

CURS DE FARMACOTERAPEUTICA EN LA GENT GRAN

Jose Miguel Baena Díez
Metge de Família CAP La Marina, Institut Català de la Salut
Membre del grup de Gent Gran de la CAMFiC
Membre Grupo deLPAPPS del Mayor

Una cabra com a tractament





- Una dona, gran i molt creient, es va apropar al seu confesor per cercar consell
- -Pare- Com vostè sap, som pobres i la meua casa és molt petita. Tinc 7 fills i a casa també viu el meu germà amb els seus fills.
- -No podem menjar només amb lo que dona el camp, les gallines i el ramat de cabres, però, sobre tot, no tenim lloc en una casa tan petita.
- -Que puc fer?



- El cura li va respondre:
- -Fica les cabres dintre de la casa-





- La dona va seguir el consell, però al poc temps no va aguantar més i va tornar a l'església
- -Pare, no aguantem més, les cabres es menjan el poc que tenim, enbruten la casa... es tornarem boixos!
- Qué puc fer?



- El cura li va respondre:
- -Filla meva, treu les cabres fora de casa-





- Pasat un mes la dona va tornar a veure al cura:
- -Gràcies pare, ara estem molt bé, contents i tranquils a la meva casa

Qué passa moltes vegades? Igual que en la història de les cabres

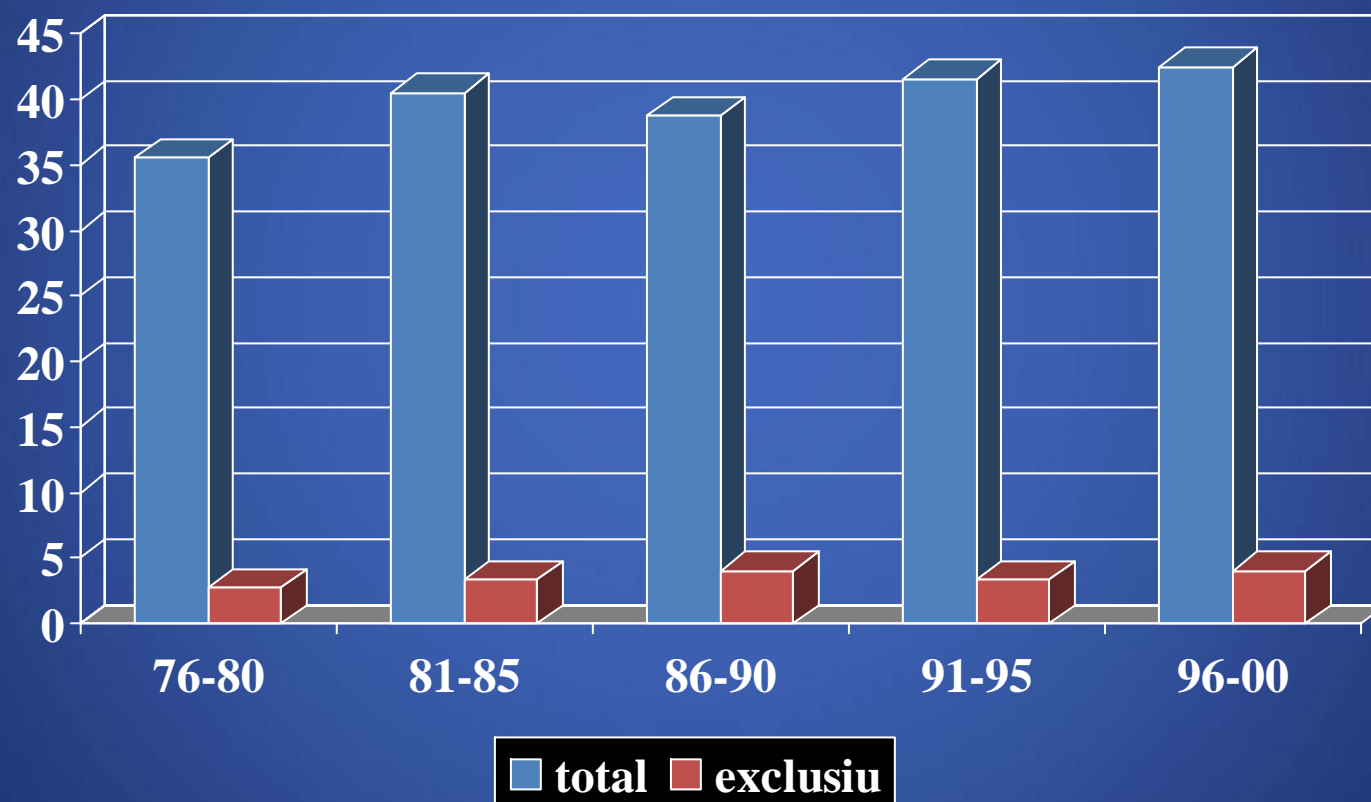
- De vegades posem tractaments que donen símptomes iguals o pitjors als de la malaltia (o suposada “malaltia”) que volem curar.
- Quan suspenem aquest tractament els pacients milloren espectacularment i es conformen amb els símptomes inicials.

Algunes dades.

- Població >65 anys: 17%
- 70% del consum de fàrmacs >65 anys
- Major rics de interaccions i reaccions adverses a medicaments (RAM) degut a :
 - Polifarmàcia
 - Comorbilitat (36% >3 malalties cròniques)
 - Alteracions farmacocinètiques
 - Alteracions farmacodinàmiques
 - Disminució reserva funcional

Farmacoteràpia en la gent gran

Proporció assaigs clínics incloent >65 anys



Farmacoteràpia en la gent gran

Canvis biològics

- Canvis farmacocinètics: accions del organisme sobre el fàrmac:
 - Disminució aclarament renal
 - Modificacions del volum de distribució
 - Alteracions hepàtiques (citocrom P450)
 - Alteracions proteïnes (albúmina...)
- Conseqüències:
 - Augment de la vida mitjana i de la concentració
 - Acumulació dels fàrmacs

Farmacoteràpia en la gent gran

Canvis biològics

- Canvis farmacodinàmics: accions del fàrmac sobre el organisme:
 - Modificacions sensibilitat receptors
 - Canvis mecanismes homeostàtics
- Conseqüències:
 - Augment de la sensibilitat als fàrmacs en la gent gran, sobretot en el SNC (pe BDZ)
 - Disminució de la capacitat homeostàtica (pe baroreceptors y hipotensors)

Interaccions

- Molt freqüents en la gent gran: Prevalença del 13,6%
- S'associa a un major risc de RAM.
- Augmenten amb:
 - Edat
 - Nombre de fàrmacs
 - Nombre de metges prescriptors
 - Certes patologies: HTA, DM2, Malalties cardiovasculars, Parkinson

Prevenció de les interaccions

- Només es efectiva la utilització de sistemes informàtics
- Aquesta intervenció es poc efectiva en avis amb polifarmàcia
- Els avisos:
 - NO son eficaces per suspendre medicacions cròniques.
 - SI que ho son per evitar la introducció de nous fàrmacs.

Incumpliment o Manca d'adherència terapèutica

- Molt freqüent: Per exemple: 29%-66% de pacients amb tractament antihipertensiu
- Factor independent de mortalitat:
 - Bona adherència: OR de 0.56
 - Però: bona adherència placebo OR de 0,55
 - Hi ha un factor associat al compliment!
- Afavorida per diversos factors:
 - Remissió dels símptomes
 - Desconeixement de les patologies
 - Manca d'informació sobre el tractament
 - Deficits sensorials, perdua memoria, soletat...

Prevenció incumpliment

Normes generals

- Administrar medicaments amb els menjars
- Utilitzar fàrmacs amb dosis única
- Utilitzar fàrmacs amb efecte sobre més d'una malaltia
- Utilitzar associacions útils de fàrmacs
- Enquestar de manera regular

Prevençió incumpliment (ECA)

- Col·laboració Cochrane: els instruments per millorar el compliment són en complexos i tenen una baixa efectivitat
- Petita millora amb l'ús de monitors electrònics
- Efecte beneficiós del consell per part del metge de família i del farmacèutic amb el suport de visites domiciliàries
- Afavorir que els pacients estiguin informats i participin activament en el procés de decisió dels seus tractaments.
- En hipertensos, simplificar les pautes i reduir el número de dosis al dia és útil per millorar el compliment
- Els “pastillers” poden millorar el compliment, però la seva eficàcia es baixa.

Reaccions adverses a medicaments (RAM)

- Molt freqüents
 - Període 1983-2005 a Catalunya: 18.047 RAM notificades espontàneament (29,6% en >65 anys)
 - 5% quan es consumeix un fàrmac i quasi el 100% quan es consumeixen 10 o més.
- Factors de risc: edat, sexe...i sobre tot comorbiditat i polifarmàcia
- Produïdes bàsicament per:
 - Elevació de la concentració (canvis farmacocinètics)
 - Alteracions corva dosis-resposta (canvis farmacodinàmics)

Farmacoteràpia en la gent gran

Reaccions adverses a medicaments (RAM)

Principals fàrmacs productors de RAM

- Hospital
 - Diurètics
 - Digoxina
 - Antibiotics
 - Anticoagulants
 - Insulina
 - Corticoids
 - AINE
 - Antiagregantes
 - Quimioteràpics
 - Anticomicals
- Atenció primària
 - Benzodiazepines
 - Neuroleptics
 - Antidepressius
 - Anticoagulants
 - Hipoglicèmics orals
 - Digoxina
 - AINE
 - Antiagregantes
 - Antihipertensius
 - Antibiotics
 - Diurètics

Farmacoteràpia en la gent gran

Reaccions adverses a medicaments (RAM). Clínica de les RAM

- Caigudes
- Depressió
- Sd. confusional
- Inquietud
- Incontinència fecal
- Incontinència urinària
- Extrapiramidalismes
- Lesions cutànies
- Restrenyiment
- Diarrees
- Pèrdua de memòria

Prevenció RAM

- Una proporció important són per errors del pacients:
- Us d'aplicatius informàtics: es la mesura més eficaç (Pe e-CAP)
 - Es eficaç per evitar la introducció de nous fàrmacs que poden produir RAM
 - NO ES UTIL per disminuir les RAM amb la renovació de tractaments crònics

Medicació inapropiada o inadeguada.

- Fa referència als fàrmacs que NO es tindrien que donar en la gent gran per:
 - Risc elevat de RAM e interaccions
 - Ineficàcia en la gent gran.
- La prevalença del seu consum es del 21,3% en població general y del 40% en residencias.
- Alta variabilitat entre països europeus: 5,8% a Dinamarca i 41% a Txèquia
- Es un factor independent de hospitalizació i de mortalitat en la gent gran institucionalitzada

Medicació inapropiada o inadequada .

Criteris de Beers (1)

Fàrmac	Justificació
Indometacina	Risc de RAM SNC
Ketorolac	Elevat risc de RAM
AINE de semivida llarga/dosis elevades	Elevat risc de RAM
Pentazocina	Risc de RAM SNC
Meperidina	Confusió
Amitriptilina	Efectes anticolinèrgics i sedació
Doxepina	Efectes anticolinèrgics i sedació
Fluoxetina	Risc excessiva estimulació SNC
Meprobamat	Sedació i risc d'addicció
Benzodiazepines dosis elevades	Dosis inferiors són igualment efectives
Benzodiazepines de llarga durada	Sedació i caigudes
Flurazepam	Sedació i caigudes per VM molt llarga
Relaxants musculars/espasmolítics	Efectes anticolinèrgics
Anticolinèrgics/antihistamínics	Efectes anticolinèrgics
Difenhidramina	Sedació i confusió
Digoxina a dosi elevada	Intoxicació digitàlica si IR

Pardo C, et al. Butlletí d'Informació Terapèutica 2007; 19: 13-17.

Medicació inapropiada o inadequada .

Criteris de Beers (2)

Fàrmac	Justificació
Disopiramida	Risc d'acció inotrópica negativa
Metildopa	Bardicardia i depressió
Reserpina dosis >0,25 mg	Depressió, sedació, hipotensió ortostàtica
Amiodarona	Alteracions QT
Clonidina	Hipotensió ortostàtica i efectes SNC
Nifedipina acció ràpida	Hipotensió, constipació, RCV
Clorpropamida	Hipoglicèmia per VM prolongada
Sulfat ferrès a dosis >325 mg/d	Constipació (no absorció dosis superiors)
Ticlopidina	Alternatives més segures
Laxants estimulants crònics/oli mineral	Alteracions peristaltisme/Risc aspiració
Guanetidina/guanadrel	Hipotensió ortostàtica
Ciclandelato/isoxsuprina	Eficàcia no demostrada
Nitrofurantoína	Alternatives més segures
Doxazosina	Hipotensió, sequetat de boca
Cimetidina	RAM sobre el SNC
Acid etacrínic	Alternatives més segures
Estrògens orals/metiltestosterona	Carcinogènesi/Hipertròfia pròstata

Prevenció de l'ús de medicació inadequada

- La formació dels metges amb documentació científica no va disminuir la seva prescripció
- Sistemes informàtics de detecció seguits de la suggerència de alternatives terapèutiques
- Formació dels metges i infermers/as en el cas dels avis institucionalitzats

Polifarmàcia. Definicions.

- Ús de més fàrmacs dels indicats clínicament
- Utilització de molts fàrmacs al mateix temps
- Utilització de 4 o més fàrmacs diàriament (alguns autors 5 o més)

Riscos polifarmàcia

- Mortalitat als 6 mesos d'un ingrès hospitalari (1)
- Ingrés hospitalari per RAM, sobre tot per warfarina, insulina i digoxina (2)
- RAM per errors dels pacients: 32% per errors administració i 42% per canvis pauta (3)
- Donar medicació inapropiada: 3 vegades mes (4)
- Es deixen de donar fàrmacs ben indicats segons les GPC: 5 vegades més (5)

(1) Alarcón T, et al. Age Ageing 1999; 28: 429-432.

(2) Budnitz DS, et al. Ann Inter Med 2007; 147: 755-765.

(3) Field TS. JAGS 2007; 55: 271-276.

(4) Gallagher PF, et al. Age Ageing 2008; 37: 96-101

(5) Kuijpers MA, et al. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 130-133.

Riscos polifarmàcia (II)

- Risc de major incompliment pero no afectaba als fàrmacs OTC (1)
- Risc de Delirium (sobre tot per anticolinèrgics)
- Risc de desencadenar una “Cascada medicamentosa”
- Altres:
 - Interaccions amb aliments
 - Interaccions no greus amb altres fàrmacs

(1) Rottlaender D,et al. Dtsch Med Wochenschr 2007. 132: 139-144

Prevenció polifarmàcia (ECA)

- Formació dels metges per contactes grupals o individuals amb experts.
- Ús de perfils de prescripció.
Malgrat tot, sembla que la eficàcia disminueix amb el temps
- Tècniques basades en la educació dels pacients.

Recomacions clau

- Identificar medicacions inapropiades
- Monitoritzar pacients amb psicotrops (caigudes)
- Valorar retirar fàrmacs si:
 - La indicació ja ha prescrit
 - Hi ha RAM o interaccions significatives
 - Manca de evidències de la efectivitat del tractament
- Intentar tractaments no farmacològics
- Estimar la funció renal
- Considerar combinacions fàrmacs i reduir dosis
- Estan justificats tots el fàrmacs?: pot ser lícit no fer res....
- Donar fàrmacs que siguin útils en més d'una malaltia

Recomanacions per grups farmacològics

Fàrmacs diabetes mellitus

- Alta prevalença, >20% en la gent gran
- Objectius TTO: controlar la hiperglicèmia i evitar les complicacions micro y macrovasculars
- La milloria del control metabòlic (UKPDS) redueix les complicacions (A*), sobre tot les microvasculars, però també les macrovasculars.
- Objectius de HbA1c <6,5% no milloren el resultat i augmenta el risc d'hipoglicèmies greus. En general 7% i 8% si hi ha fragilitat (pe >80 anys)
- La aspirina no ha demostrat eficàcia en prevenció primària: el seu ús es tindria que restringir a pacients de risc elevat si fracassen altres mesures.

Diabetes mellitus. Hipoglicemiant

- Sulfonilureas: evitar les de vida mitjana llarga (clorpropamida i gliburnida). Reducció de esdeveniments microvasculars i IAM (A*, UKPDS)
- Biguanides: Disminuïxen les complicacions cardiovasculars (A*) i no donen hipoglicèmies. Amb la gent gran poden augmentar les seves contraindicacions:
 - insuficiència renal: no donar si MDRD <30 ml/min
 - Insuficiència hepàtica (difícil de definir...)
 - Situacions d' hipòxia tisular (IAM recent, IC avançada)
- No coneixem bé l'efecte dels nous fàrmacs:
 - Les glitazones no milloren els esdeveniments cardiovasculars i augmenten el risc de insuficiència cardíaca i el risc cardiovascular.
 - Gliptines: Immunomoduladors: infeccions, ¿neoplasies?
 - Exenatida : no aporta cap avantatge
 - Noves insulines: més costoses, ¿neoplasies?

Inhibidors de la bomba de protons

- El seu ús s'associat a un augment de les fractures de maluc:
 - Augment al voltant d'un 50% (major magnitud que el efecte protector dels bifosfonats)
 - Sobre tot a dosis elevades.
 - Alteració de l'absorció de calci i Vit. D
- Interacció competitiva amb el clopidogrel (antagonitza efecte): sembla que no...
- Disminució nivells de magnesi i aparició de tetània i arritmies (no van revertir amb suplementes)
- Precaució si prenen altres fàrmacs que poden disminuir els seus nivells (digoxina, diurètics)

SANG

- ACxFA:
 - Dicumarínics (A*), amb la limitació de la qualitat de vida i el risc/benefici: caigudes, incompliment....
 - Dabigatran (A*): similar eficàcia i es cost-efectiu.
 - Molt important frenar FC (BB, digoxina)
- Cardiopatía isquémica:
 - AAS dosis baixes (50-100 mg/d) (A*).
 - El clopidogrel no es superior i la associació augmenta el risc de sagnat a expenses d'una milloría molt petita de la eficàcia.

Dislipèmies

- La hipercolesterolèmia perd valor com a factor de risc cardiovascular en la gent gran, però el risc atribuïble no disminueix, per la major incidència de MCV
- No es coneix bé l'impacte del colesterol respecte en la gent gran al nostre país
- El factor lipídic predictor en la gent gran es el HDL (prevenció primària i secundària)
- Pocs ECA gent gran (PROSPER, ALLHAT)
- Basicament estudis amb estatines. La ezetimiba no suposa cap avantatge
- No es poden recomenar objectius (LDL)

Dislipèmies

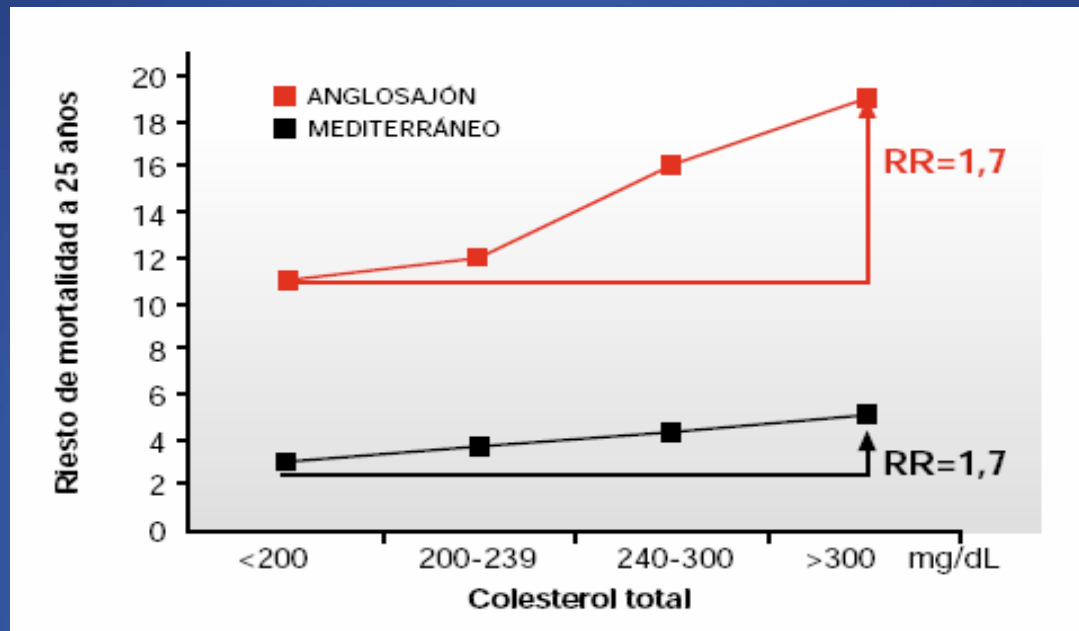


Tabla 2. Resultados del metanálisis de Thavendiranathan et al. Arch Intern Med 2006;166:2307-2313

Variable	Reducción Riesgo Relativo (RRR)%	Reducción absoluta del riesgo (RAA)%	NNT
Episodios coronarios principales	29,2	1,66	60 (45-106)
ACV	14,4	0,37	268 (169-1.482)
IM no fatal	31,7	1,65	61 (50-74)
Revascularización	33,8	1,08	93 (76-133)
Mortalidad coronaria	22,6*		
Mortalidad total	8*		

(*) Sin significación estadística.

Dislipémies. PROSPER

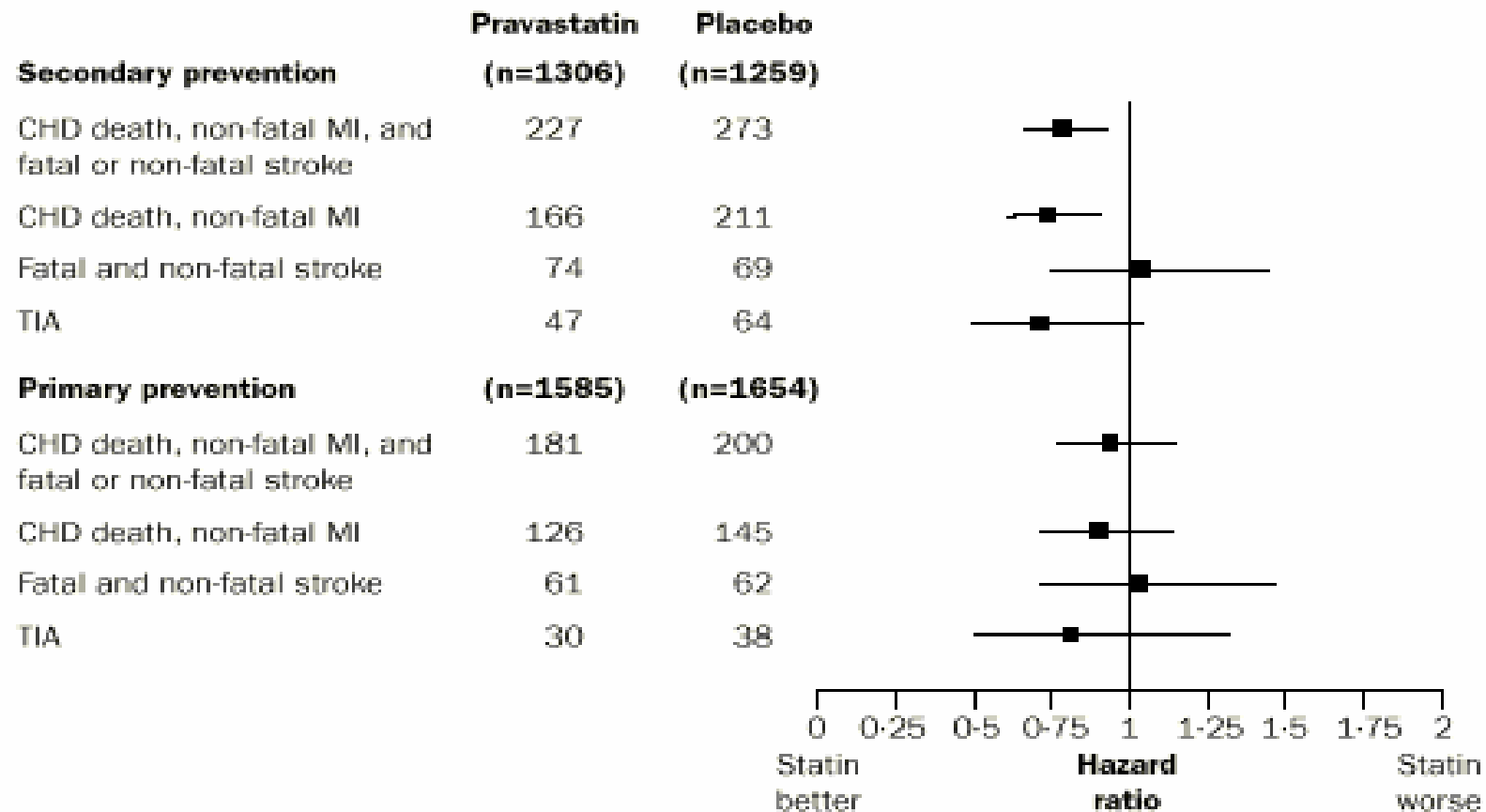


Figure 4: Major cardiovascular outcomes, according to primary or secondary prevention status of participants

CHD=coronary heart disease, MI=myocardial infarction, TIA=transient ischaemic attack. The primary endpoint of the study is reproduced for comparative purposes.

HTA

- Ja hi ha evidències de tractar als >80 anys (HYVET)
- Tots els MA recomanen tiazides a dosis baixes en la HTA no complicada en gent gran, malgrat tot l'estudi més important es l'ALLHAT,
- Evidències prevenció primària(A):
 - Ictus: Tiazides i Calcioantagonistes >IECA
 - Insuf. cardíaca: Tiazides >IECA i Calcioantagonistes
 - Cardiopatia isquèmica: no diferències entre grups
- Els betablocadors semblen inferiors als altres grups en prevenció primària en >65 anys
- Els ARA II i Aliskiren no son superiors als IECA
- Els alfablocadors son inferiors a la resta de grups
- Les tiazides incrementen lleugerament el risc de diabetes, però tenen molt bona tolerància

HTA. RECOMANACIONS

- 1º línia: tiazides a dosis baixes (A), excepte:
 - Insuficiència cardíaca (IECA, betablocadors)
 - Cardiopatia isquèmica (betablocadors)
 - Nefropatia establerta (IECA)
- 2º línia:
 - IECAS (A).
 - Calcioantagonistes (A)
- 3º línia:
 - ARA II si IECA contraindicats (A)
 - Betablocadors cardioselectius (A)
- 4º línia:
 - Alfa bloquejadors
 - Fàrmacs centrals
 - Vasodilatadors
 - Aliskiren

Que fem els pacients de >80 anys o amb fragilitat?

- Pocs estudis (Hyvet i anàlisis d'altres estudis)
- Hyvet: reducció d'esdeveniments amb un objectiu de TAS <150 mm Hg
- Metaregressió: els estudis amb baixades de TAS elevades (15-25 mm Hg) no van disminuir la morbimortalitat, però els que la van disminuir <10-15 mm Hg sí.
- Per tant:
 - 1. Iniciar TTO amb una tiazida
 - 2. Afegir com a màxim un 2^o fàrmac (IECA)
 - 3. Objectiu: TAS <150 mm Hg o reduir-la 10-15 mm Hg

Insuficiència Cardíaca

- Pocs estudis específics en la gent gran i en disfunció diastòlica. Els estudis són en pacients amb disfunció sistòlica i baixes FE
- Els ARA II no són superiors als IECA i la seva associació no aporta cap benefici. Es tenen que donar si intolerància als IECA.
- Els ARA II no aporten beneficis en la disfunció diastòlica en la gent gran.
- Betablocadors: no hi efecte de classe. Evidències amb carvedilol, bisoprolol i nebivolol.
- La gent gran tolera bastant bé els betablocadors i els IECA

Insuficiència Cardíaca. TTO.

- **MILLORAN SUPERVIVÈNCIA (A*):**
 - IECA
 - BETABLOCADORS
 - NITRATS ORALS
MES HIDRALAZINA
 - ESPIRONOLACTONA
- **MILLORAN SÍMPTOMATOLOGIA (A*):**
 - DIURÈTICS
 - DIGOXINA
 - IECA

Insuficiència Cardíaca. TTO.

- CLASE FUNCIONAL I: IECA +BETABLOCADORS SI IAM.
- CLASE FUNCIONAL II-III:
 - IECA+DIURÉTIC+BETABLOQUEJADOR
 - ESPIRONOLACTONA EN CLASE FUNCIONAL III
 - HIDRALAZINA+NITRATS SI CI IECA
 - DIGOXINA EN INTOL. BETABLOQUEJADORS I MAL CONTROL O SI HI HA ACXFA RÁPIDA
 - ABSÈNCIA DE MILLORÍA:
 - PRED. DISPNEA: DIGOXINA O HIDRALAZIN.+NITRATOS
 - PRED. EDEMES: PUJAR DIURETICS O ASSOCIAR TIAZIDES
- CLASE FUNCIONAL IV:
 - IECA+DIURETICS+ESPIRONOLACTONA
 - ALEGIR BETABLOQUEJADORS SI SE ESTABILITZEN
 - ABSÈNCIA DE MILLORÍA : IDEM CLASE II-III

Insuficiència Cardíaca.

Problemes tractament

- AINE: empitjoren la clínica (ús freqüent)
- DIURETICS/IECA/ESPIRONOLACTONA: monitoritzar potasi
- IECA/ARA II i ESPIRONOLACTONA:
 - Contraindicats si potasi $>5,5$ o IRC (creatinina $>2,5$ o millor filtrat <30 ml/min)
 - Precaució si potasi inicial en el rang alt de la normalitat, associació a espirolactona, edat avançada...
- BETABLOCADORS:
 - Contraindicats si bloqueig AV avançat, EPOC sever i asma greu o amb descompensacions freqüents.

Cardiopatia isquèmica

- Molt prevalent: 5-10% gent gran. De vegades difícil diagnòstic.
- Disminueixen mortalitat (A):
 - AAS a dosi baixes
 - Betablocadors cardioselectius
 - Estatines
 - IECA (en menor magnitud)
- Si la clínica no es controla afegir (A) nitrats i/o calcioantagonistes tenim en compte que diltiazem i verapamil produeixen bradicàrdia

HBP

- Alfabloquejadors en els símptomes irritatius (A). Pe doxazosina 4-8 mg/d o els nous teòricament més selectius (alfusozina, tamsulosina) però sense diferències importants en eficàcia i ES.
- Vigilar la hipotensió de 1^a dosi
- Afegir finasteride a dosi de 5 mg/d (A) si próstata de gran tamany o símptomes obstructius (disminueix el PSA: descartar neoplàsia previament i triga 3-6 mesos en actuar)

Hormones

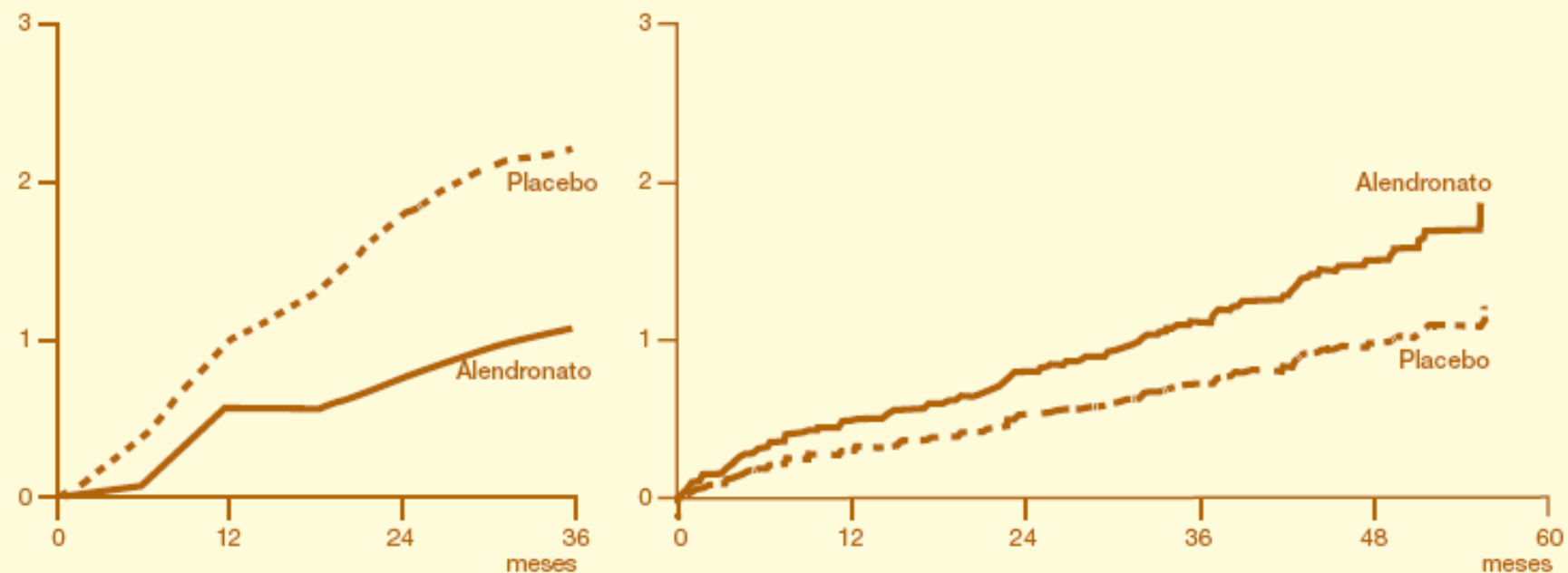
- Corticoids
 - Us freqüent gent gran: malalties reumàtiques i autoimmuns, asma..
 - Importants ES: osteoporosi, HTA, hiperglucèmia...
 - Valorar alternatives i utilitzar la dosi mínima possible. Pe. AINE pocs gastrolesius, dosis màximes de corticoids inhalats, cloroquina, metrotexate...
- Hipotiroidisme: L-tiroxina, iniciant el tractament a dosis baixes (25micrograms/d) i augmentar cada 2-3 mesos en funció de la TSH.

Osteoporosi

- Important impacte (f. maluc!)
- Bifosfonats (A): reducció de fractures (pe alendronat 10 mg/d). No estudis comparatius entre ells.
- Poden tenir efectes secundaris greus: esofagitis, osteonecrosi, dolor generalitzat, fractures atípiques...
- Pot ser cal tractar més el **risc de caigudes** que la mateixa osteoporosi.

Fibrilació auricular i Bifosfonats

Figura 1. Izquierda: Incidencia acumulada de casos de fractura de fémur en el ensayo FIT (publicada en 1996). Derecha: Incidencia acumulada de casos de fibrilación auricular grave en el ensayo FIT. Los resultados relativos al aumento del riesgo de fibrilación auricular no fueron publicados hasta el 2007. El alendronato reduce la tasa de fractura de fémur en 3 años de 2,2% a 1,1%. En cuatro años y medio aumenta la de fibrilación auricular de 1,2% a 1,8%. Casi se puede decir que una cosa va por la otra.



APARELL LOCOMOTOR

- Precaució AINE: moltes RAM e interaccions
- Primer intentar mesures higièniques i el paracetamol a dosis plenes o el tramadol (si es tolerat)
- Utilitzar el AINE menys gastrolesiu possible
- Evitar indometacina (SNC)
- Precaució Coxibs: donar un AINE classic més gastroprotecció te similar eficàcia (A*) i tenen més efectes cardiovasculars (A*). No estalvian el antiagregant (A*).

INSOMNI

- Molt freqüent en la gent gran
- Freqüent prescripció de BDZ: especial sensibilitat de la gent gran
- Prescriure tras una acurada avaluació i provar altres mesures i per períodes curts
- Evitar BDZ (A) de vida mitjana llarga (caigudes...) i curta (abstinència...)
- Zopiclona i buspirona: menys estudis, però sembla que son fàrmacs similars en eficàcia y efectes secundaris

Depressió

- Trastorn psiquiàtric més freqüent en la gent gran
- De vegades es confon amb la demència
- 1^a elecció ISRS (A), per tenir menys efectes secundaris, el temps suficient. Evitar els estimulants
- Falta de resposta o depressió greu (A) tricíclics o heterocíclics

ALTRES

- Demències:
 - els nous fàrmacs nomès tenen un efecte modest
 - No serveixen gaire pels símptomes conductuals de les demències (donezepil)
- Antipsicòtics atípics:
 - Epidèmia d' esquizofrènia en la gent gran?
 - No son superiors ni tenen menys efectes secundaria a dosis equipotents que els antipsicòtics classics, però son mes segurs.
 - Risc de ICTUS (sobre tot olanzapina i no tant risperidona) 3 vegades superior
- Betabloquejadors en coliri en glaucoma: poden provocar broncoespasme i efectes cardiovasculars (bloqueig)



Moltes gràcies