 y eliminado principalmente por vía hepática. No afecta la agregación plaquetaria ni el efecto de la warfarina. Tiene

demostradamente menos efecto GI que los AINE tradicionales. Por su alto *peak* plasmático, en personas de edad podría ser necesario ajuste a dosis bajas en personas de peso < 50 Kg.

Rofecoxib. Es otro inhibidor específico de la COX-2. Es metabolizado por una vía diferente del citocromo P450 y eliminado en gran porcentaje por el hígado. No afecta el tiempo de sangría ni la protrombina, no afecta tampoco los tratamientos anticoagulantes y tiene un destacado perfil de seguridad GI, lo que hace su uso seguro en este grupo etario.

Como los AINE tradicionales, los COX-2 específicos tienen similares incidencias de efectos secundarios sobre el hígado, riñón, hematológico, retención de líquido y edema.

Inhibidores de TNF

Aunque el etanercept tiene una vida media significativamente mayor que el TNFR p75 natural, no se han detectado diferencias en tolerancia y efectividad, en los estudios clínicos, en personas jóvenes y mayores de 65 años con AR.

Con infliximab y con adalimumab tampoco se han detectado diferencias significativas en personas sobre 65 años. Son necesarios estudios a largo plazo para dilucidar los efectos secundarios e interacciones diferentes a los conocidos y que incluyen: infecciones, desarrollo de anticuerpos anti antagonistas TNF, anti-DNA, linfomas, TBC, etc.

Corticoides

La prednisona y el cortisol son primariamente biotransformados en el hígado. Sus acciones incluyen el incremento de la síntesis de proteínas como la lipocortina, inhibición de las colagenasas, elastasa y el activador del plaminógeno, supresión de la expresión del receptor Fc. y cambios en el tráfico de leucocitos.

Por lo general usamos los corticoides empíricamente en pacientes de edad y no tenemos en cuenta los pocos datos disponibles de la farmacología de este grupo etario, quienes tienen notablemente aumentada la secreción glucocorticoide adrenal, disminución de la síntesis adrenal de andrógenos y una disminución de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis adrenal a la supresión por esteroides.

La prednisona, que es rápidamente absorbida por el tubo digestivo, se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas. Los pacientes que son hipoalbuminémicos y que reciben altas dosis tienen un incremento en el corticoide libre, lo que puede llevar a un incremento en las

reacciones adversas. Por otro lado, las dosis de esteroides se deberían aumentar si el paciente está tomando medicamentos que incrementan la actividad microsomal hepática y con ello se acelera el metabolismo.

Los efectos secundarios de los corticoides están en relación directa con la dosis y el tiempo de uso. Los indicamos en pacientes que tienen condiciones de alta prevalencia en este grupo etario, como: catarata, glaucoma, osteoporosis, fragilidad capilar, alteraciones de memoria, alteración de la función inmune. En corto plazo se observa incremento de peso corporal, euforia, retención de líquido e insomnio. Las dosis altas por períodos prolongados pueden resultar en psicosis, úlcera péptica, hipertensión arterial, hiperglicemia, aterosclerosis e incremento de lipoproteínas y lípidos séricos. Para reducir estos efectos debiéramos ser capaces de usar las dosis más bajas que sean efectivas y utilizar el esteroide de más corta acción, monitoreando de cerca al paciente.

El riesgo de glaucoma se incrementa a 1,41% con la terapia esteroidea, y la incidencia de desarrollo de hipertensión arterial crece si la calcemia está baja o si hay historia familiar de hipertensión arterial.

Las medidas para la prevención de la osteoporosis inducida por esteroides deben implementarse en todo paciente en que se realice un tratamiento prolongado con corticoides. Debiéramos hacer una densitometría

inicial y se debe incluir, además de dieta balanceada, una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Corregir los peligros en el hogar, modificaciones del estilo de vida y uso de bifosfonatos en dosis plenas.

La antigua recomendación de iniciar las terapias despacio e ir tratando lentamente a un paciente es siempre válida y casi siempre la olvidamos. Debemos tener en mente que en las personas de edad frecuentemente alcanzamos los rangos terapéuticos con una menor dosis y así minimizaremos sus efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Percy L y Lang M. Geropharmacology for the Rheumatologist. *Rheumatic Diseases N America* 2000; 26(3):433.
2. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Deggnan D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated azotemia in the very old. *JAMA* 1990; 264:471.
3. Wolfe MM, y Lichtenstein DR. Medical Progress: Gastrointestinal Toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1899.
4. Tugwell P, Pincus T, Yocum D. Combination Therapy with cyclosporin and Methotrexate in severe RA. *N Engl J Med* 1995; 333:137.
5. Murray MD y Brater DC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Geriatr Med* 1990; 6:365.
6. Mc Kendry RJR y Dale P. Adverse effects of low-dose MTX therapy in RA. *J Rheumatol* 1993; 20:1850.
7. Montamat SC y Cusack B. Overcoming problems with polipharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992; 8:143.
8. Yuen GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6:257.