



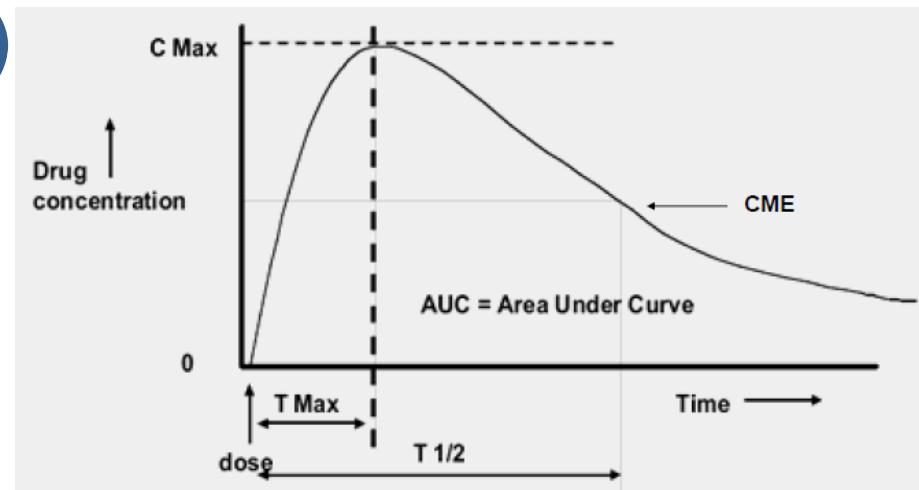
Farmacología Geriátrica

QF Daniel Palma V, PhD.
Profesor Asistente UChile
Sección de Geriatría HCUCH
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
dpalma@hcuch.cl

Farmacología

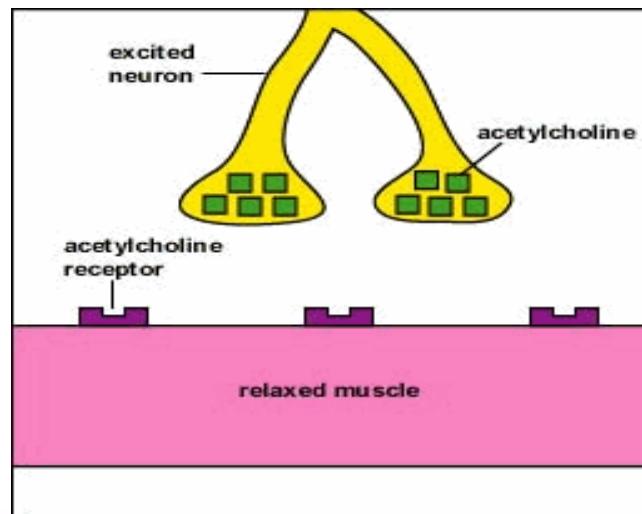
- **Farmacocinética (ADME)**

- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción



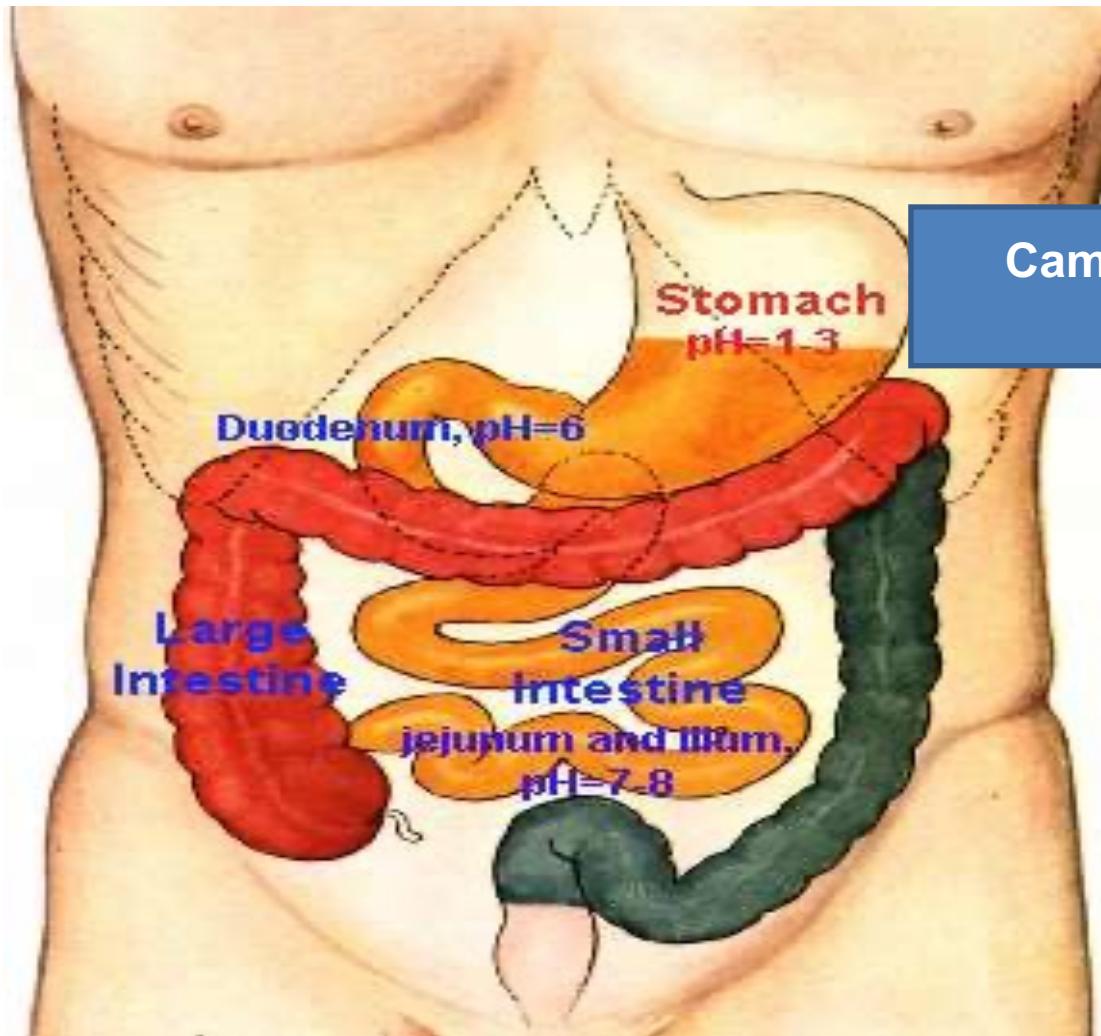
- **Farmacodinamia**

- Respuesta





Absorción



Cambios en el pH
Gástrico

Envejecimiento del TGI

- Reducción de la producción de ácido gástrico
- Disminución del vaciamiento gástrico
- Disminución del flujo sanguíneo en el TG
- Reducción de la superficie de absorción
- Cambios en la captación y transporte de fármacos
- Disminución del metabolismo intestinal

Implicancia del pH

Gran parte de los fármacos administrados por vía oral requieren pH 2 – 3 para disolverse, quedando una fracción disponible para la absorción en el TGI.

Diferencias:

- pH gástrico joven pre-prandial: 1 – 3
- pH gástrico AM pre-prandial: 2 – 3
- pH gástrico joven post-prandial: 4 – 5
- pH gástrico AM post-prandial: 5

Implicancia del eflujo intestinal

- **Glicoproteína-P:**
 - Proteína de eflujo expresada por el gen MDR1 (*Multi Drug Resistance*)
 - Barrera a la absorción de fármacos en el intestino y en BHE
 - Controversial cambio de actividad durante el envejecimiento
 - Mayor cambio en BHE
 - Ningún cambio en TGI

Envejecimiento y Distribución

- **Cambios en la composición corporal**
 - Disminución masa magra
 - Disminución volumen de agua corporal
 - Aumento relativo masa grasa
- **Alteración proteínas plasmáticas**
 - Disminución de albúmina
 - Aumento o disminución de a1-glicoproteína ácida

Implicancias en Vd

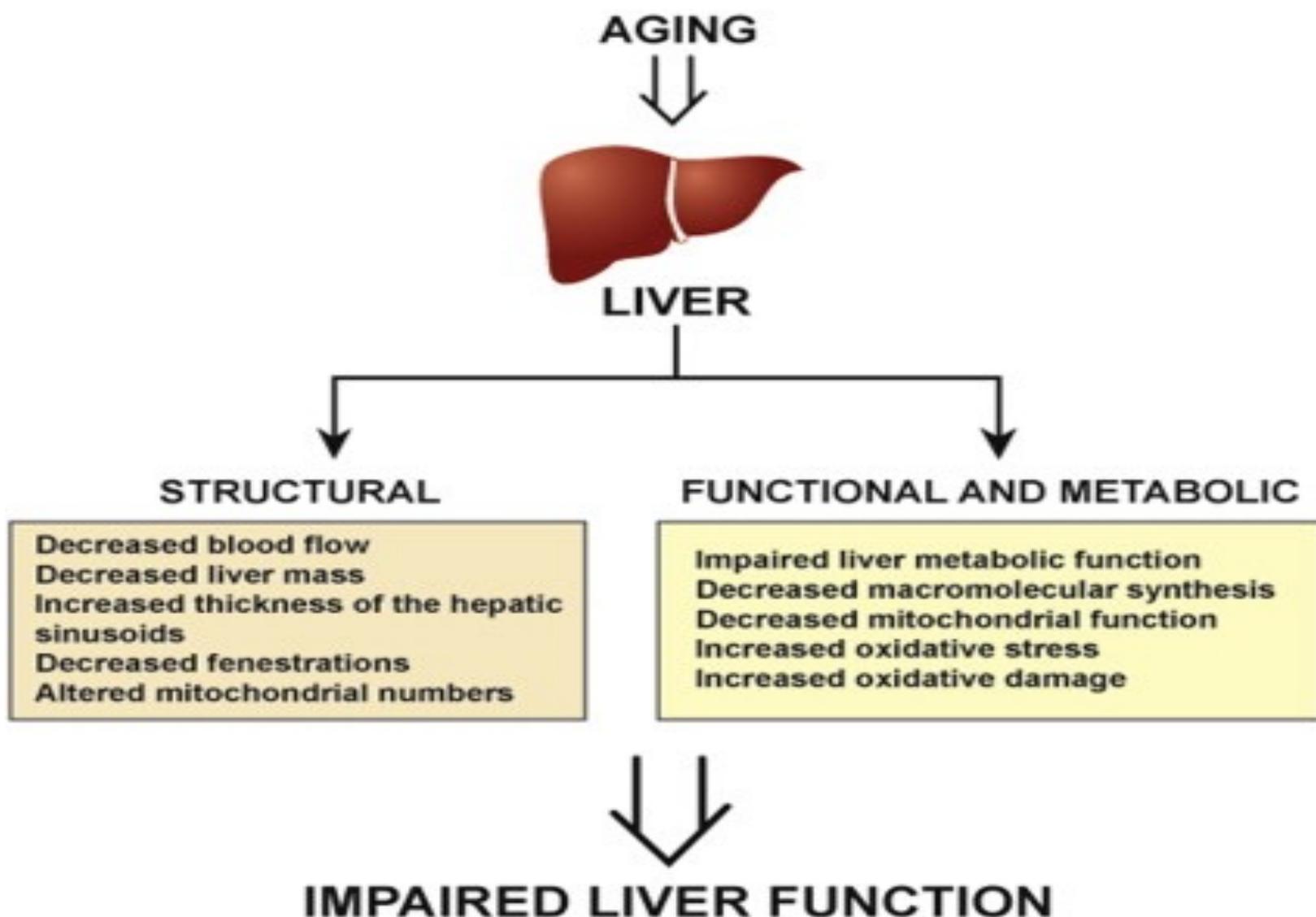
- **Fármacos hidrofílicos ↓ Vd**
 - Aumenta concentración plasmática
 - Aumenta efecto/toxicidad/dosis supraterapéutica
 - Ejemplos: OH, litio, digoxina, AINEs

- **Fármacos lipofílicos ↑ Vd**
 - Disminuye concentración plasmática
 - Disminuye efecto/riesgo de dosis subterapéutica
 - Ejemplos: diazepam, propanolol

Implicancias en unión a proteínas plasmáticas

- **Albúmina:**
 - Relevancia clínica poco estudiada
 - Para fármacos con alta extracción hepática
 - Elevada unión a proteínas plasmáticas
- **Fármacos administrados por vía IV con alto %UPP:**
 - Haloperidol
 - Verapamilo
 - Doxorrubicina
 - Midazolam

Envejecimiento hepático



Implicancias flujo sanguíneo

Dependientes o independientes del flujo sanguíneo hepático:

- **Metabolismo con fármacos de baja extracción hepática:**
 - Metabolismo “inalterado” entre jóvenes y adultos mayores
- **Metabolismo de fármacos con alta extracción hepática:**
 - Imipramina, amitriptilina
 - Verapamilo
 - Propanolol

Metabolismo en el AM

Table III. Hepatic metabolism of drugs in the elderly

Phase I (preparative reactions)

Oxidation

Hydroxylation

Alprazolam, antipyrine, barbiturates, carbamazepine, ibuprofen, imipramine, desipramine, nortriptyline, phenytoin, propranolol, quinidine, warfarin

Dealkylation

Amitriptyline, chlordiazepoxide, diazepam, flurazepam, diphenhydramine, lidocaine (lignocaine), pethidine (meperidine), theophylline, tolbutamide

Reduction

Nitroreduction

Nitrazepam

Phase II (synthetic reactions)

Unchanged in the elderly

Conjugation

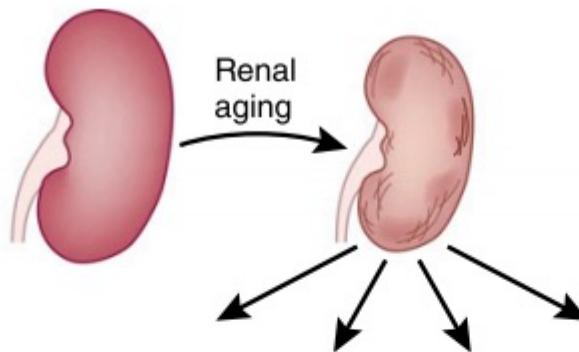
Acetylation

Methylation

Implicancias

- **Aumenta vida media de eliminación de medicamentos sustratos de CYP450.**
- Mayor acumulación de fármacos generalmente lipofílicos en el organismo.
- Aumento del riesgo de toxicidad a largo plazo.

Envejecimiento renal



Clinical changes	Microscopic changes	Macroscopic changes	Functional changes
Progression of new CKD Function and survival after T _x Functional renal reserve Susceptibility to AKI	Glomerulosclerosis Interstitial fibrosis Pericapsular fibrosis GBM thickness Arteriosclerosis Tubular atrophy	Mass (20–25% between age 30 to 80) Weight (10% per decade) Length (0.5 cm per decade >40) Parenchyma (10% per decade)	GFR (in most patients) Sodium resorption Transtubular K ⁺ gradient Urinary concentration Renal vascular resistance Plasma flow

Implicancias

Table 23-4. Drugs Whose Renal Elimination Is Impaired With Advancing Age

ACEI

Acetazolamide
Amantadine
Aminoglycosides
Chlorpropamide
Cimetidine
Digoxin

Furosemide

Lithium

Metformin

Procainamide/NAPA
Ranitidine
Vancomycin

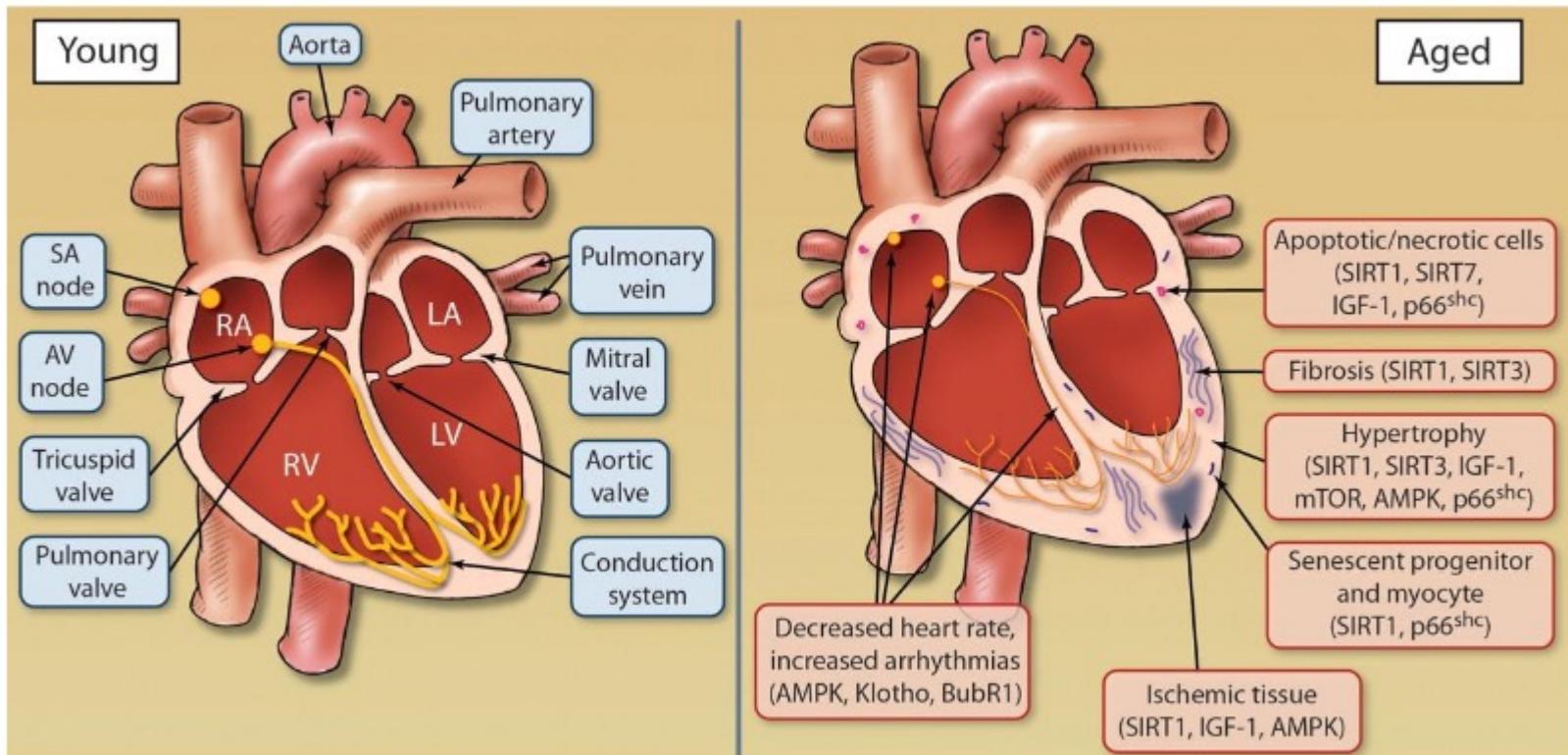
ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; NAPA, N-acetylprocainamide.

Cambios Farmacodinámicos

Alteraciones farmacodinámicas en los pacientes ancianos

Alteraciones	Consecuencia
<ul style="list-style-type: none">• Alteraciones de las propiedades del receptor y/o postreceptor.• Alteración de la sensibilidad de los mecanismos homeostáticos.• Enfermedades comunes: glaucoma, diabetes, artritis, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, cáncer.	<p>↑ Efectos paradójicos</p> <p>↑ Efectos adversos. Predominio de EA: cognitivos e hipotensión postural</p>

Sistema cardiovascular



Implicancias

- Disminución del gasto cardíaco.
- Alteración de la perfusión relativa en tejidos.
- Disminución de la respuesta a los B-adrenérgicos.

Sistema colinérgico

Sobre el SNC:

Mareos
Confusión
Deterioro cognitivo
Delirium

A nivel periférico:

Sequedad bucal
Sequedad ocular y visión borrosa
Retención urinaria
Constipación

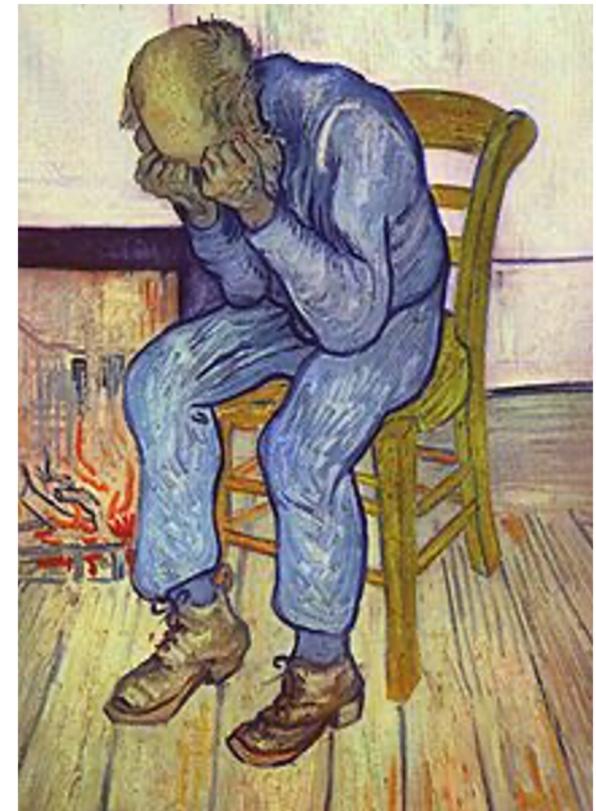


Table 4. Anticholinergic Risk Scale^a

3 Points	2 Points	1 Point
Amitriptyline hydrochloride	Amantadine hydrochloride	Carbidopa-levodopa
Atropine products	Baclofen	Entacapone
Benztropine mesylate	Cetirizine hydrochloride	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidine	Methocarbamol
Chlorpheniramine maleate	Clozapine	Metoclopramide hydrochloride
Chlorpromazine hydrochloride	Cyclobenzaprine hydrochloride	Mirtazapine
Cyproheptadine hydrochloride	Desipramine hydrochloride	Paroxetine hydrochloride
Dicyclomine hydrochloride	Loperamide hydrochloride	Pramipexole dihydrochloride
Diphenhydramine hydrochloride	Loratadine	Quetiapine fumarate
Fluphenazine hydrochloride	Nortriptyline hydrochloride	Ranitidine hydrochloride
Hydroxyzine hydrochloride and hydroxyzine pamoate	Olanzapine	Risperidone
Hyoscyamine products	Prochlorperazine maleate	Selegiline hydrochloride
Imipramine hydrochloride	Pseudoephedrine hydrochloride—triprolidine hydrochloride	Trazodone hydrochloride
Meclizine hydrochloride	Tolterodine tartrate	Ziprasidone hydrochloride
Oxybutynin chloride		
Perphenazine		
Promethazine hydrochloride		
Thioridazine hydrochloride		
Thiothixene		
Tizanidine hydrochloride		
Trifluoperazine hydrochloride		

^aTo calculate the Anticholinergic Risk Scale score for a patient, identify medications the patient is taking and add the total points for each medication.



Ajuste de Dosis en la Persona Mayor

Farmacología geriátrica

- **Ajuste de dosis en el paciente geriátrico:**
 - Por función renal
 - Por función hepática
 - Por hipoalbuminemia

Función renal

- **Estimación VFG**

- Estiman VFG a partir de covariables identificadas en el modelo
- Características de la validación de la fórmula debe ser concordante con la aplicación de la estimación
- No extrapolar uso de fórmulas para etapificar enfermedad renal versus ajuste de dosis de fármacos.

Fármacos subsidiarios de ajuste

Fármacos que requiere ajuste por función renal:

- Hidrofílicos (o que han sufrido biotransformación/bioconjugación)
- Excretados extensamente como alterados o inalterados por vía renal
- Por ejemplo: betalactámicos, aminoglucósidos.

Fórmula Cockcroft-Gault

Composición corporal

Grasa corporal
Masa magra corporal
Agua corporal total

Aumenta
Disminuye
Disminuye

$$\text{CrCl(males)} = \frac{(140 - \text{age in years}) \times \text{total body weight in kg}}{72 \times \text{SCr in mg/dL}}$$

Ajuste por función hepática

Generalmente en el contexto de daño hepático crónico:

- Fármacos que requiere ajuste por función hepática
 - Altamente lipofílicos
 - Gran extracción hepática
- Clasificación Child Pugh A, B y C
- Por ejemplo: macrólidos, fluoroquinolonas.

Tabla de recomendaciones

Drug class	Safety class					
	Safe	No additional risks known	Additional risks known	Unsafe	Unknown	Dependent on the severity of cirrhosis
Analgesics, mild	Paracetamol	Tramadol ^a		All COX-2-inhibitors ^b All NSAIDs ^b		Codeine ^c
Analgesics, strong		Buprenorphine ^a Morphine (PO + IV) ^a Oxycodone ^a Remifentanil Sufentanil	Methadone		Hydromorphone (PO) ^a Hydromorphone (IV) Nalbuphine Nicomorphine Phenylamide ^a	Alfentanil Fentanyl ^a Pethidine Tapentadol ^{a,d}
Antibiotics, chinolones	Ciprofloxacin Norfloxacin Ofloxacin	Moxifloxacin			Levofloxacin Pipemidic acid	
Antibiotics, penicillins	Amoxicillin Amoxicillin/clavulanic acid	Piperacillin/tazobactam			Benzylpenicillin Flucloxacillin Phenethicillin Phenoxytmethylpenicillin	
Antibiotics, tetracyclines					Doxycycline Minocycline Tetracycline	Tigecycline ^a
Antibiotics, sulfonamides and trimethoprim		Sulfamethoxazole/trimethoprim Trimethoprim			Sulfadiazine Sulfametrole/trimethoprim	
Antibiotics, macrolides		Azithromycin				

Ajuste por hipoalbuminemia

- **Información controversial y poco contundente respecto del ajuste y utilidad clínica.**
- **Modelos más utilizados son anticonvulsivantes:**
 - Fenitoína
 - Carbamazepina
 - Ácido valproico

Ajuste de dosis por hipoalbuminemia

Ecuación de Sheiner-Tozer:

$$C_{\text{corrected}} = \frac{C_{\text{observad}}}{0,8 \cdot (\text{Alb.}/4,4) + 0,2}$$

Dasgupta A. Clin Chim Acta. 2007, 377:1-13

Resumen: Fármacos candidatos a ajuste

- Fármacos con alta unión a albúmina ($> 70\%$)
- Cinética de eliminación no lineal
- Pacientes con falla renal
- Pacientes con hipoalbuminemia severa

Farmacología Geriátrica - Polifarmacia y prescripción inapropiada

Consideraciones de la prescripción

Fragilidad

- Cambios Fisiológicos del Envejecimiento
- Comorbilidad
- Polifarmacia
- Eventos adversos (RAM, síndromes geriátricos)



Problemática de la polifarmacia

La **polifarmacia** en muchos casos se da por ignorancia del paciente, para quien resulta más fácil tomar un medicamento que practicar la prevención o cambiar sus hábitos de vida. A veces, incluso, son los pacientes los que solicitan una receta, pues es lo que esperan de parte de un médico. También muchas veces para un médico resulta más fácil y rápido recetar un medicamento que ir a la causa del problema.

Sesgos versus realidad en PMs

- Ignorancia del paciente: promoción y prevención en salud (actividad profesional).
- La prescripción es una actividad médica.
- Para resolver la causa del problema hay que identificar factores de riesgo (VGI).

Polifarmacia

- No hay una definición **absoluta** en el punto de corte (OMS > 3)
- Estudios han utilizado 2, 4, 5 y 9 medicamentos para identificar polifarmacia.
- Aunque la mayoría definen este número como \geq 5 fármacos prescritos (tratamientos crónicos).

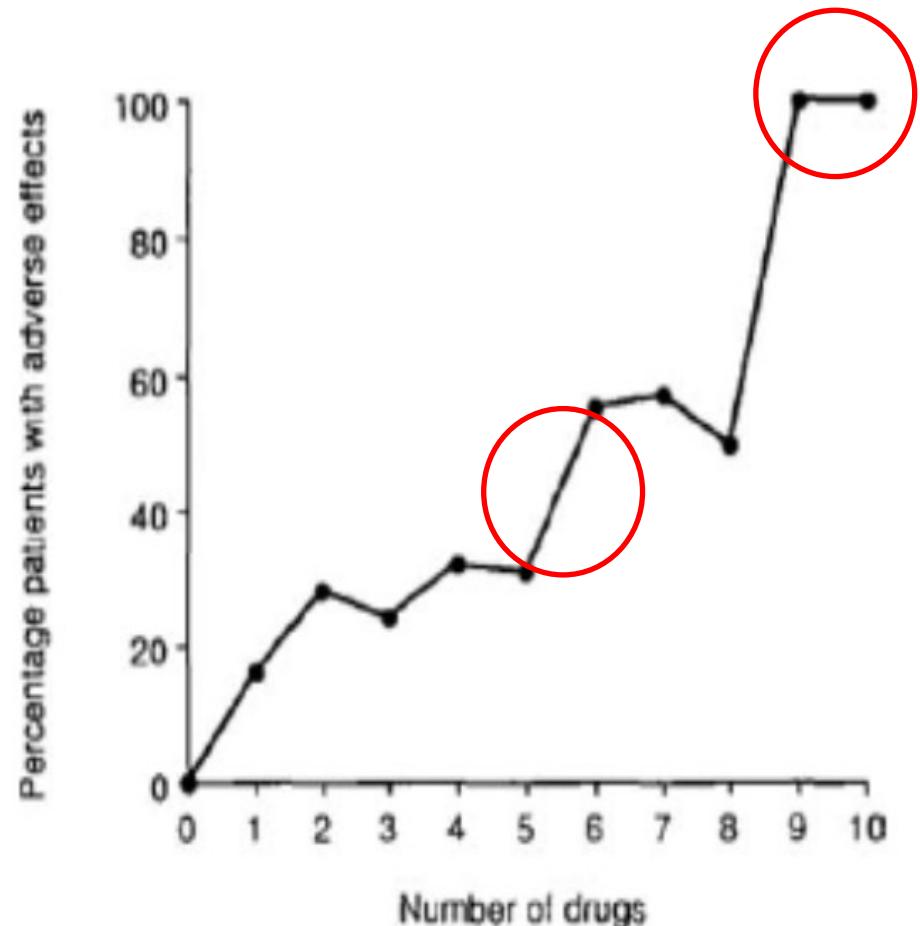
Tipos de polifarmacia

- **Polifarmacia** > 5 medicamentos
- **Polifarmacia excesiva** > 9-10 medicamentos
- **Polifarmacia inapropiada** > 5 medicamentos y al menos 1 de ellos considerado inapropiado.

Polifarmacia y RAM

“Reacción nociva y no deseada cuando se administra un medicamento en dosis habituales”.

Este riesgo de RAM aumenta $> 50\%$ cuando se utilizan ≥ 5 medicamentos a la vez.



Fulton 2005

RAM

Table 2 Most common drugs causing ADR-related hospital admission in the elderly

Antibacterials ^{5,18,20}
Anticonvulsants ⁵⁸
Antineoplastic agents ^{5,35}
Antipsychotics ^{5,35}
Antithrombotics (anticoagulants and antiplatelets) ^{18,20,23,24,35,58}
Cardiovascular drugs (diuretics, ^{5,20,22–24,35} cardiac glycosides, ^{5,18,58} angiotensin-converting enzyme inhibitors, ^{18,23,24,29,58} beta-blockers, ^{29,58} antiarrhythmics, ^{18,24} calcium channel blockers ⁵)
Corticosteroids ⁵
Hypoglycemics ^{35,58}
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ^{5,18,22–24,58}

Abbreviation: ADR, adverse drug reaction.

Precaución con...

- Anticoagulantes
- Antiarrítmicos
- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)
- Anticonvulsivantes (carbamazepina)
- Antihistamínicos de primera generación (hidroxicina)
- Benzodiazepinas (uso crónico)
- Digoxina
- Fluoxetina/Paroxetina
- Evitar uso innecesario de IBP

Prescripción Inapropiada

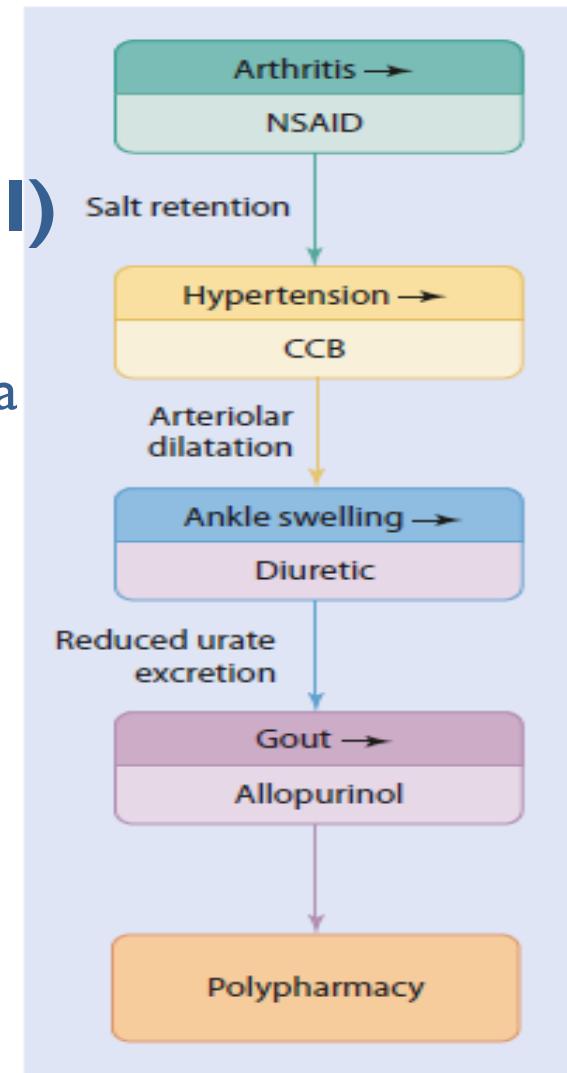
Fármaco cuyo **riesgo** de RAM supera al **beneficio** clínico, en particular cuando hay **evidencia** en favor de una alternativa terapéutica más **segura** y/o **efectiva** para la misma condición clínica.



The AGS 2012 Beers Criteria Update Expert Panel

Cascada de prescripción

- **Prescribir un medicamento (MPI) en cascada puede:**
 - Empeorar la experiencia farmacoterapéutica
 - Aumentar riesgo de RAM
 - Aumentar Polifarmacia
 - Aumentar uso de MPIs
 - Aumentar interacciones potenciales
 - Aumentar falta de adherencia



Relación polifarmacia y MPI

- Las PMs con **multimorbilidad** son propensos a un mayor uso de medicamentos.
- Condición conocida como **Polifarmacia**.
- Al aumentar el número de fármacos, aumenta el uso de **Medicamentos Potencialmente Inapropiados (MPI)**.

Estrategias de detección

Estrategias para la detección de uso de MPI en PMs:

- **Métodos implícitos:**
 - Experiencia clínica (Geriatra/QF; MAI)
- **Métodos explícitos:**
 - **Criterios de Beers (2019)**
 - **Screening Tool of Older Person's Prescriptions (STOPP)**
 - **Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (START)**
 - **Improved Prescribing in the Elderly Tool (IPET)**
 - **PRISCUS**

Hipertensión

“Partir bajo e ir lento”: Evitar hipotensión → caídas

Criterios de Beers:

- **Nifedipino** de liberación inmediata (es lo mismo que romper matriz de liberación osmótica).
- **Doxazosina**: Desbalance riesgo/beneficio.
- **Clonidina/metildopa**: RAM sobre SNC.

Hipertensión

- **Criterios STOPP**
 - Evitar diuréticos en presencia de **incontinencia urinaria.**
 - Diuréticos del **asa** como **monoterapia.**
 - Diuréticos **tiazídicos** en presencia de **gota.**
 - **AINEs** en presencia de **HTA** moderada a grave.

Diabetes

“Iniciar bajo/aumentar lento”: evitar hipoglicemia → ↑ mortalidad

Criterios de Beers:

- Sulfonilureas (glibenclamida): desbalance riesgo/beneficio.

Criterios STOPP:

- Evitar fármacos enmascaradores de síntomas de hipoglicemia (taquicardia).

Depresión

Criterios de Beers:

- **ISRS** en presencia de **hiponatremia**.
- Cualquier **antidepresivo** en paciente con **historia de caídas o fracturas**.
- Todos los **antidepresivos tricíclicos**.

Criterios STOPP:

- Evitar antidepresivos tricíclicos en presencia de **glaucoma**, trastornos del **sistema excito-conductor**, **prostatismo** y **retención urinaria**.
- **ISRS** con historia de **sangrado GI** o concomitancia **con AINEs**.

Dolor crónico

Criterios de Beers y STOPP tienen concordancia en evitar uso crónico de AINEs en AM (sin excepción)

Uso agudo no debe durar más de una semana y están contraindicados en muchas patologías (DHC, ERC, úlceras GI) o con otros tratamientos (TACO).

Recordar que:

- **Paracetamol y metamizol (o dipirona) no son AINEs.**

Anticolinérgicos

Recomendación: ¡EVITAR ANTICOLINÉRGICOS!

Anticolinérgicos	MPI*
Antidepresivos	amitriptilina
	clomipramina
	imipramina
	nortriptilina
	paroxetina
Antihistamínicos	clorfenamina
	clemastina
	ciproheptadina
	dexbromfeniramina
	dexclorfeniramina
	dimenhidrinato
	difenhidramina
	hidroxizina

Anticolinérgicos

Antiparkinsonianos	trihexifenidilo
	clorpromazina
	clozapina
	loxapina
Antipsicóticos	olanzapina
	perfenazina
	tioridazina
	darifenacina
	flavoxato
Antimuscarínicos (incontinencia urinaria)	oxibutinina
	solifenacina
	tolterodina
	trospio
	atropina y derivados
	alcaloides de la belladonna
Antiespasmódicos	clidinio-clordiazepoxido
	dicicloamina
	hiosciamina y derivados
	escopolamina
Relajantes musculares	ciclobenzaprina
	orfenadrina



¡Gracias!

