

ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDAD

INNOVACIONES TERAPÉUTICAS

**XIX CURSO DE ACTUALIZACIÓN PARA
POSTGRADUADOS
EN FARMACIA**

**ORGANIZADO POR LA FACULTAD DE FARMACIA
DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

Pamplona, Junio de 2000

© Copyright 2000
Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra
C/ Irunlarrea, s/n

Depósito Legal: NA 1795-2000

ISBN: 978-84-8081-631-1

Impreso en EUROGRAF NAVARRA, S.L. - Pol. Industrial, Calle O, nave 31. Mutilva Baja (Navarra)

Esta reimpresión: OCÉ - Ciencias, Pamplona.

EDITORES

Da. Berta Lasheras Aldaz

Doctora en Farmacia, Profesora Agregada de la Facultad de Farmacia

D. J. Alfredo Martínez Hernández

Catedrático de Nutrición, Profesor Ordinario de la Facultad de Farmacia

D. Arturo H. Ariño Plana

Doctor en Biología, Profesor Adjunto de la Facultad de Ciencias

FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD DE NAVARRA
PAMPLONA

Prefacio

El envejecimiento de la población, con sus consecuencias médicas, sociales, económicas y políticas, constituye uno de los fenómenos más relevantes de nuestra época. Y gracias al desarrollo socio-económico que en los últimos años han experimentado los países desarrollados, se ha mejorado la calidad de vida y las condiciones sociales de las personas mayores.

A medida que avanza la edad, todos los órganos sufren cambios que, si se desarrollan de una forma que podríamos considerar *fisiológica*, suponen un proceso armónico de envejecimiento. Sin embargo, como la posibilidad de enfermar se incrementa con la edad, las patologías asociadas al envejecimiento constituyen uno de los capítulos más importantes de la patología humana.

El deterioro de los sistemas cardiocirculatorio, respiratorio, osteoarticular y de los órganos de los sentidos, junto con las enfermedades del sistema nervioso central, amenazan con mayor frecuencia la calidad de vida de los ancianos. De las demencias seniles, la enfermedad de Alzheimer es quizás la que provoca un deterioro mayor, con un alto coste humano, social y económico.

El cuidado de la salud de los ancianos requiere estrategias preventivas mediante una alimentación correcta, un conocimiento de las enfermedades que les aquejan, y un tratamiento farmacológico eficaz. No se puede olvidar que las personas ancianas son las que más medicamentos consumen, siendo particularmente sensibles a los efectos indeseables que pueden originar. Por otra parte, la gestión y uso correcto de productos sanitarios y accesorios debe ser objeto de interés para los profesionales que los atienden, entre los que se encuentra el farmacéutico.

Este curso aborda algunos conocimientos y actitudes que deben traducirse en una mejor comprensión y atención de un sector tan importante de la sociedad, como son las personas mayores.

AUTORES DE LOS CAPÍTULOS

Da. Yolanda del Barrio Palacios

Licenciada en Farmacia. Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares.

D. Salvador Cervera Enguix

Catedrático de Psiquiatría. Director del Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica de la Clínica Universitaria. Profesor Ordinario de la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Alban d'Entremont

Doctor en Geografía e Historia y Licenciado en Sociología y Economía. Director del Departamento de Geografía y Ordenación del Territorio, Facultad de Filosofía y Letras, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Jesús Flórez Beledo

Catedrático de Farmacología. Profesor del Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Cantabria, Santander.

Da. Inés Francés Román

Médico Geriatra. Directora de la Clínica Psicogeriátrica "Josefina Arregui", Alsasua.

D. Juan Pedro García Gómez

Doctor en Medicina. Departamento de Medicina Interna de la Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona

D. Juan Luis Guijarro García

Médico Geriatra (Casa de Misericordia, Pamplona). Profesor Asociado de Nutrición Geriátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Pablo Irimia Sieira

Médico. Colaborador Clínico del Departamento de Neurología de la Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. José López Guzmán

Doctor en Farmacia. Profesor Adjunto del Departamento de Humanidades Biomédicas y Vicerrector de la Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Ignacio Lucas Ros

Doctor en Medicina. Consultor Clínico del Departamento de Medicina Interna de la Clínica Universitaria. Profesor Agregado de Patología Médica en la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

Da. Rosario Luquin Piudo

Doctora en Medicina. Consultor del Departamento de Neurología de la Clínica Universitaria. Profesora Asociada en la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

D. J. Alfredo Martínez Hernández

Catedrático de Nutrición. Profesor Ordinario de la Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Eduardo Martínez Vila

Doctor en Medicina. Consultor del Departamento de Neurología de la Clínica Universitaria. Profesor Adjunto en la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

Da. Mercè Miró Anglada

Doctora en Farmacia. Jefe del Servicio de Farmacia, Centro Geriátrico Municipal, Barcelona.

D. José Ignacio Monreal Marquiegui

Doctor en Biología y Médico (Servicio de Bioquímica de la Clínica Universitaria). Profesor Adjunto de Bioquímica en la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Carmen Mugueta Uriaque

Doctora en Farmacia. Servicio de Bioquímica de la Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona.

Da. Eva Pomares Arias

Médico. Departamento de Neurología de la Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

Da. María del Carmen Rodríguez Pérez

Doctora en Farmacia.

D. Diego Ruiz Moriana

Médico. Departamento de Neurología de la Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Giuseppe Russolillo Femenías

Diplomado en Nutrición Humana y Dietética. Departamento de Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Javier Salvador Rodríguez

Doctor en Medicina. Departamento de Endocrinología de la Clínica Universitaria. Profesor Adjunto en la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

D. Miguel Ucelay Sanz

Doctor en Farmacia y Diplomado en Nutrición y Dietética. Farmacéutico comunitario, Galdakao-Vizcaya

D. José Javier Velasco del Castillo

Doctor en Farmacia. Sección de Farmacia y Dietética, Centro Psicogeriátrico "San Francisco Javier", Pamplona

D. Francisco Zaragoza García

Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares.

INDICE

I. I. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LA VEJEZ <i>J. L. GUIJARRO</i>	1
Introducción.....	1
Envejecimiento	2
Definición.....	2
Causalidad.....	4
Teorías del envejecimiento.....	5
La morfología del envejecimiento	7
Modificaciones estructurales y funcionales asociadas al envejecimiento	7
Sistema nervioso	8
Capacidades cognitivas	8
Organos de los sentidos.....	9
Aparato digestivo	10
Aparato locomotor	11
Sistema cardiovascular.....	11
Aparato respiratorio	12
Sistema excretor	13
Endocrinología y metabolismo.....	14
Sistema inmune	14
Bibliografía.....	15
I. II. PERFIL BIOQUÍMICO DEL ANCIANO <i>C. MUGUETA Y J. I. MONREAL</i>	17
Introducción.....	17
Balance hidroelectrolítico.....	17
Distribución del agua en los espacios fisiológicos	18
Regulación del contenido corporal de agua y sodio	18
Indicadores analíticos del desequilibrio sodio/agua	19
Gases en sangre y equilibrio ácido-base	20
Estado de oxigenación.....	21
Equilibrio ácido-base	22
Eritropatología.....	23
Hemograma	23
Anemias.....	24
Metabolismo hidrocarbonado	25
Metabolismo lipídico.....	26
Metabolismo proteico	27
Estudio analítico del hígado y vías biliares.....	27

Estudio analítico del páncreas y sistema gastrointestinal.....	29
Estudio renal.....	31
Patología renal en el anciano.....	31
Pruebas de función renal.....	32
Hemostasia.....	34
Estudio analítico del sistema esquelético.....	35
Estudio analítico de la próstata.....	37
Estudio analítico del sistema endocrino.....	38
Hipófisis.....	38
Tiroides.....	39
Glándula suprarrenal.....	40
Gónadas.....	41
Progesterona.....	42
Cortisol.....	42
Testosterona.....	42
Aldosterona.....	42
Cortisona.....	42
Bibliografía.....	42
I. III. NUTRICIÓN, ENVEJECIMIENTO Y ESTADO NUTRITIVO	
<i>J. A. MARTÍNEZ Y G. RUSSOLILLO</i>	43
Introducción.....	43
Nutrición y envejecimiento.....	44
Teorías del envejecimiento.....	44
Nutrición y longevidad.....	45
Necesidades nutritivas en la tercera edad.....	46
Valoración del estado nutritivo.....	49
Introducción.....	49
Antropometría y composición corporal.....	50
Pruebas bioquímicas y hematológicas.....	54
Historia clínica y exploración física.....	57
Historia dietética.....	58
Información psicosocial.....	59
Conclusiones.....	59
Bibliografía.....	60
I. IV. TERAPEÚTICA FARMACOLÓGICA EN EL ANCIANO: CAMBIOS EN LA ADMINIS-	
TRACIÓN Y EFECTO DE LOS FÁRMACOS I. FRANCÉS	63
Introducción.....	63

Epidemiología del consumo farmacéutico	63
Factores que modifican la respuesta farmacológica en el anciano	64
Cambios fisiológicos	64
Pluripatología	70
Factores socioculturales	71
Principios generales de prescripción de fármacos en pacientes geriátricos	73
Bibliografía.....	74
I. V. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN GERIATRÍA	
I. LUCAS Y J. P. GARCÍA GÓMEZ.....	77
Introducción.....	77
Cambios cardiovasculares asociados al proceso de envejecimiento	77
Cambios morfológicos	77
Cambios funcionales	78
Cambios semiológicos.....	80
Principales enfermedades cardiovasculares en los ancianos.....	80
Introducción	80
Principales cardiopatías en los ancianos.....	81
Insuficiencia cardíaca.....	83
Hipertensión arterial en el anciano	84
Bibliografía.....	85
I. VI. PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN GERIATRÍA	
I. LUCAS Y J. P. GARCÍA GÓMEZ.....	87
Introducción.....	87
Cambios respiratorios asociados al proceso de envejecimiento.....	87
Modificaciones estructurales	87
Modificaciones funcionales.....	88
Patología respiratoria en el anciano	89
Introducción	89
Insuficiencia respiratoria	89
Neumonías agudas bacterianas en el anciano	90
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	91
Enfermedades restrictivas pulmonares	94
Rehabilitación respiratoria.....	95
Bibliografía.....	96
I. VII. DIABETES EN EL ANCIANO J. SALVADOR	97
Introducción.....	97

Epidemiología.....	98
Efectos de la edad sobre el metabolismo hidrocarbonado	99
Efectos sobre la secreción de insulina	100
Efectos sobre la acción de la insulina.....	101
Alteraciones en el transporte de glucosa	101
Absorción de glucosa	102
Producción hepática de glucosa	102
Hormonas contrainsulares	102
Otros elementos relacionados con la edad de importancia causal	103
Clasificación y diagnóstico.....	104
Formas de presentación clínica.....	107
Complicaciones crónicas de la diabetes.....	108
Oftalmopatía diabética	108
Nefropatía diabética	109
Neuropatía diabética.....	110
Macroangiopatía diabética	111
Pie diabético.....	111
Complicaciones metabólicas agudas.....	112
Coma diabético hiperosmolar no cetósico.....	112
Cetoacidosis diabética.....	113
Hipoglucemia	113
Tratamiento.....	114
Tratamiento dietético	115
Ejercicio físico	116
Antidiabéticos orales	117
Insulina.....	119
Monitorización y plan terapéutico.....	120
Educación diabetológica	122
Bibliografía.....	122
I. VIII. PSICOFARMACOLOGÍA GERIÁTRICA J. J. VELASCO.....	131
Introducción.....	131
Utilización de psicofármacos en Navarra.....	134
Fármacos ansiolíticos e hipnóticos	136
El insomnio	136
Tratamiento del insomnio.....	138
Trastornos de ansiedad.....	148
Tratamiento de los trastornos de ansiedad.....	149
Otros ansiolíticos.....	150
Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en Navarra	150

Fármacos antidepresivos.....	152
Antidepresivos tricíclicos (ADT) y afines.....	154
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).....	157
Otros antidepresivos.....	158
Utilización de antidepresivos en Navarra.....	160
Fármacos antipsicóticos.....	161
Utilización de antipsicóticos en Navarra.....	167
Conclusiones.....	168
Bibliografía.....	169
I. IX. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	
<i>M. R. LUQUIN, E. POMARES Y E. MARTÍNEZ VILA</i>	171
Introducción.....	171
Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.....	172
Pre-levodopa	172
Levodopa.....	172
Complicaciones de la levodoterapia crónica.....	173
Tratamiento de la EP con complicaciones motoras	175
Formulaciones de liberación retardada.....	176
Agonistas dopaminérgicos.....	176
Inhibidores de monoamino-oxidasa.....	180
Inhibidores de catecol-o-metiltransferasa	181
Amantadine	181
Tratamiento de la EP inicial	182
Otras opciones terapéuticas en la EP	183
Bibliografía.....	184
I. X. LA DEPRESIÓN EN EL ANCIANO <i>S. CERVERA</i>	185
Introducción.....	185
Cambios demográficos y psicogeriatría.....	185
Características del envejecimiento psíquico.....	186
Trastornos afectivos	188
Sujetos y método	189
Resultados.....	192
Perfil psicopatológico.....	192
Pruebas neuroendocrinas.....	195
Comparación psicopatológica	199
Tratamiento.....	205

Bibliografía.....	209
I. XI. ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL	
<i>E. MARTÍNEZ-VILA, P. IRIMIA, M. MOYA, D. RUIZ-MORIANA Y E. POMARES</i>	
Introducción.....	211
Clasificación	212
Factores de riesgo	213
Entidades nosológicas o subtipos etiológicos	214
Ataque isquémico transitorio (AIT)	214
Infarto cerebral aterotrombótico.....	215
Infarto cardioembólico	215
Infarto lacunar o arteriopatía de pequeño vaso.....	216
Infarto de causa inusual	216
Infarto de causa desconocida.....	217
Isquemia cerebral global	217
Hemorragia intraparenquimatosa	217
Hemorragia subaracnoidea.....	218
Demencias vasculares.....	219
Encefalopatía hipertensiva	220
Aspectos diagnósticos en la enfermedad cerebrovascular	220
Tratamiento.....	222
Hemorragia subaracnoidea	222
Hemorragia intraparenquimatosa	223
Ataques isquémicos transitorios	225
Infarto cerebral.....	226
Neuroprotección en isquemia cerebral.....	227
Bases de la neuroprotección.....	227
Neuroprotección profiláctica.....	232
Bibliografía.....	232
I. XII. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS <i>F. ZARAGOZÁ Y Y. DEL BARRIO</i>	237
Introducción.....	237
Bases fisiopatológicas.....	238
Características del hueso	238
Remodelado óseo	239
Masa ósea. Determinaciones.....	241
Medios de diagnóstico	242
Prevención de la osteoporosis.....	243
Factores de riesgo	244

Factores genéticos	244
Ejercicio físico	244
Hábitos nocivos.....	245
Factores dietéticos.....	245
Medicación.....	246
Enfermedades.....	246
Producción de citocinas.....	246
Tratamiento farmacológico de la osteoporosis	246
Terapia hormonal sustitutiva	247
Fitoestrógenos	249
Moduladores selectivos del receptor estrogénico.....	249
Calcitonina	251
Calcio	252
Fluoruros.....	253
Bifosfonatos	254
Bibliografía.....	256
I. XIII. FÁRMACOS NOOTROPOS Y NEUROPROTECTORES J. FLÓREZ.....	259
I. FÁRMACOS NOOTROPOS	259
Introducción.....	259
Fármacos que recuperan la función colinérgica.....	259
Inhibidores de la acetilcolinesterasa.....	259
Agonistas colinérgicos muscarínicos y nicotínicos	266
Activadores de otros sistemas neurotransmisores.....	267
Sistema glutamatérgico	267
Sistemas catecolaminérgicos	269
II. FÁRMACOS NEUROPROTECTORES	271
La muerte neuronal	271
La acción del glutamato.....	273
Calcio y antagonistas.....	278
Mecanismos de estrés oxidativo.....	281
Neuroprotectores antioxidantes de lípidos	285
Factores de crecimiento y diferenciación neural	287
Bibliografía.....	288
I. XIV. LA UTILIZACIÓN DE ANALGÉSICOS EN EL ANCIANO J. FLÓREZ.....	289
Introducción: el dolor en el anciano	289
Principios generales de la aplicación de analgésicos en el anciano	291
Recomendaciones específicas sobre el uso de analgésicos en el anciano	293

Analgésicos, antipiréticos y AINEs.....	293
Analgésicos opioides.....	294
Fármacos coadyuvantes.....	298
Combinaciones a dosis fijas.....	298
Monitorización y seguimiento del paciente.....	298
Bibliografía.....	299
I. XV. FARMACIA Y GERIATRÍA M. UCELAY.....	301
Introducción.....	301
Índice de envejecimiento y esperanza de vida.....	301
Prevalencia de la enfermedad en el anciano.....	303
Empleo de medicamentos en geriatría: principios generales.....	304
Reacciones adversas e interacciones medicamentosas en el anciano.....	308
Atención farmacéutica en geriatría.....	315
Introducción.....	315
Información al paciente del servicio de AF disponible en su farmacia.....	317
Planificación de la AF.....	318
Entrevista inicial: elaboración de la ficha personal farmacoterapéutica.....	320
Evaluación de información obtenida en la entrevista inicial, identificación de PRM, e intervención farmacéutica.....	321
Plan de seguimiento de la farmacoterapia: entrevistas sucesivas.....	325
Información al médico responsable.....	325
Atención farmacéutica en residencias de la tercera edad.....	326
Conclusiones.....	327
Bibliografía.....	328
I. XVI. PRODUCTOS SANITARIOS PARA INCONTINENCIA Y ULCERAS EN EL ANCIANO	
M. MIRÓ.....	331
I. INCONTINENCIA URINARIA.....	331
Introducción.....	331
Fisiología de la micción.....	331
Tipos de incontinencia según su inicio.....	332
Incontinencia de inicio reciente.....	332
Incontinencia crónica o persistente.....	332
Formas de incontinencia.....	332
Incontinencia de urgencias.....	332
Incontinencia de rebosamiento.....	333
Incontinencia de esfuerzo.....	333
Incontinencia funcional.....	333
Incontinencia mixta.....	333
Medidas paliativas en la incontinencia urinaria.....	333

Sondas permanentes	334
Coletores de orina.....	334
Bolsas de orina	334
Absorbentes.....	334
Absorbentes protectores de cama de un solo uso	336
II. ULCERAS POR PRESIÓN.....	337
Introducción.....	337
Factores de riesgo	337
Medidas de prevención en úlceras por presión	338
Estadíaje	338
Tratamiento de las úlceras	338
Concepto de cura convencional frente a cura húmeda	339
Productos concebidos para el concepto de cura húmeda.....	339
Bibliografía.....	340
I. XVII. ASPECTOS ÉTICOS EN LA ACTIVIDAD DEL FARMACÉUTICO EN GERIATRÍA	
<i>J. GUZMÁN</i>	341
Introducción.....	341
Humanizar la farmacia.....	342
El farmacéutico ante el dolor y la muerte	343
El anciano	346
Dilemas éticos.....	347
Acceso a prestaciones sanitarias.....	347
El anciano como enfermo terminal.....	347
Capacidad de decisión.....	348
Ética del cuidado.....	349
Eutanasia	349
Conclusión	351
Bibliografía.....	351
I. XVIII. ENVEJECIMIENTO Y SOCIEDAD	
<i>A. D'ENTREMONT</i>	353
Introducción.....	353
Estructura demográfica	354
El caso de España	359
Consecuencias económicas y sociales	363
Políticas demográficas y tendencias de futuro	366

Bibliografía.....	370
I. XIX. PLANIFICACIÓN Y ASESORAMIENTO DIETÉTICO EN EL ANCIANO	
<i>M. C. RODRÍGUEZ Y G. RUSSOLILLO</i>	373
Envejecimiento y alimentación	373
Peculiaridades fisiológicas del anciano	373
Recomendaciones nutricionales en el anciano.....	374
Asesoramiento del farmacéutico en la alimentación del anciano.....	374
Vigilancia de las interacciones fármaco-nutriente.....	374
Valoración de la ingesta dietética.....	376
Planificación de la dieta	378
Educación nutricional en la vejez.....	380
Bibliografía.....	384

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LA VEJEZ

J. L. Guijarro

Casa de Misericordia, Pamplona

INTRODUCCIÓN

El crecimiento de la población mayor es una de las características más relevantes de la sociedad actual. El segmento poblacional de las personas de 65 y más años en el mundo desarrollado en el último medio siglo se ha incrementado en número y también en longitud de vida. Cuiéndonos a Navarra, este grupo es de 97.000 personas. La esperanza de vida media ha alcanzado casi 82 años en la mujer y 75 años en el varón. Además, los mayores de 80 años son una quinta parte del total. Los mayores son personas que reciben una pensión fruto de su trabajo anterior y que requieren un considerable volumen de medios asistenciales. Esto presenta unas consecuencias económicas considerables; es sencillo deducir que los mayores son hoy un problema social de notable importancia.

El envejecimiento es un fenómeno universal que acontece en todos los seres vivos. Puede definirse como el conjunto de cambios que aparecen en los sistemas de los seres vivos a consecuencia del paso del tiempo. La expresión de estos cambios, tanto en lo morfológico y funcional, como en el plano fisiológico y bioquímico, nos permiten identificar a los seres como envejecidos, como viejos. Refiriéndonos al ser humano, la vejez es una etapa postrera, si bien bastante prolongada. Se puede resumir como la *edad de la pérdida*.

Si el envejecimiento es un proceso, la vejez es una situación social. Todos los que han envejecido, a pesar de las diferencias individuales o de grupo, conforman un todo con unas propiedades comunes que ofrecen suficiente relevancia para considerarse un sector humano distinto al de otras edades. Esa vejez la constituyen personas que están envejeciendo. A estas personas se les llama viejos, mayores, ancianos, senectos. Llegar a los 65 años es alcanzar una vejez social definida por la jubilación. Pero el umbral de la vejez se ha dilatado mucho. Serán generalmente los 80 años cuando se entre en la ancianidad. La salud mal acomodada, la sensación de cansancio vital o el progresivo apartamiento social, señalaran la frontera entre ser mayor y ser

anciano. Esta es una muestra más de los efectos del desarrollo social: se vive más y mejor.

Nuestros abuelos y los pensionistas de los años 90 son gente distinta. El aprovechamiento de la vida que hacen hoy los mayores es una de las riquezas de esta sociedad, poco reconocida y con no poco camino aún por alcanzar. Pero hay que señalar que nunca hubo tantos ancianos con invalidez como ahora. Este es un lado negativo inevitable que procede de la misma razón que la prolongación de los buenos años: los recursos médicos y sociales al servicio de la enfermedad. Las personas con enfermedad viven más, y para muchos, el precio de ese continuar existiendo es la incapacidad y la dependencia.

Siguiendo esta introducción, es interesante referir ciertos conceptos que son básicos en el estudio de la vejez humana. Así, el de *envejecimiento*, proceso de envejecer, fenómeno universal de todo ser vivo y que suele constituir la etapa anterior a la muerte. *Vejez* que es la situación común de las personas que viven el envejecimiento en la sociedad. *Viejo* es la condición individual de la persona envejecida. La aceptación preferida en el lenguaje actual es la de *persona mayor*, aquella que habiendo cumplido los 65 años muestra sus capacidades algo disminuidas pero que puede llevar a cabo una actividad normal. Anciano es una persona, generalmente de 80 y más años, con decrepitud y con sus funcionalidades reducidas. El término *tercera edad* está algo desfasado, pero es todavía empleado en los medios políticos y en la prensa.

Hoy se habla mucho de *Geriatría* y *Gerontología*. La Geriatría es, según la definición oficial de la Sociedad Española de Geriatría, la rama de la Medicina que se ocupa de los aspectos clínicos, terapéuticos, preventivos y sociales de la salud y de la enfermedad de los ancianos. Dicho de otro modo, es la ciencia médica que se ocupa de los problemas sanitarios de los mayores. Otro término de común uso es el de Gerontología, ciencia que estudia el envejecimiento en cualquier ser vivo, tanto humano como animal. Esta palabra suele aplicarse a los aspectos sociales del envejecimiento, y su denominación más acertada es la de Gerontología Social.

ENVEJECIMIENTO

DEFINICIÓN

Las definiciones del envejecimiento se apoyan siempre en los cambios en los sistemas de los seres vivos y la acción del tiempo. De las varias que se han descrito, las de mayor interés son las siguientes:

- Es el proceso biológico multifactorial, de evolución continua, según un curso determinado por las propias características internas (Frolkis, 1962).
- Es un proceso progresivo de desadaptación del individuo al medio y que concluye con la muerte (Brocklehurst, 1959).
- Son las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos (Binet-Bourlière, 1970). Es la que más aceptación ha tenido en el mundo científico.
- Es un proceso biológico manifestado por la pérdida progresiva y uniforme del estado óptimo de la salud (Strehler, 1973).

Existen varias edades en el individuo que envejece. La edad cronológica, la que corresponde con la fecha de nacimiento. La edad biológica, la que posee su organismo, la de sus funciones vitales. La edad personal o psicológica, la que siente cada individuo. Y la edad social, condicionada por las costumbres o criterios sociales, como la incuestionable de la jubilación, hoy a los 65 años y en vísperas de situarse en los 70.

Propiedades

Las propiedades del envejecimiento son las siguientes:

- *Deterioro*, constituido por el déficit en las funciones y sistemas del individuo ocasionados por el desgaste de la actividad de su vida.
- La *menor adaptabilidad* al disminuir los mecanismos de reserva funcional de los sistemas orgánicos.
- *Enfermabilidad*, inclinación a enfermar en mayor medida que en otras edades, favorecida por la acentuada vulnerabilidad orgánica y psíquica.
- *Desvalimiento* o disminución de la independencia personal, con menor capacidad para ser autónomos, poder hacer lo que se desea y quiere.
- *Aislamiento*, con tendencia a la soledad, consecuencia de las pérdidas y de la más escasa disponibilidad de recursos psicofísicos para permanecer en la corriente social dominante.
- *Acabamiento*, sensación de hallarse al final de la existencia sostenido por la menor vitalidad y capacidad personal y la amenaza que representa la última edad.

Para ROWE⁷, el envejecimiento humano muestra como características definidoras el ser:

- *Lineal*, proceso que se extiende a lo largo de la vida y que cristaliza como vejez en una época determinada.

- *Inevitable*, pues no es posible eludirlo, y cuya evolución progresa hasta la muerte.
- *Variable*, por no ser semejante en los individuos que tienen la misma edad y la misma situación.
- *Asíncrono*, ya que no se muestra con el mismo grado de desgaste en los diferentes sistemas orgánicos.

Derivado de esto es el hecho de la *individualidad del envejecimiento*. La persona, al envejecer, lo hace con una clara singularidad, siempre distinto a cualquier otro dentro de su complejidad, aunque participe de la misma situación ambiental y social. Desde la óptica valorativa, terapéutica y asistencial, esta individualidad debe tener suficiente operatividad. Una buena praxis geriátrica ha de abanderar como principio la singularidad de la persona para otorgar un correcto y eficaz sentido a la aplicación de los recursos asistenciales.

CAUSALIDAD

La causalidad del proceso de envejecer se configura con los siguientes cuatro elementos:

- La *herencia*, con la codificación genética que se ha recibido de los progenitores y que aún en la vejez seguirá haciéndose efectiva.
- La *configuración psicofísica*, tanto en la esfera cognoscitiva y conductual, como en la orgánica, donde los modelos de reacción se encuentran preestablecidos y las diversas respuestas tienen un notable determinismo.
- La *biografía* o historia existencial de quien envejece, constituyéndose como pasado y precisando de la memoria para intervenir.
- Y el *entorno*, ambiental y social, factor de considerable efecto modulador en el progreso de la vejez.

Según los niveles de organización del organismo, el envejecimiento tiene los siguientes efectos modificadores:

- *Molecular*, especialmente sobre las portadoras de la información metabólica. Destacan la pérdida o mutación del DNA mitocondrial a consecuencia de la acción de los radicales libres procedentes de la cadena respiratoria de la periferia del citoplasma.
- *Subcelular*, con cambios en las mitocondrias y lisosomas al desorganizarse, como se refería más arriba, el genoma mitocondrial, responsable de los mecanismos metabólicos celulares.
- *Celular*, con alteraciones primarias en las células diferenciadoras, y otras de carácter secundario, debido a pérdidas en la homeostasis metabólica, en los restantes tipos celulares.

- *Fisiológico* y sistémico, con involución en las funciones, particularmente en los aparatos locomotor, neuroendocrino y conjuntivo de sostén.
- *Orgánico*, donde se produce una disminución de las funciones biológicas.
- *Personal*, con la intervención de la complejidad psíquica, cognitiva y orgánica del individuo.
- *Social*, con modificación de las conductas influidas por la apreciación de la sociedad hacia los mayores y la respuesta de ellos.
- *Poblacional*, al incrementarse de modo progresivo la cantidad de ancianos de los países desarrollados, con aumento de la esperanza de vida y de los índices de envejecimiento.

Los cambios que se producen en los diversos órganos y sistemas del organismo de la persona que envejece, pueden, en no pocas ocasiones, confundirse con los síntomas de una enfermedad. Y es que la enfermedad en los mayores presenta unas peculiaridades que no permiten resaltar nítidamente sus perfiles. Grimley EVANS³ escribía que “*dibujar la distinción entre el envejecimiento normal y el patológico es como separar lo indecible de lo inefable*”. Es difícil hablar de envejecimiento patológico. El envejecimiento normal es compatible con el estado de salud en la medida que se acompañe de un buen ajuste social y un juicio personal de bienestar vital. El envejecimiento patológico es sinónimo de enfermedad, el apellidado *patológico* es contundente. La salida de los bordes de esa normalidad, funcional o estadística, constituye de por sí una de las propiedades de la enfermedad.

TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Han sido muchas las teorías que sobre el envejecimiento se han establecido en los últimos cincuenta años, en la llamada *época científica* del envejecer. Gran parte de ellas se han ido desechando, unas por sus escasos cimientos en la experimentación, otras por quedar obsoletas conforme aparecían nuevos descubrimientos. Con plena vigencia se mantienen solamente dos: la genética y la de los efectos de los radicales libres.

Teoría genética.

La teoría genética se apoya en tres simples hechos. La vida de las especies está predeterminada; la longevidad de los seres humanos, asentada en la de sus padres, y la presencia de síndromes de envejecimiento precoz, como la progeria y el Síndrome de Werner, de clara influencia genética. Los genes que gobiernan el envejecimiento actúan por distintos mecanismos que intentan frenar el desgaste molecular, reparando el DNA nuclear y mitocondrial, bloqueando el “cansancio” proteico y potenciando los mecanismos antioxidantes, sistemas redox formados por enzimas inhibitoras y activadoras.

Además, sostienen la fidelidad de sustratos al mandato del DNA, favoreciendo la síntesis proteica, mientras ejercen su propia regulación genética.

El elemento central de la teoría genética es la *mutagénesis del material génico*. Son los cambios moleculares y celulares que van a dar lugar a la muerte temprana de las células. La acumulación de mutaciones es esencial sobre las células madres de las estirpes. Otros argumentos a favor de todo lo señalado son la existencia de animales transgénicos de mayor duración de vida y la influencia que en las replications celulares en cultivo de tejidos en vivo ejerce la edad del donante. Este es el *fenómeno Hayflick*, descrito por un gerontólogo de Florida dedicado a la biología molecular. Cultivó fibroblastos procedentes de tejidos de personas de distinta edad llegando a la conclusión de que había una influencia de la edad en la reproducción experimental. Los niños eran los que tienen mayor capacidad de producción de fibroblastos (39 frente a 18 que es lo normal, o 11 en ancianos). Por todo ello se cree que existe un gen facilitador de la mutagénesis. Otro modo de consolidar la teoría genética del envejecimiento es la consideración que hoy puede hacerse sobre las células cancerígenas: éstas poseen un poder ilimitado de reproducción que no cesa hasta que consumen el medio en el que se hospedan; son capaces, además, de producir sustancias que intoxican mientras hurtan todos los recursos energéticos del ser que lo padece. Estas células tienen un potencial de duplicación prácticamente ilimitado y pueden considerarse células “inmortales”.

Radicales libres.

La otra teoría sobre el envejecimiento es la de los radicales libres. Estas son sustancias de intensa propiedad oxidante, producidas por el propio organismo, y que actúan como intoxicantes. Son productos de la metabolización aerobia del organismo. Se pierde el equilibrio cuando la síntesis y la oxidación no están igualadas. La acción perjudicial de los radicales libres se lleva a cabo sobre las proteínas, las moléculas que regulan la vida y que tienen una clara acción plástica. Cuando se produce una unión a carbonilos, las proteínas pierden actividad. Uno de los tejidos más afectado por ello es el colágeno. Es patente también la influencia de los radicales libres sobre el DNA mitocondrial, y por tanto, sobre los sistemas metabólicos celulares.

Un aspecto casi anecdótico en el mundo celular y que merece la pena citar, aunque aparezca a cualquier edad, es la *apoptosis*, a la que se le puede llamar suicidio celular. En plena función, una célula deja de actuar y muere. Todavía hoy es un misterio científico la razón por la cual se produce esta muerte de la célula.

Sobre las teorías citadas debe mencionarse la responsabilidad de la modulación neuroendocrina del envejecimiento. Las hormonas son factores de

supervivencia, y su efecto en la regulación del consumo y distribución de la energía del organismo es indudable.

LA MORFOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento en el hombre comporta unos cambios que, siendo apreciados desde el exterior, permiten clasificar a quien lo porta como un ser envejecido. Estos rasgos morfológicos son:

- La *postura y actitud*, dominada por el encogimiento del tronco, con la espalda redondeada, llegando a ser una cifosis bien diferenciada al curvarse la columna vertebral dorsal.
- La *reducción de la estatura*, siendo ésta mayor en la mujer debido a su menor densidad ósea en las vértebras. Sólo hay disminución del tamaño óseo a nivel vertebral.
- Los *cambios en el rostro*, constituidos por la pérdida parcial o completa de la dentadura (no siempre compensada por una prótesis); el arrugamiento de la piel por reducción del contenido en agua del tejido dérmico y por la disminución de las fibras de elastina, y una atrofia ósea de la mandíbula inferior, lo que supone una reducción de la longitud de la cara.
- La *aparición de arrugas* en toda la superficie corporal y una tendencia a la atrofia cutánea que se manifiesta en una piel fina y transparente, principalmente en el rostro y en las manos.
- La *menor densidad pilosa y encanecimiento*, con tendencia a la calvicie y reducida velloidad corporal, aunque hay pérdida de pelo en otras zonas del cuerpo, como en el pubis.
- La *lentitud y torpeza de movimientos*, con disminución de la fuerza corporal al reducirse la masa muscular, con una menor flexibilidad articular y un ligero déficit de coordinación neuromuscular.
- El *aumento del tamaño abdominal* sucede en muchas personas al envejecer por acumulación de grasa en la cavidad abdominal y pérdida de tensión en los músculos de la pared del vientre.

MODIFICACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES ASOCIADAS AL ENVEJECIMIENTO

Por definición, el envejecimiento es cambio ocasionado por la acción del tiempo. Las modificaciones que suceden en el organismo pueden ser *externas y visibles*, las ya expuestas, e *internas*, las que acontecen en los diversos órganos y sistemas que componen el ser vivo. Todos los cambios que a continuación se van a referir son fisiológicos, propios del envejecer, y no pertene-

cen a los mecanismos patológicos y ni a sus manifestaciones como enfermedad.

SISTEMA NERVIOSO

Se comienza por el envejecimiento cerebral. Este proceso que, en mayor o menor medida, lo sufren todas las personas al envejecer, se caracteriza por una pérdida de peso del cerebro, pasando de 1.400 g a 1.170 g, y por la disminución el número de neuronas, fenómeno casi constante desde el nacimiento. El déficit de las funciones motoras, sensitivas, de coordinación y cognitivas será variable, dependiendo del área cerebral donde la disminución suceda. Hay otras células cerebrales que no sufren cambios, y aún se regeneran, pero pertenecen al tejido de sostén o al de nutrición tisular. Esto acontece con la glía cerebral. Existe un aumento del tamaño de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo. Singular interés muestra el depósito de material anómalo expresado como placas seniles, y en menor proporción, como ovillos neurofibrilares. Estas lesiones aparecen también en las demencias degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, pero su presencia en el envejecimiento normal del cerebro indica que no hay alteraciones histológicas específicas, y que como indicadores de enfermedad, sólo la mayor proporción de estas lesiones tiene valor. El pigmento general del envejecimiento es la lipofuscina, que en el cerebro, al igual que el acúmulo de amiloide y la degeneración vacuolar, pueden señalar patología o normalidad, diferenciándose por el número y por la coexistencia de otras lesiones y síntomas. La pérdida de arborización dendrítica es otro hecho en la fisiología del envejecimiento de considerable interés, pues supone una reducción de conexiones neuronales y, por tanto, una disminución de la efectividad de las funciones cerebrales, en particular de las cognitivas. Hay también una disminución en un 15% del flujo cerebral, siendo de un 20% la reducción del consumo de oxígeno y de glucosa respecto al adulto. También existe una disminución de la efectividad de los neurotransmisores y neuromoduladores.

En el sistema nervioso periférico debe destacarse la reducción en la velocidad de conducción de los nervios motores y sensitivos al iniciarse un proceso de desmielinización general, lo que va a favorecer que algunos sistemas sensitivos, como el propioceptivo profundo y la sensibilidad táctil grosera, disminuyan en su sensibilidad.

CAPACIDADES COGNITIVAS

En estrecha relación con el sistema nervioso, está la cognición, y parece oportuno ofrecer unos cuantos datos del envejecimiento de esta función primordial de la mente humana. Con respecto a la *inteligencia* debe diferenciarse los diversos tipos que la componen y su modificación en el anciano. La *inteligencia cristalizada*, la que se fundamenta en la experiencia, en los ma-

yores se halla incrementada. La *inteligencia fluida*, la que asienta en el aprendizaje y la técnica, en la vejez se encuentra, sin embargo, disminuida. La *inteligencia verbal*, la que se genera con el lenguaje, es normal en la edad mayor e incluso puede estar aumentada. No así la *inteligencia no verbal* que es de menor eficiencia por la declinación del rendimiento perceptivo.

Los ancianos precisan de más tiempo para el aprendizaje ya que todas sus actividades se encuentran enlentizadas. El rendimiento del aprendizaje, por tanto, es peor que en el adulto. Aprenden con más dificultad sobre el material abstracto, ocasionando así mayor inseguridad, lo que les lleva a confiar menos en sus capacidades y reducir su efectividad. Los mecanismos de aprendizaje son más frágiles que en otras edades y consiguen mejor el aprendizaje global que el parcial. La capacidad del anciano para adquirir nuevos conocimientos está limitada, lo que puede influir de manera decisiva en el aislamiento de la persona mayor de su mundo circundante.

El envejecimiento afecta siempre a la memoria. Con la información que hoy poseen los mayores, excesiva y mal asimilada, este menor rendimiento de la memoria les ocasiona preocupación, pensando en que es el inicio de un proceso degenerativo de gran incidencia, la *demencia senil*. La memoria inmediata, la memoria ejecutada en el mismo instante, de carácter sensorial, en el anciano es de bajo rendimiento. La memoria reciente en los mayores suele conservarse o presentar ligeros déficits. La memoria remota no sufre en la vejez disminución, y permite a los mayores presentar el pasado en las evocaciones y asegurar así sus raíces.

Como se ha dicho con anterioridad, la vejez es la edad de la pérdida y la disminución de la funcionalidad es evidente. También sucede con el cociente intelectual que a esta edad se encuentra globalmente disminuido.

Tanto la memoria como la percepción, la atención y el aprendizaje declinan con rapidez en función del grado de escolarización y de la arquitectura intelectual del anciano. El vocabulario, la comprensión y el juicio, sin embargo, permanecen estables, siempre que no exista patología neurológica.

ORGANOS DE LOS SENTIDOS

Los órganos sensoriales y su función experimentan también ciertos cambios en la vejez. En el oído se va fraguando la presbiacusia, originándose una disminución de la agudeza auditiva para percibir tonos de alta frecuencia. El sistema neural auditivo sufre una degeneración, lo que condiciona también una reducción en la capacidad auditiva, sostenida, así mismo, por la rigidez del tímpano y de la cadena de huesecillos. La facilitación de la sordera es el principal efecto.

En el ojo hay una pérdida de elasticidad del cristalino, lo que implica cansancio visual, forma menor de la presbicia. Como en el cerebro, las células retinianas disminuyen en su número. La curvatura de la córnea es menor y tiene a opacificarse el cristalino. Existe más sequedad en la superficie del ojo. Al igual que con las glándulas salivares, las lacrimales producen menor cantidad de lágrimas. De esta manera la visión de la persona mayor está comprometida por el propio envejecer. La vulnerabilidad de la estructura ocular es mayor y es más fácil la aparición de enfermedades; algunas, como el glaucoma y las cataratas, de alta prevalencia.

APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo muestra importantes modificaciones al envejecer.

La boca es una de los lugares de este aparato que más van a experimentar estos cambios. La pérdida de piezas dentarias, el mal estado de las mismas o las dentaduras postizas, favorecen una pérdida en el rendimiento de la masticación y de la trituración de los alimentos. Debe comentarse que la normalidad fisiológica sería la de poseer todas las piezas dentarias, pero la normalidad estadística, es decir, la cuantía del hecho, orienta hacia lo contrario, ya que casi todos los ancianos de esta generación portan dentadura postiza. A esta pérdida de efectividad masticatoria por el cambio en la dentadura, hay que añadir la disminución de la potencia muscular por sarcopenia de los maseteros y la degeneración de la articulación temporomandibular. Esta deficiente masticación representa una tercera parte de pérdida de rendimiento respecto a la edad adulta y conduce a que la trituración de los alimentos sea más grosera. La producción de saliva desciende también, dando lugar a una menor impregnación del bolo alimenticio por el líquido salivar. Las papilas gustativas son más escasas y el sabor de los alimentos es menos apreciado. La primera fase de la digestión es algo deficiente, fenómeno natural del envejecimiento y que empeora al incrementarse la edad.

La deglución se ve dificultada en ocasiones, apareciendo disnergias deglutorias por inadecuada coordinación de mecanismos motores automáticos, y que pueden causar atragantamiento y complicaciones respiratorias aspirativas. Aunque no puede generalizarse, son bastantes las personas de edad que tienen dificultades en las funciones motoras de esófago y de estómago, con una tendencia al enlentecimiento en el traslado hacia tractos inferiores del bolo alimenticio. En algunos casos también hay modificaciones en la funcionalidad enzimática gástrica. Donde existe un claro cambio es en la motórica del intestino grueso. El estreñimiento es uno de los fenómenos funcionales más característicos del envejecimiento. La influencia del estreñimiento en los mecanismos digestivos intestinales es siempre importante porque favorece las complicaciones mecánicas intestinales y da lugar a una notable preocupación y ansiedad en los mayores. Existe una debilidad motórica en el

intestino grueso, condicionada por el menor número de terminaciones nerviosas en las fibras musculares. Además, los mecanismos evacuatorios, tanto los localizados en el recto y el ano como de la musculatura abdominal y pélvica, son menos efectivos. De esto se deduce que la alimentación suficiente en fibras vegetales es una recomendación para todos los mayores, pero el factor neuromuscular intestinal es trascendental en la evacuación y presenta una gran dificultad para su control y gobierno.

APARATO LOCOMOTOR

Del aparato locomotor, formado por músculos, huesos, articulaciones y sistema nervioso, hay que destacar la sarcopenia, la pérdida de masa y de fuerza muscular, que puede llegar a ser 40% menor que en el adulto. La contracción muscular es menos potente y hay un endurecimiento de las estructuras tendinosas. Además de la pérdida de eficacia motora, la disminución de la flexibilidad articular y de la inervación motora conduce a una menor actividad física que se acentúa con los años y que origina un menor gasto calórico. De ello se desprende que la ingesta ha de ser más reducida que en edades anteriores.

El envejecimiento de las articulaciones consiste, principalmente, en una degeneración del cartílago articular, por disminución de la movilidad articular, reduciéndose el desplazamiento máximo de la misma. La rigidez articular es el principal efecto y esto contribuye a una mayor torpeza en el movimiento. El límite entre envejecimiento y patología vuelve a ser en este aparato impreciso. Señalar dónde comienza la artrosis y dónde termina el envejecer fisiológico es tarea harto difícil.

En el hueso hay cambios característicos con la edad. Ya se explicaba en la morfología del envejecimiento cómo la pérdida de altura y el encorvamiento estaban causados por la pérdida de la densidad ósea de las vértebras. Existe una disminución de la matriz ósea, el tejido que sirve de trama para el depósito de las sales de calcio. Cuando este hecho se pronuncia, se constituye la osteoporosis. En ésta, el entramado óseo se rarifica, y el contenido en calcio también disminuye. Es una nota del envejecimiento en la mujer, una clara característica diferencial en relación con la ausencia de estrógenos, la menor producción de calcitonina, un incremento de los niveles de parathormona y cierto déficit en vitamina D. Debe señalarse que hay una disminución de la absorción eficiente de calcio intestinal, de modo que el calcio absorbido no se incorpora al hueso de manera normal. La mayor proporción de fracturas en la mujer se basa en estos acontecimientos fisiológicos iniciales.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

En el corazón puede apreciarse, durante el envejecimiento, cómo se va produciendo un aumento de la masa ventricular con hipertrofia de la pared

de los ventrículos. En el miocardio existe una disminución del consumo máximo de oxígeno. La consecuencia principal de este incremento de la masa miocárdica es la de una más poderosa contracción. El volumen de eyección sistólico es un poco mayor que a otras edades para conservar un volumen-minuto eficaz. El corazón de los mayores no acelera su frecuencia con el ejercicio como en edades jóvenes. Esto determina que sea el mayor volumen de cada sístole lo que lo compense. Aumenta la circunferencia valvular y hay un mayor endurecimiento, y ocasionalmente una calcificación de las mismas. Como es posible apreciar un incremento en el tamaño y grosor de las arterias, al sumarse el ligero aumento del volumen de eyección sistólica, la tendencia a la elevación de la presión sistólica tiene suficiente fundamento fisiológico. Se puede deducir que no hay grandes diferencias entre el corazón de la persona mayor y el corazón del adulto en reposo, pero sí ante el ejercicio físico, situación en la que el corazón del anciano expulsa un mayor volumen de sangre en cada sístole para mantener un volumen-minuto eficaz.

El envejecimiento de las arterias es el nivel inicial de la aterosclerosis, fenómeno universal de degeneración arterial, del que van a partir patológicas tan prevalentes como la enfermedad coronaria, la angioesclerosis renal o la enfermedad vasculocerebral. Continúa sin poder precisarse, como de otros aparatos se señala en este capítulo, el límite entre lo fisiológico y la patología. El engrosamiento de la íntima y la consiguiente reducción de la luz arterial son los hechos primordiales. Durante muchos años se ha mantenido el axioma de que "uno tiene la edad de sus arterias". La implicación de factores hereditarios, metabólicos, estructurales y ambientales en este envejecimiento y en las enfermedades que se van a derivar de la patología arterioesclerótica está aún por aclarar.

APARATO RESPIRATORIO

El envejecimiento del aparato respiratorio se manifiesta como una mayor vulnerabilidad de la persona que envejece ante los procesos que afectan a este sistema. Así, las infecciones más frecuentes en los ancianos son las de las vías respiratorias. En el tracto aéreo extrapulmonar aumenta la rigidez de la tráquea y el diámetro de su luz; disminuye la cuantía de los cilios y éstos muestran más enlentecido el movimiento, y se incrementa también el tamaño de las glándulas mucosas bronquiales. En el parénquima pulmonar se pierde poco a poco el resorte elástico pulmonar, la capacidad de retracción, siendo el colágeno (componente principal del tejido conjuntivo o de sostén) al endurecerse por cambiar sus propiedades el principal responsable de la modificación estructural. Como la osteoporosis es más pronunciada y existe una tendencia a la calcificación de los cartílagos costales, la caja torácica pierde capacidad de expansionarse, se hace más rígida. Contribuye también a esto la reducción en el tono de la musculatura auxiliar. En la circulación pulmonar hay ciertos cambios, como son la pérdida de vasos perifé-

ricos, las variaciones en la circulación bronquial y el espesamiento de la íntima de las arterias pulmonares. Funcionalmente es preciso destacar que se incrementa el volumen residual, permaneciendo mayor cantidad de aire en el interior de los alvéolos del pulmón, aminorándose la capacidad vital y del volumen espiratorio máximo. Se traduce todo esto en una tendencia a la insuflación pulmonar. En resumen, podría decirse que en el envejecimiento el pulmón va perdiendo su actividad de fuelle y de intercambiador de gases, y que la funcionalidad respiratoria reduce su capacidad de reserva.

SISTEMA EXCRETOR

En el riñón se producen una serie de modificaciones que suponen cambios importantes en la funcionalidad y que comprometen su decisivo papel de regulador de la homeostasis orgánica. El tamaño y el peso del riñón disminuyen, mientras la grasa que envuelve la víscera se incrementa, siendo muy frecuente la aparición de quistes serosos. La corteza renal experimenta un adelgazamiento, mientras disminuye el número de glomérulos y se tiende a la esclerosis glomerular. Se observa una degeneración grasa en buena parte de las células de los túbulos y se dilatan los túbulos colectores. Puede apreciarse una fibrosis intersticial, el tamaño de las arterias que afluyen al riñón es menor y la capa íntima arterial presenta un engrosamiento, lo que ocasiona una disminución del flujo plasmático renal. La cantidad de orina es menor debido a una disminución del volumen de filtrado glomerular, decrece la síntesis de creatinina, y aparece proteinuria al hacerse más permeable el glomérulo, facilitándose el escape de las proteínas. Es menor la capacidad de eliminación de la sobrecarga ácida, se dificulta la eliminación del ion amonio, disminuye la renina plasmática, factor que mantiene la tensión arterial, hay una incompetencia del asa de Henle para retener el sodio, y se reduce la concentración urinaria y la excreción máxima de sodio. Estos cambios pueden considerarse como una insuficiencia renal mínima, pero vuelven a señalar la vulnerabilidad que presentan ciertos sistemas orgánicos al envejecer.

En las vías urinarias debe destacarse la menor capacidad de retención urinaria de las personas mayores, con una mayor facilidad para expulsar la orina con volúmenes urinarios cada vez menores. Esto se traduce en una mayor frecuencia de micción y en la necesidad de hacerlo una o varias veces de noche. El incremento del volumen residual de orina al envejecer es un factor facilitador de las infecciones en este aparato. El envejecimiento en el hombre afecta a la próstata, que tiende a endurecerse y a crecer, resultando bastante difícil distinguir el efecto del envejecer de la hipertrofia glandular.

ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

La composición corporal es uno de los aspectos del cambio promovido por el envejecimiento más característico. Al envejecer, el compartimento graso aumenta respecto a la edad adulta, mientras el magro sufre una reducción, principalmente por la pérdida de masa muscular, pasando a ser el 12% del peso total. La composición grasa del organismo a esta edad es de casi un tercio del peso total, y la grasa visceral llega a ser el 40% de todo ese compartimento. Sin embargo, la grasa subcutánea disminuye. Un fenómeno del envejecimiento de gran trascendencia clínica es el descenso de la masa ósea, fundamentalmente en las mujeres, que está emparentado con la pérdida de los estrógenos iniciada en la menopausia y con el menor ejercicio físico. El agua corporal en las personas de edad es menor que en el adulto, constituyendo el 60% del peso total del organismo. Esta reducción se hace preferentemente sobre el agua intracelular. A partir de los 20 años, el índice metabólico basal decrece en un 2% cada década, llegando a ser a los 90 años un 20% menor que el del adulto. Unido a otros factores descritos, el menor índice basal de los ancianos obliga a aconsejar una disminución en la ingesta para conservar un balance energético ajustado.

En el sistema endocrino debe destacarse la disminución de la hormona del crecimiento y de los niveles plasmáticos de la somatomedina C, además de la elevación de las gonadotropinas y, en algunos ancianos, también de la TSH. Existe una menor producción de T4 y un enlentecimiento en la conversión de tiroxina a T3. El incremento de la PTH pretende asegurar una mejor homeostasis del calcio. En las suprarrenales, disminuye la producción de ACTH, cortisol y andrógenos. Junto al descenso de los estrógenos en la mujer, en el varón hay una disminución de la producción de testosterona. Un hecho endocrinológico de gran valor a esta edad es la menor respuesta insulínica a la sobrecarga de la glucosa.

En el metabolismo de los principios inmediatos ha de destacarse que se conserva el depósito proteico visceral y que existe una tendencia al catabolismo, siempre favorecido por la inmovilidad. En el metabolismo de los hidratos de carbono se produce una reducción de los depósitos de glucógeno muscular, una tendencia a la hiperglucemia por la menor tolerancia a la sobrecarga de glucosa. Así mismo es menor la tolerancia a la lactosa. En el metabolismo lipídico lo más relevante es la acumulación adiposa perivisceral y la mayor influencia de las hormonas sexuales en el colesterol HDL.

SISTEMA INMUNE

Los cambios que el envejecimiento ocasiona en el sistema inmune facilitarán el mayor número de enfermedades infecciosas, autoinmunes y tumorales que aparecen en la edad avanzada. No puede proclamarse que exista una

poco eficiente inmunidad en el anciano, pero sí ciertas variaciones que hacen más frágil la estrategia de las defensas orgánicas. A esta edad hay una mayor predisposición a la aparición de tumores, más alta incidencia de enfermedades autoinmunes, a la vez que aparecen fácilmente gammapatías monoclonales. Es un hecho patente que existe una menor resistencia frente a las infecciones, así como que es menor la capacidad de respuesta frente a antígenos extraños y de regulación celular y humoral. Sin embargo es mayor la reactividad frente a antígenos propios.

Funcionalmente está, en mayor o menor grado, disminuida la actividad de los linfocitos T cooperadores y de los linfocitos T citotóxicos. Además disminuyen las inmunoglobulinas IgM e IgE y aumentan las inmunoglobulinas IgA e IgG.

BIBLIOGRAFIA

1. CRESPO D., 1997. *El envejecimiento: un enfoque multidisciplinario*. Prous Science. Barcelona.
2. CUNY G., 1995. *Précis de Gériatrie*. Elypses, Paris.
3. EVANS J.G., WILLIAMS T.F., 1998. *Oxford textbook of geriatric medicine*. 2nd Ed. Oxford University Press.
4. GARCÍA-ARILLA E., et al., 1996. Modificaciones corporales, estructurales y funcionales asociadas al envejecimiento. *Medicine* 6: 3826-3837.
5. ISAACS B., 1993. *The challenge of Geriatric Medicine*. Oxford University Press.
6. PERLADO F., 1994. *Teoría y práctica de la Geriatria*. Díaz de Santos, Madrid.
7. ROWE J.W., KAHN I.R., 1987. Human Aging: usual and successful. *Science* 237: 143-149.
8. SALGADO A., GUILLÉN F., 1997. *Manual de Geriatria*. 2ª Ed. Masson, Barcelona.

PERFIL BIOQUÍMICO DEL ANCIANO

C. Mugueta y J. I. Monreal

Servicio de Bioquímica

Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra

INTRODUCCIÓN

La composición sanguínea y urinaria en el anciano refleja, como en el adulto, de forma integrada el estado nutricional y la función metabólica y orgánica, si bien en el anciano ambos elementos pueden estar afectados por la propia involución y decaimiento. Junto a esto, la salud es un estado más delicado cuando avanza la edad, lo que se refleja, si no en el gran número de enfermedades propias del anciano, sí en la mayor susceptibilidad para sufrirlas.

Conviene decir desde el principio que no existe un perfil analítico "propio" del anciano. Como ejemplo, cabe citar el estudio realizado sobre una muestra de 55 nonagenarios de Navarra, en los que los parámetros bioquímicos, hematológicos e inmunológicos apenas difieren en función del sexo, dependencia psíquica o física y grado de ésta e institucionalización y son muy similares a los observados en el adulto.

Revisaremos a continuación con cierto detalle el abordaje analítico por órganos y sistemas, destacando aquellos procesos fisiopatológicos de especial significado en el anciano.

BALANCE HIDROELECTROLÍTICO

La edad no modifica prácticamente la concentración sérica de sodio si exceptuamos el pequeño incremento que puede tener lugar en torno a la menopausia. Es más significativa la progresiva elevación de la concentración de potasio que tiene lugar a lo largo de la vida, más paulatina en el varón, más brusca en la mujer en torno a la menopausia, pero que en ambos casos no supera el 5%-6% de incremento. Por el contrario, los aniones, cloruro y bicarbonato, no experimentan cambios dignos de reseñarse.

En el anciano se da con alguna frecuencia un cierto grado de deshidratación por diversas causas: menor ingesta de líquidos, exceso de pérdidas (diu-

resis osmótica, diarreas prolongadas etc.), menor síntesis hipotalámica de hormona antidiurética y menor sensibilidad renal a la hormona (diabetes insípida). En conjunto estos factores llevan a hipernatremia con hiperosmolaridad plasmática.

También se puede producir la situación inversa, hiponatremia en la excesiva retención de líquidos o en el fallo renal con oliguria, que provoca dilución del *pool* plasmático de sodio, aunque el contenido corporal total esté elevado.

DISTRIBUCIÓN DEL AGUA EN LOS ESPACIOS FISIOLÓGICOS

El movimiento de agua entre compartimentos orgánicos se produce según la concentración de solutos en cada uno de ellos, es decir, según su osmolalidad (este efecto se integra en las presiones oncótica y coloidosmótica de las leyes de Starling). Algunos solutos se difunden libremente entre espacios, equilibrando el efecto osmótico. Otros, sin embargo, no se difunden, por lo que extraen agua de otros compartimentos, que aumentan su concentración osmolal. Entre estas moléculas, las más destacadas son las proteínas, cuya concentración en plasma es muy elevada (6-8 g/dl), y mínima en líquido intersticial, por lo que el movimiento de agua desde este espacio al plasma y al espacio intracelular es muy importante. El equilibrio se alcanza gracias a las bombas de membrana que expulsan sodio contra gradiente intercambiándolo con potasio, que luego se difunde al exterior más fácilmente que el sodio en dirección contraria.

La alteración de las presiones hidrostática y coloidosmótica (leyes de Starling) o de las propiedades de las paredes, lleva a la acumulación de líquido en el espacio intersticial, edemas, y en espacios de baja presión hidrostática, como las cavidades pleural y abdominal.

La osmolalidad (Osm/kg disolvente) es una medida de la concentración de solutos, que dadas las bajas concentraciones que se alcanzan en general en el medio interno, se puede sustituir por la osmolaridad (Osm/l). Está estrechamente regulada en un margen de +1% a +2%.

REGULACIÓN DEL CONTENIDO CORPORAL DE AGUA Y SODIO

El equilibrio corporal de iones y agua se concreta en la práctica en el control del ion sodio y del agua. Los pequeños cambios en el volumen plasmático o en el retorno venoso actúan por vía de barorreceptores hipotalámicos en los núcleos supraóptico y paraventricular, sensibles a incrementos en la osmolalidad plasmática, al descenso del volumen circulante y a la angiotensina II.

La estimulación hipotalámica lleva a la activación del centro de la sed y a la liberación de ADH. Por el primer mecanismo, para el que es suficiente la

variación del 1% - 2% en la osmolalidad corporal, aumenta la ingesta de agua. Por el segundo camino disminuye la excreción de agua por vía renal y para su activación bastan cambios del 5% en el líquido extracelular o incrementos del 2% de la osmolalidad plasmática. Otros estímulos para la producción de ADH se denominan como inapropiados e incluyen: dolor, estrés, ejercicio, náuseas, hipoxia, hipoglucemia, sueño, noradrenalina, administración de glucocorticoides, opiáceos, agonistas colinérgicos o aumento de la tasa de estrógenos frente a los andrógenos.

Los grandes cambios de volumen plasmático estimulan el eje renina - angiotensina - aldosterona por vía simpática, descenso de la presión de perfusión renal a nivel aferente o pérdidas excesivas de sodio en el ámbito distal. La aldosterona liberada posibilita la recuperación de Na^+ a nivel distal, por intercambio con potasio, acompañado de agua.

Hay un grupo de factores natriuréticos que actúan en el balance electrolítico y tensión arterial. Se conocen tres: Péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP), de ventrículo cardíaco, y péptido natriurético tipo C (CNP), de endotelio vascular y núcleos cerebrales, con acción paracrina. Los tres son vasodilatadores y los dos primeros son diuréticos e inhibidores de la liberación de renina y aldosterona. ANP y BNP aumentan en hipertensión arterial esencial y secundaria, en especial si se acompañan de hipertrofia ventricular. En el infarto y en el fallo cardíaco aumentan, protegiendo de la vasoconstricción y retención de sodio.

El tejido diana de los procesos reguladores es, en definitiva, la nefrona. Su acción excretora o ahorradora de agua depende de tres estructuras anatómicas: el asa de Henle, segmento diluidor de la orina merced a su impermeabilidad al agua y capacidad de transporte de iones, es la creadora del gradiente de osmolalidad que entre corteza y médula pasa de 100 a más de 1.000 mOsm/kg; los vasos rectos, arteriolas eferentes de nefronas yuxtaglomerulares que penetran perpendicularmente hacia la médula, regulan el gradiente o distribución creciente en concentración de los iones; y el colector, cuya sensibilidad a la ADH permite al organismo controlar en el último tramo la cantidad de agua eliminada.

INDICADORES ANALÍTICOS DEL DESEQUILIBRIO SODIO/AGUA

Osmolalidad plasmática y urinaria.

Aun con el error que aportan los solutos difusibles, este parámetro refleja la concentración de solutos en las muestras biológicas. En la deshidratación, los solutos urinarios quedan hiperconcentrados respecto al plasma, cuya osmolalidad también será elevada.

Volumen urinario.

En términos generales, la hidropenia se acompaña de baja diuresis, al contrario de la excesiva ingesta. El aclaramiento osmolar se calcula con el cociente de Osm urinaria respecto a la plasmática multiplicado por el volumen de orina por minuto. El aclaramiento de agua libre es la diferencia entre el volumen/minuto y el aclaramiento osmolar.

Hematocrito.

Porcentaje de las células en un volumen de sangre. Se eleva sensiblemente en la deshidratación, aunque no es específico.

Ionograma sanguíneo.

Concentración de sodio, potasio y cloruro. No reflejan el contenido orgánico, sino su concentración relativa al agua.

Ionograma urinario.

Los iones urinarios permiten cuantificar las pérdidas. Sus cifras cambian dentro de un abanico amplio, pero el sodio suele ser más elevado que el potasio. En condiciones de hiperaldosteronismo, el potasio supera en concentración al sodio, invirtiendo el cociente habitual.

Urea plasmática.

En los estados de deshidratación, la urea plasmática se eleva más claramente que la creatinina, debido a la reabsorción tubular que sufre siguiendo al agua. La creatinina, por contra, casi no se reabsorbe. Así, en la insuficiencia glomerular se elevan ambas moléculas en sangre. Sin embargo en la deshidratación, lo hace casi exclusivamente la urea.

Otras determinaciones.

Actividad renina plasmática, aldosterona y ADH circulante, además de pruebas de estimulación y/o supresión de estos tres parámetros.

GASES EN SANGRE Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La disminución en la capacidad vital del anciano se expresa en los cambios en la pO_2 y pCO_2 . Mientras la primera disminuye un 5% cada 15 años en toda la vida adulta, la segunda se eleva un 2% cada década desde los 50 años. Este cambio se acompaña de un ligero aumento de bicarbonato que evita el cambio del pH. Con la edad, la superficie de intercambio gaseoso se reduce, al igual que la recuperación elástica del volumen pulmonar, la capacidad de expectorar y, a nivel central, la sensibilidad de los centros regula-

dores a los cambios de pCO₂ y pH. En conjunto, las enfermedades respiratorias de tipo infeccioso (neumonía), circulatorio (tromboembolismo) y funcional (enfermedad obstructiva crónica) tienen una alta incidencia en el anciano.

ESTADO DE OXIGENACIÓN

El estado de oxigenación de un paciente se determina a partir de la gascimetría arterial y de la co-oximetría-espectrofotometría dedicada a la detección de los derivados de la hemoglobina: carboxihemoglobina, metemoglobina y sulfhemoglobina). La oxigenación tisular depende de la pO₂ en el aire inspirado, del intercambio alvéolo-capilar, de la unión de O₂ a hemoglobina y de su transporte y liberación a tejidos, en parte dependiente de la función cardíaca.

Difusión de O₂ a sangre.

El O₂ disponible en aire atmosférico depende de la presión barométrica (760 mm Hg a nivel del mar), y es suma de las presiones parciales de los gases constituyentes más la del agua: O₂ - 21%; CO₂ - 0,03%; N₂ - 78,1%. La humedad del aire es de 47 mm Hg, por lo que:

$$pO_2 \text{ a nivel del mar} = (760 - 47) \times 20,93 = 149 \text{ mm Hg}$$

$$pCO_2 \text{ a nivel del mar} = (760 - 47) \times 0,03 = 0,2 \text{ mm Hg}$$

Aunque O₂ y CO₂ se difunden entre sangre y pulmones, no cambian de forma inversamente proporcional por dos razones. En primer lugar, el CO₂ se difunde mejor que el O₂. Así, en el edema y en la enfermedad intersticial, hay baja pO₂ y no aumenta la pCO₂ necesariamente. En segundo lugar, el O₂ satura normalmente la Hb y en solución se transporta poco O₂. La hiperventilación no puede aumentar el O₂, pero sí disminuir el CO₂.

La velocidad de difusión depende del gradiente de presiones y de la naturaleza del obstáculo entre los dos medios. En el pulmón, la membrana alveolar es un obstáculo considerable dada la poca solubilidad del O₂ en medio acuoso.

La sangre circula por el espacio alveolar rápidamente. Un hematíe atraviesa los capilares pulmonares en 0,75 segundos y en 0,3 si el sujeto está en actividad y no en reposo. No llega, por tanto, a haber equilibrio entre la pO₂ alveolar y la sanguínea, alcanzando la diferencia 1 mm Hg en la sangre capilar pulmonar y 5-10 en las arterias sistémicas.

Transporte de O₂

En condiciones normales, más del 95% de la hemoglobina se ocupa, de modo que si se supera el 100%, aumenta el O₂ disuelto y, con él, su toxicidad. Son parámetros relativos al transporte de oxígeno:

- Saturación de O₂ (sO_2) = $cO_2Hb \times 100 / (cO_2Hb + cHHb)$
- Fracción de oxiHb (O₂Hb) = $cO_2Hb / (cO_2Hb + cHHb + disHb)$
- Capacidad de O₂ de la Hb = Cantidad máxima de O₂ que puede transportar la Hb en un volumen de sangre. Son 20,8 ml O₂ / 100 ml sangre (con 15 g Hb).
- Contenido de O₂ (ctO_2) = O₂Hb + O₂ disuelto = $O_2Hb \times Hb + pO_2 \times \alpha$. Este apartado es importante sólo en anemias o condiciones hiperbáricas (pacientes sometidos a oxigenoterapia). Supone 0,00314 ml O₂ / mm Hg. El 97% de la Hb está normalmente saturada de oxígeno: $0,3 + (20,8 \times 0,97) = 20,5$ ml / 100 ml de sangre.
- La cooximetría permite cuantificar espectrofotométricamente los distintos tipos de Hb presentes en la sangre (O₂Hb, HHb, carboxiHb, metHb).
- Disociación O₂-Hb. P₅₀ es la pO₂ a la que la sO₂ es del 50%. Es de 27 mm Hg a pH=7,40.
- Parámetros calculados:
 - CO₃H: se calcula a partir de la ecuación de Henderson Hasselbach
 - CO₃H₂: se obtiene de 0,031 (coeficiente de solubilidad) \times pCO₂.
 - CO₂ total = CO₃H⁻ + CO₃H₂ + complejos carbamino con la Hb.
 - Bicarbonato estándar: Es la concentración del bicarbonato a 37°C, pCO₂ de 40 mm Hg y pO₂ de 100 mm Hg, con lo que elimina la influencia del componente respiratorio.
 - Exceso de base: (+) ácido o (-) base requeridos para volver el pH a 7,4 a pCO₂ = 40 mm Hg y temperatura de 37°C. Es (+) en alcalosis metabólica y (-) en acidosis metabólica. Es una estimación de la cantidad de CO₃H⁻ o de ClNH₄ a administrar para recuperar el pH.

EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La formación de ácidos derivada del metabolismo se controla fisiológicamente para que no modifique el pH del medio interno por la acción de los tampones fisiológicos (bicarbonato, fosfato, proteínas), la inmediata respuesta respiratoria y la más ajustada respuesta renal. El tampón bicarbonato/ácido carbónico es el sistema tampón más importante del organismo y su efectividad deriva de que el anhídrido carbónico producido puede eliminarse por la respiración y el bicarbonato puede reabsorberse en grado variable en el túbulo renal. Esto multiplica por 20-25 veces la capacidad de este sistema

respecto a lo que se podría observar en un sistema cerrado. El tampón fosfato adquiere importancia en orina y, en plasma y hematíes, son las proteínas, a través de los restos histidina, los que mejor colaboran con el tampón bicarbonato en el mantenimiento del pH.

El aparato respiratorio permite la retención de anhídrido carbónico en la alcalosis metabólica y eliminarlo en la acidosis metabólica, lo que da una mayor amplitud al control del pH tal y como se expresa en la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK' + \log \frac{CO_3H^-}{CO_2}$$

La contribución renal se desarrolla por el intercambio sodio/protón, la excreción de iones amonio por desaminación de glutamina, la excreción de fosfato que constituye la acidez titulable de la orina y la recuperación del bicarbonato filtrado con la participación de la anhidrasa carbónica.

El estudio analítico del equilibrio ácido-base se realiza principalmente con tres parámetros: pH, presión parcial de CO₂ (pCO₂) y concentración plasmática de bicarbonato. En el anciano se pueden presentar de forma subaguda cambios metabólicos que el organismo compensa adecuadamente.

ERITROPATOLOGÍA

En los estudios nutricionales realizados en población anciana es frecuente encontrar referencias sobre el significativo porcentaje de personas mayores que tienen un consumo inadecuado de vitaminas y oligoelementos. Entre las primeras, figuran la B₁₂ y los folatos. Entre los elementos traza se encuentra el hierro. Por otra parte, las células parietales gástricas reducen con la edad su producción de ácido, mientras la porción más superficial de la mucosa gástrica cambia sus propiedades, pudiendo provocar una reducción de la absorción de nutrientes. Los cuadros más frecuentes de anemia en el anciano se deben a déficit de hierro y a malabsorción de vitamina B₁₂, aunque, en ocasiones, las pérdidas crónicas lleguen a dar manifestaciones clínicas.

HEMOGRAMA

El hemograma valora la composición celular de la sangre. Da información de las tres series: blanca, plaquetar y roja.

De la **serie blanca**, el recuento celular indica el número de leucocitos y opcionalmente la fórmula leucocitaria:

polimorfonucleares (PMN) - eosinófilos - basófilos - monocitos - linfocitos

En problemas infecciosos se produce la llamada *desviación izquierda*, con predominio de PMN y descenso de los otros cuatro tipos celulares. En la recuperación aumentan claramente los linfocitos, con menor incremento porcentual de monocitos y eosinófilos.

La **serie plaquetar** se mide en el hemograma por el número de plaquetas y por su volumen.

La **serie roja**, centrada en los hematíes, engloba los siguientes parámetros:

- Recuento de hematíes: $\times 10^{12} / l$
- Hemoglobina: g / dl
- Hematocrito: % de células / volumen de sangre
- Volumen corpuscular medio (VCM, en μm^3) = $Hto \times 10 / \text{hematíes}$
- Hb corpuscular media (HCM, en pg) = $\text{Hemoglobina} \times 10 / \text{hematíes}$
- Concentración de Hb corpuscular media:
(CHCM, en g / dl) = $HCM \times 100 / VCM$

ANEMIAS

La concentración de hemoglobina y/o el recuento eritrocitario están por debajo del límite inferior de los valores de referencia para una determinada población. Puede ser por baja producción, producción alterada o aumento en la eliminación.

Anemia ferropénica.

Se caracteriza por ser microcítica e hipocrómica. Las principales causas del déficit de hierro son pérdida de sangre, ingesta insuficiente, malabsorción y aumento de los requerimientos. Los parámetros de estudio analítico del metabolismo del hierro incluyen su concentración plasmática (sumamente variable y sometida a ritmo circadiano), la concentración de su proteína transportadora, transferrina, o de su competencia funcional (capacidad de fijación de hierro) y la valoración de los depósitos tisulares de hierro a través de la ferritina sanguínea.

Anemias megaloblásticas.

Son macrocíticas, cursan con pancitopenia y hemoglobina baja; se producen por la síntesis insuficiente de DNA en el proceso de división celular debido a déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico; el déficit de Vit B₁₂ puede ser por ingesta insuficiente, por la falta del factor intrínseco necesario para su absorción debido a la alteración de la mucosa gástrica o gastrectomía (anemia perniciosa), malabsorción, falta de disponibilidad por competencia con un

parásito (*Diphyllobothrium latum*). El déficit de ácido fólico puede ser por ingesta insuficiente, malabsorción o aumento de la demanda.

Anemias de origen medular (aplásicas).

Se caracterizan por pancitopenia. Se deben a la sustitución de sus células por otras malignas o no funcionantes, al daño celular provocado por drogas y radiaciones, a la falta de respuesta ante una excesiva demanda en la producción de eritrocitos o idiopática.

Anemias secundarias a otros procesos.

Infecciones crónicas, procesos inflamatorios, malignos, insuficiencia renal (déficit de eritropoyetina) y hepática, alteraciones endocrinas etc. La anemia se produce por retención del hierro en las células del sistema retículo endotelial, disminución en la producción o en la vida media de los hematíes. Los eritrocitos suelen ser microcíticos, normocrómicos/ hipocrómicos y se detectan niveles bajos de hierro en sangre. Cuando se originan en la salida precoz desde la médula a la sangre (hipotiroidismo, alcohol, etc.), se produce macrocitosis (alto VCM) sin megaloblastosis (médula).

Anemias por pérdida de sangre.

Anemia posthemorrágica aguda: hipovolemia, caída del recuento plaquetar, moderada leucocitosis de neutrófilos con desviación izquierda; la Hb y el Hto no disminuyen de inmediato, no siendo significativa hasta 2-3 días después; normocítica y normocrómica, con reticulocitosis en 10 días. **Anemia posthemorrágica crónica:** reticulocitos normal o ligeramente aumentados, no es significativa hasta después de agotar la reserva de hierro; inicialmente normocítica y normocrómica, a la larga microcítica por déficit de hierro.

Anemias por destrucción de hematíes (hemolíticas).

La vida media de los eritrocitos disminuye. Pueden ser agudas o crónicas. La oxiHB liberada se recupera por unión a la haptoglobina, proteína circulante que se consume; según el grado de hemólisis puede aumentar la bilirrubina en sangre.

METABOLISMO HIDROCARBONADO

La progresiva atrofia del páncreas en el anciano lleva al depósito de amiloide y lipofuscina en la glándula. Simultáneamente, es mayor la proporción de tejido adiposo respecto al total del peso corporal, lo que produce resistencia a insulina de la misma forma que lo hace la menor actividad física.

A nivel central, la liberación de insulina en respuesta a la hiperglucemia puede estar reducida en algunos casos, segregándose del páncreas más proinsulina, molécula prácticamente inactiva. Ambos procesos, en tejidos diana y en el órgano productor, junto con otros mecanismos que desconocemos, crean un estado de intolerancia a glucosa que frecuentemente llega a diabetes mellitus.

La glucemia basal superior a 140 mg/dl es compatible con la existencia de diabetes. En la sobrecarga de glucosa, realizada con 75 gramos, ingeridos con 400 ml de agua en 5 - 10 minutos, la glucemia a las dos horas por encima de 200 mg/dl y otro punto por encima de 200 es el resultado que cabe esperar en el diabético. Sin embargo, glucemia a las dos horas entre 140 y 200 mg/dl con otro punto de la curva por encima de 200 constituye un estado de intolerancia a glucosa. La positividad de la glucosuria indica que se ha rebasado en plasma la cifra de 160-170 mg/dl, umbral renal de la glucosa.

El análisis de la insulina, o de péptido C si el paciente ha recibido insulina, permite conocer la capacidad pancreática de síntesis.

En el seguimiento evolutivo del diabético el análisis más adecuado es el de proteínas glicosiladas, particularmente la hemoglobina A1c. Estas proteínas se unen a monosacáridos en reacciones no enzimáticas, que llevan a la formación de cetoaminas y moléculas derivadas que alteran la función y permanecen en tanto en cuanto transcurre la vida media de la proteína. Así, la hemoglobina glicosilada refleja la glucemia de forma integrada de los tres o cuatro meses previos, vida media de esta proteína.

Entre las complicaciones agudas del anciano diabético, no es la cetoacidosis el cuadro más característico con su acidosis y cetonemia propias, sino el estado hiperglucémico en el que predomina la alta osmolalidad por la glucosa y deshidratación. Entre las alteraciones crónicas, la microangiopatía tanto retiniana como renal lleva a la degeneración de pequeños vasos. Analíticamente sólo se puede valorar la segunda con el estudio del aclaramiento renal que se reduce hasta llevar al paciente a la insuficiencia renal crónica. Más sensible es la valoración de la microalbuminuria en el estudio del deterioro de la función renal, que se puede adelantar muchos meses a las manifestaciones clínicas. Otras alteraciones en el anciano diabético, como la neuropatía, no tienen un abordaje analítico apropiado que permita valorar su aparición y desarrollo.

METABOLISMO LIPÍDICO

La aterosclerosis presenta una incidencia creciente en relación con la edad, lo que hace de ésta un factor predisponente. Con el paso de los años, el colesterol y triglicéridos alcanzan concentraciones crecientes en sangre, que

se concretan en la mayor masa circulante de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL), estas últimas constituidas en casi un 50% por colesterol. Las LDL, que fácilmente se incorporan a zonas de endotelio lesionado y contribuyen a formar las placas de ateroma, ven contrarrestada esa acción por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que retiran colesterol de los tejidos y de otras lipoproteínas, lo esterifican por acción de la lecitina-colesterol acil transferasa y lo canalizan hacia el hígado. La dieta, la saturación del receptor celular de LDL y la modificación farmacológica de actividades enzimáticas son algunos de los factores que pueden contribuir a mantener en circulación cantidades importantes de colesterol y triglicéridos.

En el estudio de la enfermedad ateromatosa, junto a estos factores de origen lipídico, se debe abordar el análisis del componente inflamatorio que acompaña a esta lesión a través de la proteína C reactiva y del fibrinógeno, como principales reactantes. Ocasionalmente puede ser conveniente el estudio de la homocisteína y de la lipoproteína (a).

METABOLISMO PROTEICO

La albúmina en edades avanzadas disminuye su concentración plasmática, debido a su menor síntesis o mayor catabolismo, a un ritmo de 85 mg/dl por año. Esto trae consigo un descenso de la presión coloidsmótica del plasma y una mayor facilidad para el desarrollo de edemas. Contrariamente, el fibrinógeno experimenta una elevación significativa con la edad, en tanto que sobre las globulinas hay grandes controversias sobre cambios de escasa significación cuantitativa. En conjunto, estos cambios repercuten en la velocidad de sedimentación que puede alcanzar valores de 20 y 30 mm en la primera hora (hombres y mujeres, respectivamente), según resultados obtenidos en muestras de cientos de sujetos sin enfermedad conocida. Sin embargo, hay controversia por la existencia de patología silente en el anciano y por los factores que contribuyen a los hallazgos reseñados, como la hiperlipemia, el cambio de proporción albúmina:fibrinógeno, el aumento de osmolaridad, que, en conjunto, hacen de la velocidad de sedimentación una prueba plenamente inespecífica.

ESTUDIO ANALÍTICO DEL HÍGADO Y VÍAS BILIARES

Con la edad, el hígado, como el resto del organismo, sufre una reducción en su peso absoluto. Sin embargo, los hepatocitos no sufren modificación en su tamaño, por lo que la disminución de masa se debe al descenso del número de células. Funcionalmente el hígado se mantiene plenamente activo en sus facetas de síntesis, detoxificación y excreción, de modo que siguen siendo válidos los mismos tests analíticos aplicados al no anciano con posible en-

fermedad hepática (tabla 2.1). Junto a éstas, se aplican otras pruebas con fines más específicos, como puede ser la α -fetoproteína como marcador tumoral del hepatocarcinoma o los marcadores virales y anticuerpos específicos en hepatitis A, B y C.

La ictericia en el anciano se presenta sin connotaciones especiales respecto a otras edades. La hemólisis brusca, debida a un cuadro tóxico, por ejemplo, permite el catabolismo del grupo hemo en diversos tejidos y la puesta en circulación de bilirrubina, que se une a albúmina para el transporte. Este tipo de ictericia prehepática se debe preferentemente a bilirrubina indirecta o no conjugada. Frente a ella, las ictericias hepática y posthepática se caracterizan por la elevación de la bilirrubina directa, lo que indica la capacidad hepática para extraer la bilirrubina de la circulación, unirla a ligandina, proteína citosólica de transporte, y glucuronizarla en el sistema microsomal, aunque sin posibilidad de verterla y eliminarla por la vía biliar. El carcinoma de páncreas, los cálculos y la cirrosis biliar primaria son algunas de las causas que pueden llevar a este tipo de ictericia.

Tabla 2.1. Estudio analítico de la función hepática.

Función	Parámetros analíticos
Función excretora	Bilirrubina, Ácidos biliares, Colorantes exógenos (bromosulfaleína, verde indocianina, rosa bengala)
Función metabólica	Galactosa Colesterol, Triglicéridos Albúmina, Tiempo de protrombina, Prealbúmina, Proteína transportadora de retinol, Transferrina, Urea
Integridad celular	Transaminasas (GOT/AST, GPT/ALT), Lactato deshidrogenasa (LDH) Fosfatasa alcalina (Falc), γ -Glutamyltranspeptidasa (γ -GT), 5'-Nucleotidasa (5'-Nu)
Detoxificación	Amoniaco

Los cálculos biliares inciden en la población anciana con una frecuencia muy superior a la de los adultos. Las causas pueden ser múltiples y, entre ellas, la necesidad de una adecuada excreción de ácidos biliares para mantener en solución el colesterol que, de lo contrario, puede precipitar formando cristales. En esta ictericia de tipo obstructivo, además de los análisis propios de colestasis ya señalados, es interesante la observación de heces y orina. Las primeras, acólicas, reflejan la reducida excreción de pigmentos a la luz intestinal con la consiguiente maldigestión y malabsorción de grasas. Por otra parte, el exceso de bilirrubina directa circulante se eliminará por vía

urinaria y dará a la orina un color característico. Otra nota a señalar de la orina es la ausencia de urobilina, procedente de la transformación intestinal de la bilirrubina.

El anciano, frecuentemente sometido a múltiples tratamientos es susceptible de sufrir hepatotoxicidad por medicamentos o por otros productos. La acción de estas moléculas lleva a la necrosis hepática que se refleja en la liberación de enzimas citosólicos y mitocondriales, como transaminasas y lactato deshidrogenasa. Algunos tóxicos como el alcohol, no llegan a producir necrosis importante, pero sí actúan sobre el metabolismo celular, lo que típicamente se traduce en la acumulación intracelular de lípidos, de procedencia intestinal, como quilomicrones, y de síntesis hepática que no se llegan a poner en circulación, como lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL.

La insuficiencia cardíaca puede repercutir en el hígado al dificultar el vaciado sanguíneo a la cava. Este daño contribuye a elevar las transaminasas séricas ligeramente y, sobre todo, la gamma-glutamil transpeptidasa.

ESTUDIO ANALÍTICO DEL PÁNCREAS Y SISTEMA GASTROINTESTINAL

La actividad pancreática no sufre cambios de interés en el proceso de envejecimiento. La exploración analítica de la glándula se realiza con las determinaciones de amilasa y lipasa. La primera, por su bajo peso molecular, se elimina por orina. En la pancreatitis aguda la amilasa sérica se eleva en pico, de modo que puede haberse normalizado en el momento del análisis. En la muestra de orina la amilasa da un resultado acumulado de todo lo producido y puede ser un mejor exponente de la patología que el análisis en plasma.

La pérdida de mucosa gástrica impide la síntesis de una proteína, factor intrínseco, que unida a la vitamina B₁₂ es esencial para su absorción intestinal. La vitamina B₁₂ y el ácido fólico son esenciales en la síntesis de ácidos nucleicos y por tanto en la actividad de la médula ósea para formar los hematíes. Esto explica que la anemia perniciosa debida a atrofia gástrica sea del tipo megaloblástica, ya que no se limita la síntesis de proteínas pero sí la división celular. El test de *Schilling*, administrando vitamina B₁₂ marcada con ¹²⁵I, permite conocer la capacidad absorbente y su dependencia del factor.

En cuanto a los desórdenes intestinales, las afecciones pueden incidir sobre la digestión y sobre la absorción. En lo referente a la digestión son claves los enzimas pancreáticos para hidrolizar hidratos de carbono, proteínas y grasas, siendo necesaria la participación de los ácidos biliares y la motilidad intestinal para formar una emulsión donde sea activa la lipasa.

El intestino contribuye a la digestión con algunas actividades enzimáticas presentes en la mucosa. Concretamente, las actividades disacaridasas, en particular la lactasa, se encuentran frecuentemente reducidas en edades avanzadas por lo que no se toleran los alimentos lácteos, que desencadenan cuadros diarreicos. En la duda, la administración de una sobrecarga de lactosa y el análisis dinámico de glucosa sanguínea, o bien la valoración de hidrógeno de origen bacteriano en el aire espirado después de ingerir lactosa, permiten diferenciar si se trata de un déficit enzimático.

También la absorción de hidratos de carbono está reducida en el anciano, como se comprueba con el test de sobrecarga con 25 gramos de D-xilosa que, en condiciones normales, debe llevar a la eliminación urinaria en cinco horas del 20-25% de la pentosa administrada.

Tabla 2.2. Estudio analítico de las funciones gastrointestinal y pancreática.

Sistema	Función	Pruebas analíticas
Sistema gastroin-Integridad testinal		Gastrina
		Test de Schilling
		Hemorragias ocultas en heces
		Test de aliento con ^{13}C -urea para detección de <i>H. pylori</i>
	Digestión	Sobrecarga de lactosa
		Balance de grasas en heces
		Observación microscópica de las heces
	Absorción	D-xilosa
		Balance de grasas en heces
		Carotenos
	Pruebas especiales	Test de aliento de vaciamiento gástrico con ^{13}C -octanoico
Páncreas	Integridad	Amilasa
		Lipasa
	Función exocrina	Test de secretina
		Test de PABA
		Test de aliento con ^{13}C -trioleína
	Pruebas especiales	Iontoforesis pilocarpínica

Por otra parte, la absorción de grasas en el anciano es menor que en el joven. Como prueba analítica para valorar de forma conjunta la digestión y

la absorción, se cuantifican las grasas en heces de tres días durante los cuales se mantiene una dieta de alto contenido lipídico (80-100 g/día).

Por último, la patología neoplásica de páncreas e intestino grueso se puede seguir analíticamente con marcadores de especificidad relativamente elevada, como son el antígeno carbohidratado CA 19.9 para el páncreas y el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidratado CA 19.5 en intestino.

ESTUDIO RENAL

PATOLOGÍA RENAL EN EL ANCIANO

La edad avanzada acumula en el anciano una serie de pequeños defectos involutivos que, en conjunto, modifican la actividad renal en sus diversas funciones. El flujo renal disminuye debido a la esclerotización de las paredes de los pequeños vasos hasta ocluirlos. Algunos glomérulos se colapsan y hialinizan particularmente en el área yuxtamedular, dando lugar a cortocircuitos entre arteriolas aferente y eferente que restan eficacia a la actividad renal.

En el glomérulo renal, junto a los cambios vasculares citados, se produce un engrosamiento y pérdida progresiva de función en la membrana basal. Se reduce el número de glomérulos y, en cada uno, disminuye la capilarización del pelotón vascular y, por tanto, la superficie de filtración. También los túbulos sufren cambios asociados a la edad, lo que se traduce en pérdida de capacidad de concentración y dilución de la orina y menor excreción de iones amonio.

Si a estos hechos, propios de la senectud, se les suman los cambios producidos por hipertensión, arteriosclerosis, pielonefritis o diabetes, el riñón pasa a ser uno de los órganos diana de cambios patológicos en el anciano.

El síndrome nefrótico, caracterizado por proteinuria superior a 3,5 g/día, hipoalbuminemia con edemas e hiperlipoproteinemia, no es particularmente frecuente en el anciano. El fallo o insuficiencia renal aguda y crónica, en especial la primera, son más propias de la senectud. La retención de sales, agua y compuestos nitrogenados lleva al desarrollo de edemas, acidosis y uremia. La causa del fallo renal agudo estriba en circunstancias prerrenales (pérdida cuantiosa de líquidos por diarreas, vómitos, etc.), renales (infección, tóxicos) o postrenales (problema obstructivo). La oliguria marcada se acompaña de necrosis tubular con proteinuria, cilindros granulosos, hematíes, células tubulares, etc. en orina.

A la insuficiencia renal crónica en el anciano se llega por la acción de hipertensión, diabetes, etc. sobre un órgano en el que la esclerosis reduce de

por sí la población nefronal. Esta situación lleva a la retención de agua, sodio y potasio, acidosis, alteración del metabolismo óseo, hipertensión y anemia. Si nos encontramos ante este cuadro será obligada la valoración de cada uno de estos aspectos derivados de la pérdida de parénquima y función renal.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

La función glomerular se valora por el aclaramiento de una sustancia, es decir, la cantidad de sangre que queda depurada de esa sustancia por unidad de tiempo. Se calcula:

$$Cl(ml / min) = \frac{\text{Concentración urinaria} \times V \text{ orina } (ml / min)}{\text{Concentración plasmática}}$$

El ácido p-aminohipúrico es un compuesto que se elimina totalmente por glomérulo y túbulo renal, permitiendo valorar el flujo sanguíneo renal. El aclaramiento valora exclusivamente la función glomerular cuando la sustancia filtra libremente en glomérulo y no es reabsorbida a nivel tubular. Se han utilizado sustancias como la inulina, el ^{125}I -iothalamato y el ^{99}Tc -dietilentriaminopentaacético, pero no son productos del metabolismo humano por lo que deben ser administrados de forma exógena. En lugar de estos compuestos se emplea la creatinina, sustancia procedente del metabolismo muscular y que solo se elimina vía renal por filtración glomerular, aunque en parte puede secretarse por túbulo. Su nivel sanguíneo solo depende de la masa muscular y del sexo. Su aclaramiento es de 80–120 ml/min. También puede utilizarse la determinación de cistatina C, proteína de bajo peso molecular producida a velocidad constante por todas las células nucleadas del organismo, que filtra libremente en el glomérulo renal y se cataboliza en el túbulo; tiene la ventaja, respecto a la creatinina, de que su nivel en sangre es independiente de la masa muscular y del sexo, pero su determinación es compleja y su uso está todavía sometido a discusión.

El aclaramiento de creatinina se puede calcular introduciendo en la fórmula la edad del paciente:

$$\frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg})}{72 \times (\text{Cr en s})(\text{mg / dl})}$$

La urea se elimina en un 90% a través del riñón, se filtra en el glomérulo pero se reabsorbe entre un 40-70% a nivel tubular. Es un producto del metabolismo proteico así que su nivel plasmático se ve influenciado por la dieta.

A nivel tubular la urea acompaña al agua, por lo que en casos de deshidratación se retiene urea y en casos de diuresis elevada se elimina en mayor proporción. Por todo ello, su aclaramiento no es útil para valorar la función glomerular, más bien es un indicador de función renal global aunque afectado por el funcionamiento hepático y por estados catabólicos.

Cuando se produce una alteración en la estructura funcional glomerular aparece proteinuria, cuya cantidad y composición se debe valorar. La estructura de filtración consta de endotelio vascular, membrana basal y podocitos de células epiteliales. La membrana basal está constituida por proteínas y proteoglicanos y se caracteriza por la gran cantidad de cargas negativas que presenta. Actúa como un filtro que permite el paso de moléculas menores de 2 nm o de 40.000 dalton. La albúmina, con un peso de 69.000 dalton y 200 cargas negativas es un buen indicador de daño temprano en la estructura y del grado del daño de la filtración. Es una proteinuria no selectiva, pues pasan a orina proteínas de alto y bajo peso molecular.

En el estudio de la función tubular se valora la capacidad renal para regular los líquidos corporales y mantener el equilibrio ácido-base, así como la integridad del epitelio. Para seguir la concentración/dilución de la orina se determina la densidad y la osmolalidad, que evolucionan de forma paralela excepto en casos de proteinuria, glucosuria o presencia de contraste. Para el estudio del equilibrio ácido-base se analiza la acidez titulable y la excreción del ión amonio.

Para valorar el daño tubular se determina la β 2-microglobulina y la N-Ac- β -Glucosaminidasa (NAG), marcadores de células tubulares que permiten diferenciar un fallo funcional (β 2-microglobulina elevada en orina) de un daño estructural (NAG elevado en orina). Además de estas dos proteínas, otras de pequeño tamaño aparecen normalmente en orina: amilasa, lisozima, ribonucleasa, LH, insulina, cadenas κ y λ . Estas proteínas filtran libremente en glomérulo y la mayor parte se recuperan a nivel tubular por un proceso de endocitosis. Cuando existe daño funcional tubular no pueden ser recaptadas y aparecen elevadas en orina, tratándose en este caso de una proteinuria selectiva.

El análisis de anormales y sedimento es uno de los más inespecíficos y sensibles para detectar cualquier tipo de alteración renal, además de aportar información de posibles alteraciones de tracto urinario y sistémicas. Introduciendo una tira reactiva en orina de una micción recién emitida puede determinarse la densidad y el pH además de detectarse de forma semicuantitativa la presencia de componentes anormales: proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, urobilina, hemáties, leucocitos y nitritos. Tras centrifugar la orina durante 10' a 2.000-3.000 rpm, se observa al microscopio el sedimento obtenido, pudiendo visualizarse células, cristales, cilindros, bacterias, hongos y determinados parásitos.

Además de las funciones renales de excreción y mantenimiento de la homeostasis, el riñón funciona como glándula endocrina. Produce la forma activa de la vitamina D mediante hidroxilación en posición 1 del 25-OH-colecalciferol sintetizado en hígado. También sintetiza eritropoyetina, hormona responsable del estímulo más importante de la eritropoyesis en la médula ósea. La renina también se sintetiza a nivel renal por estímulo simpático, por menor presión en la aferente o menor contenido de sodio en la arteriola eferente, así como por mayor contenido de sodio en el TCD. Además se sintetizan gran cantidad de prostaglandinas que regulan el flujo sanguíneo localmente.

Tabla 2.3. Estudio analítico de la función renal

Función	Pruebas analíticas
Función glomerular	Aclaramiento de Creatinina e Inulina, Cistatina C Proteínas totales en orina, Albuminuria
Función tubular	Densidad y Osmolalidad de la orina Acidez titulable y excreción de Ión amonio β_2 -Microglobulina y N-Acetil- β -Glucosaminidasa (NAG)
Función renal global	Anormales y Sedimento, Urea
Función endocrina	1,25-Dihidroxicolecalciferol, Eritropoyetina, Renina y Prostaglandinas

HEMOSTASIA

Los anticoagulantes orales son una de las modalidades terapéuticas a largo plazo más ampliamente utilizadas en la enfermedad cardiovascular, en particular si el paciente ha sufrido accidentes tromboembólicos. Los derivados de cumarina impiden la formación del producto activo de la vitamina K, necesario para dar la estructura definitiva a los factores II, VII, IX y X de la coagulación.

La eficacia de la terapia anticoagulante oral se sigue analíticamente midiendo el tiempo de protrombina o tiempo de Quick, tiempo necesario para formar el coágulo *in vitro* por vía extrínseca, es decir, a partir del plasma citratado con tromboplastina y calcio. El resultado se puede expresar en segundos junto al tiempo de un plasma control o porcentualmente al interpolar el resultado alcanzado en el paciente en una curva obtenida por dilución del plasma control y valoración del tiempo de protrombina en cada pun-

to. Se considera como rango terapéutico óptimo un tiempo de protrombina del 20-35%.

Dado que las tromboplastinas de distinta procedencia tienen distinta actividad, se hizo necesario estandarizar la determinación del tiempo de protrombina. La recomendación de la OMS apunta a la utilización del *International Normalized Ratio* (INR) en los pacientes sometidos a anticoagulación oral. Se obtiene de la fórmula PTR^{ISI} , donde PTR es el cociente del tiempo del paciente respecto al control e ISI es el *International Sensitivity Index* o sensibilidad relativa de la tromboplastina utilizada respecto al estándar internacional.

ESTUDIO ANALÍTICO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

El metabolismo de los tejidos cartilaginoso y óseo dependiente de diversas hormonas puede seguirse analíticamente tanto en su actividad anabólica como catabólica. La fosfatasa alcalina ósea es el enzima que refleja la actividad osteoblástica, al igual que lo es la osteocalcina, proteína sintetizada por este tipo celular y caracterizada por sus grupos T-carboxiglutámico susceptibles de fijar calcio. La hidroxiprolina es un aminoácido que se puede considerar presente en exclusiva en la molécula de colágeno, en la que supone el 13% de los aminoácidos, por lo que su presencia en orina es proporcional al catabolismo de la matriz orgánica ósea. Por último, la fosfatasa ácida tartrato-resistente es un isoenzima sintetizado en osteoclastos y cuya actividad plasmática guarda relación con el proceso de resorción ósea. Estos parámetros, junto con el calcio y fosfato en sangre y orina son los parámetros bioquímicos de que disponemos en el estudio del metabolismo óseo.

En el proceso de envejecimiento se produce, en ausencia de patología, un aumento del recambio en el hueso, que tiene su traducción bioquímica en la sangre en la elevación de la fosfatasa alcalina o de la osteocalcina, y, en orina, en la mayor eliminación de hidroxiprolina. La menopausia es un proceso aditivo respecto al anterior que lleva a duplicar el metabolismo basal óseo. En este momento son la osteocalcina y la hidroxiprolina los parámetros bioquímicos que mejor reflejan los procesos contrapuestos que tienen lugar simultáneamente. El desequilibrio de fuerzas, generalmente en detrimento de la síntesis de mineral, da lugar a alteraciones fisiopatológicas.

La osteoporosis es la alteración metabólica ósea más común en el anciano. Su incidencia es creciente en mujeres a partir de la menopausia y, con mucha menor frecuencia, en varones en la tercera edad. Los huesos sufren un proceso de reabsorción que reduce la cantidad de tejido, aunque cualitativamente éste sea normal. El origen de esta alteración puede ser múltiple, desde la carencia de calcio o el déficit de estrógenos gonadales en la mujer postmenopáusica, hasta el exceso de otras hormonas, como glucocorticoides o

tiroxina. Su evolución y respuesta terapéutica se puede seguir con el análisis urinario de *piridinolinas*, productos excretados de la degradación del colágeno, o con el *telopéptido C* o N-terminal del colágeno I (ICTP, NCTP).

En el control hormonal del metabolismo del calcio intervienen principalmente la calcitonina, hormona paratiroidea y vitamina D cuyas acciones se resumen en la tabla 2.4. La vitamina D activa deriva del colesterol por acción seriada de la luz y temperatura en la piel para formar colecalciferol, hidroxilación hepática a 25-hidroxicolecalciferol y posterior hidroxilación a 1,25-dihidroxicolecalciferol en riñón. La calcitonina se sintetiza en tiroides como molécula activa. La parathormona se segrega de las paratiroides como molécula de 84 aminoácidos, se metaboliza en hígado y riñón tras una vida media de 15-30 minutos, dando péptidos entre los que el de 34 aminoácidos del extremo amino es plenamente activo, al igual que la PTH intacta.

Tabla 2.4. Control hormonal del metabolismo fosfocálcico

Hormona	Estímulo fisiológico	Acciones
Calcitonina	Hipercalcemia	Disminuye la resorción ósea de calcio y fosfato Disminuye el calcio plasmático Disminuye a dosis farmacológicas la reabsorción tubular renal de calcio, fosfato, sodio, potasio y magnesio
PTH	Hipocalcemia	Con Vitamina D activa los osteoclastos Aumenta la reabsorción distal renal de calcio Inhibe la reabsorción proximal de fosfato, bicarbonato, sodio, potasio, agua y aminoácidos Aumenta la hidroxilación renal de Vitamina D En plasma aumenta el calcio y disminuye el fosfato En orina disminuye el calcio y aumenta el fosfato (*)
Vitamina D	Hipocalcemia	Aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato Activa los osteoclastos Aumenta la reabsorción renal distal de calcio En plasma aumenta calcio y fosfato En orina disminuye el calcio (*)

(*) PTH y Vitamina D pueden hacer que aumente el calcio urinario si el exceso de calcio movilizado de hueso supera la capacidad reabsortiva renal.

El calcio y fosfato plasmáticos y urinarios junto con estas hormonas son los parámetros analíticos habituales en el estudio de la osteoporosis. A ellos

habrá que añadir en cada caso otros que puedan presentar interés según el origen de la patología.

Otra alteración metabólica ósea más frecuente en el anciano que en el adulto de media edad es la enfermedad de Paget, caracterizada por el acelerado recambio de mineral óseo que lleva a mantener simultáneamente una gran actividad osteoclástica y osteoblástica. En este cuadro se pueden registrar en plasma importantes valores de fosfatasa alcalina, debido, una vez separada electroforéticamente, a la isoenzima ósea, reflejo de la síntesis de mineral que está teniendo lugar.

A nivel articular, la osteoartritis es el proceso más frecuente entre las afecciones que sufre el anciano. El adelgazamiento del cartílago articular y remodelación del hueso contiguo no tienen traducción analítica específica en sangre y tampoco en líquido sinovial. No sucede lo mismo en la artritis reumatoide, en la que la inflamación sinovial repercute en el cartílago y en el hueso próximo. En esta patología, cuatro de cada cinco pacientes presentan IgM anti-IgG en suero, factor reumatoide que eleva la velocidad de sedimentación eritrocitaria. Simultáneamente, dentro de la reacción inflamatoria, la proteína C reactiva se eleva, aunque, obviamente, como respuesta inespecífica.

ESTUDIO ANALÍTICO DE LA PRÓSTATA

Con la edad se producen en la glándula prostática cambios histológicos que afectan al músculo liso, sustituido por tejido fibroso y, sobre todo, al tejido glandular. Este, con frecuencia, lejos de atrofiarse, se hipertrofia irregularmente para formar nódulos que comprometen el flujo uretral, lo que lleva a retención urinaria e infecciones. El estudio analítico de la patología prostática se realiza típicamente con el sedimento urinario en la búsqueda de hematíes y leucocitos, cultivo y análisis sanguíneo de fosfatasa ácida prostática, isoenzima que se inhibe con tartrato.

Aunque se ha rechazado la utilización del análisis del antígeno prostático específico (PSA) como herramienta diagnóstica de carcinoma de próstata, en la práctica se utiliza frecuentemente. Su concentración en suero se eleva ligeramente con la edad, sobre todo a partir de los 60 años y su determinación presenta un elevado número de resultados falsos, positivos y negativos, principalmente en el rango de 4-20 ng/dl. Por ello la diferenciación de un cuadro de hiperplasia o prostatitis de otro de carcinoma prostático obliga a recurrir a la fracción de PSA libre. Cuanto menor es esta fracción, mayor es el riesgo de padecer carcinoma; así, valores inferiores a 0,1 se asocian a un riesgo por encima del 70% mientras que valores superiores a 0,25 presentan un riesgo inferior al 30%.

También en el seguimiento del carcinoma de próstata es interesante el análisis del antígeno prostático específico (PSA). Se puede producir metastatización del proceso prostático en las porciones inferiores de la columna. La evolución de esta lesión destructiva del hueso y la respuesta al tratamiento se pueden monitorizar con las determinaciones citadas, con el análisis urinario de *hidroxiprolina* procedente de la matriz orgánica ósea y, de forma muy limitada, con el análisis de *fosfatasas*.

ESTUDIO ANALITICO DEL SISTEMA ENDOCRINO

HIPÓFISIS

Los cambios histológicos de la hipófisis en edades avanzadas son similares a los comentados en otros tejidos y corresponden al acúmulo de pigmentos y cambios celulares propios de atrofia e involución que pueden afectar a la práctica totalidad de hormonas tróficas liberadas en la adenohipófisis. Sin embargo, el número de células productoras de hormonas no se modifica a excepción de las que sintetizan gonadotrofinas. En su función, la hipófisis es una glándula sometida a un delicado control neuroendocrino, tanto de esferas superiores como inferiores. En el anciano este equilibrio puede mantenerse ajustado a las necesidades en condiciones basales y, sin embargo, fallar al estimular su actividad. Por este motivo no hay unanimidad sobre los cambios funcionales que pueden considerarse más propios de las edades que comentamos. El desequilibrio puede llegar por distintos frentes y modificar el resultado obtenido. Veamos algunos ejemplos.

La síntesis de hormona de crecimiento (GH) en respuesta a factores estimuladores se ve reducida en los ancianos, como también las somatomedinas y factores de crecimiento y diferenciación sintetizados en hígado y otros tejidos en respuesta a la GH, particularmente el factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (*IGF-1*). La prolactina (PRL), por el contrario, experimenta un considerable aumento en edades avanzadas tanto en hombres como en mujeres, tal vez debido a la menor liberación de dopamina, factor inhibidor de la síntesis de PRL. Por su parte, la neurohipófisis sintetiza vasopresina (ADH) y oxitocina. Aunque con controversia, la producción de ambas hormonas se ve reducida en la senectud, si bien es más llamativa su pérdida de acción a nivel tisular, particularmente en el caso de la ADH por el desequilibrio de la homeostasis del agua.

El estudio de un órgano endocrino no debe limitarse al análisis basal de las hormonas producidas, sino que suele requerir un tipo de valoración dinámica de la intensidad y tiempo de respuesta ante agentes estimulantes o supresores de la secreción hormonal. En el anciano, por la indefinición de los cuadros endocrinos derivados de la complejidad de la glándula hipofisaria, este tipo de orientación analítica podrá ser de gran ayuda ante una situación

patológica concreta, aunque se deberá tener un riguroso control del paciente por los efectos que se pueden provocar. En la tabla 2.5 se relacionan algunas de estas pruebas.

Tabla 2.5. *Pruebas dinámicas para valorar la función hipofisaria.*

Hormona	Estímulo/Supresión
hGH	Estímulo con hipoglucemia insulínica o con aminoácidos (arginina)
PRL	Estímulo con TRH, neurolépticos (Clorpromacina) o hipoglucemia insulínica
TSH	Estímulo con TRH
ACTH	Estímulo con CRH o hipoglucemia insulínica Supresión con dexametasona
LH y FSH	Estímulo con gonadorelina (LHRH) o clomifeno Supresión con Testosterona
ADH	Estímulo por privación de agua durante una noche Supresión por sobrecarga de agua

TIROIDES

En el anciano, la glándula tiroidea sufre una notable reducción en su tamaño, si bien, en general, conserva suficiente tejido glandular plenamente activo. La presencia de nódulos es proporcional a la edad con alguna mayor frecuencia en la mujer. La función de síntesis hormonal también parece encontrarse reducida, lo cual queda compensado con una menor transformación y catabolismo periférico.

El hipotiroidismo se expresa bioquímicamente en la baja síntesis de T4 que puede acompañarse o no de cifras igualmente bajas de T3. Ambas moléculas se segregan en tiroides, pero además la T3 se forma por transformación periférica de la T4, que es menos activa y de mayor vida media. La menor retroalimentación negativa sobre hipófisis lleva al aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH), a no ser que el hipotiroidismo sea secundario a un fallo hipofisario. Por otra parte, menos del 0,3% de T3 y del 0,03% de T4 están libres en plasma constituyendo la forma activa de la hormona. El resto, unido a proteína de transporte, hace que la determinación de la concentración total de hormonas sea insuficiente en situaciones en que cambia la concentración de proteínas. El análisis de hormona libre ayuda a valorar estos cambios.

En el paciente hipertiroideo, T3 y T4 se pueden encontrar elevados. La diferenciación entre el origen primario tiroideo o secundario a hiperactividad hipofisaria se establece con el algoritmo que se presenta en el diagrama de la figura 2.1.

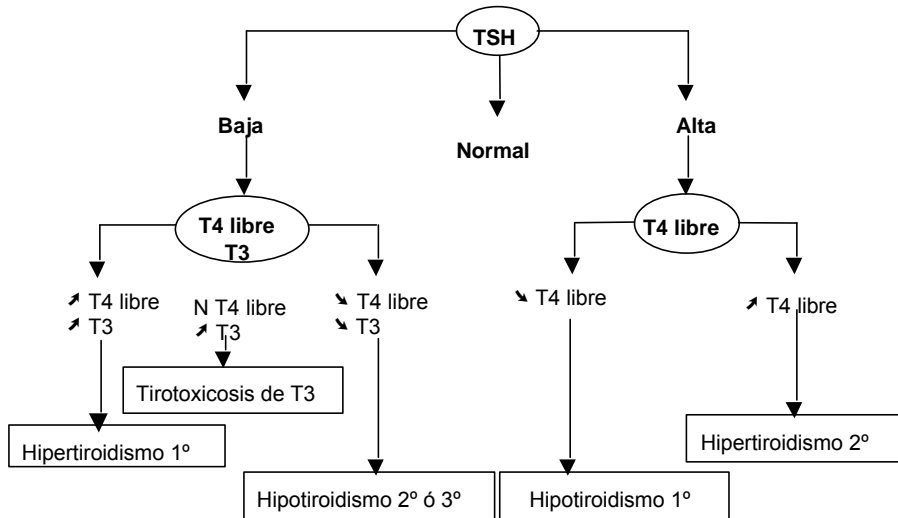


Figura 2.1. Diagrama de diferenciación del origen de la disfunción tiroidea.

GLÁNDULA SUPRARRENAL

Los cambios involutivos en esta glándula llevan a reducir su secreción aunque los niveles circulantes de hormonas puedan ser normales por menor metabolismo. La síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales tiene un correlato analítico concreto. La excreción urinaria de 17-hidroxycorticosteroides reflejará la síntesis de glucocorticoides y la excreción de 17-cetosteroides disminuirá como reflejo de la menor liberación de andrógenos. Por otra parte, los valores basales de estas hormonas pueden ser un dato insuficiente para conocer el estado de la glándula y también aquí se puede requerir el estímulo o la supresión de su síntesis para conocer el alcance de la posible afectación de la función endocrina.

La síntesis de glucocorticoides se puede ver reducida y dar lugar a un cuadro de insuficiencia de origen suprarrenal o hipofisario. La diferenciación entre ambos la dará el análisis simultáneo de ACTH teniendo en cuenta la retroalimentación negativa que ejerce el cortisol sobre la producción de la

hormona hipofisaria. También es de aplicación el test de Thorn, en el que se administra ACTH valorando la síntesis de cortisol, si se produce.

El estudio de los mineralocorticoides se realiza en conjunto con los eslabones previos: renina - angiotensina - aldosterona. La producción de renina por el parénquima renal se ve fácilmente comprometida en el anciano. Su producción se puede estimular con furosemida. En el hiperaldosteronismo, junto al ionograma urinario en el que la concentración de sodio puede llegar a ser tan baja como la mitad de la del potasio, se puede suprimir la liberación de renina con un suero salino que debe inhibir la formación de aldosterona si el fallo es secundario y no si es primario glandular.

Los andrógenos suprarrenales, concretados en la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su derivado sulfatado, se reducen con la edad tanto en sus valores basales como en respuesta a ACTH.

GÓNADAS

En la mujer y en el varón las glándulas sexuales sufren un proceso involutivo que les lleva a anular su capacidad de síntesis de hormonas sexuales (figura 2.2). La testosterona en el varón y los estrógenos ováricos, especialmente el 17 β -estradiol, disminuyen progresivamente; así, reducen la acción inhibitoria que ejercen sobre la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Tanto la FSH como la LH multiplican su concentración plasmática como reflejo bioquímico de la insuficiencia gonadal primaria. Tras la menopausia, al no llegar a producirse la conversión ovárica de testosterona en estradiol, se libera el andrógeno. A nivel periférico, los tejidos conservan la capacidad de convertir el precursor ovárico androstendiona en estrona, que pasa a ser así el estrógeno más importante en la mujer de edad avanzada.

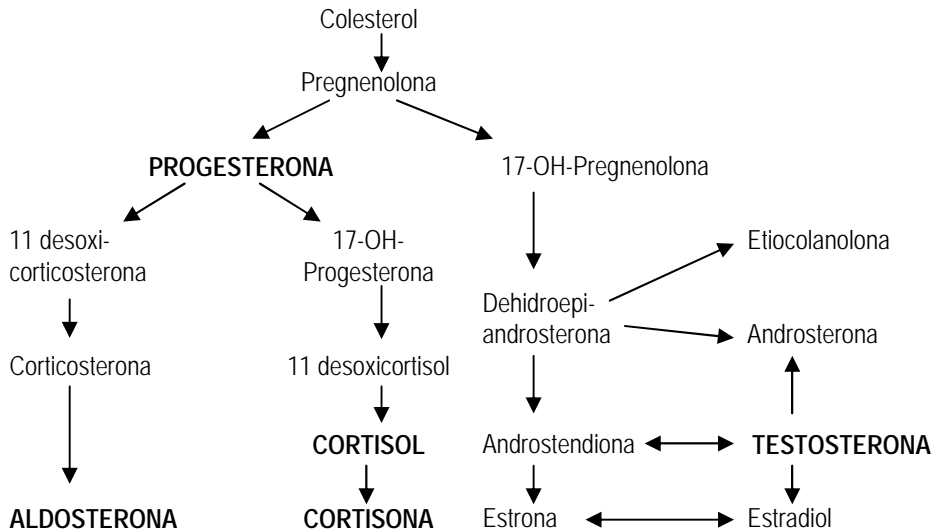


Figura 2.2. Síntesis de los corticoides y de las hormonas sexuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANDERSON S.C., COCKAYNE S., 1993. *Química Clínica*. Interamericana-McGraw-Hill, México.
2. DELMAS P.D., 1990. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 19: 1-15.
3. GRUJALBA A., 1988. Parámetros analíticos y uso de medicamentos en el anciano: Interpretación. En: *Medicamentos y Nutrición en geriatría*. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra, Pamplona.
4. REICHEL W., 1981. *Aspectos clínicos del envejecimiento*. El Ateneo Editorial, Buenos Aires.
5. SÁNCHEZ-OSTIZ R., 1998. *Aproximación al estado socio-sanitario de la población nonagenaria de Pamplona*. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra.
6. TIETZ N.W., 1986. *Textbook of clinical chemistry*. WB Saunders Co., Philadelphia.
7. TIMIRAS P.S., 1988. *Physiological basis of geriatrics*. MacMillan Publishing Company, New York.

NUTRICIÓN, ENVEJECIMIENTO Y ESTADO NUTRITIVO

J. A. Martínez y G. Russolillo

*Departamento Interfacultativo de Fisiología y Nutrición
Universidad de Navarra*

INTRODUCCIÓN

La salud de las personas de edad avanzada depende, entre otros factores, de su nutrición durante la infancia, la adolescencia y la madurez. El hecho de no existir un hito biológico que delimite la ancianidad convierte a este colectivo de la sociedad (denominado genéricamente *tercera edad*) en un grupo muy heterogéneo y con grandes diferencias individuales. Distintos autores señalan el inicio de la tercera edad entre los 60 y 80 años, aunque, por razones sociales, el momento de la jubilación (en torno a los 65 años) suele ser considerado como punto de referencia.

Los ancianos son el sector de la población que crece con mayor rapidez en el mundo occidental. Durante este último siglo la esperanza de vida ha aumentado unos 25 años, cifra análoga a la conseguida en los últimos 5000 años de historia de la Humanidad. En España, según el informe realizado por el Ministerio Nacional de Estadística sobre el "Proyecto de la población española para el período 1980-2010", ésta sufrirá un notable envejecimiento a lo largo de esta época. En el año 2010, España contará con 6,2 millones de personas mayores de 65 años, entre ellas 270.000 con una edad superior a los 85 años.

Estas cifras bastan por sí solas para demostrar la importancia de las investigaciones sobre los procesos de envejecimiento, no sólo desde el punto de vista de la salud (entendida ésta según la ha definido la OMS como el estado de bienestar físico, mental y social completo, además de la ausencia de enfermedades), sino también desde el punto de vista económico, ya que el coste de este número de ancianos, necesitados en gran parte de asistencia médica, supone una cifra enorme para los sistemas de sanidad, máxime si han de ser hospitalizados.

La tendencia actual a aumentar la proporción de personas de edad avanzada y la longevidad tiene nuevas implicaciones desde el punto de vista de la nutrición; así, la evaluación del estado nutritivo o estudio de la influencia de la nutrición en la salud, es del máximo interés para el facultativo sanitario,

con objeto de garantizar una mejor calidad de vida y prevenir y paliar posibles situaciones de malnutrición y de enfermedad.

Entre las razones que justifican la preocupación del sanitario por la nutrición en el anciano se encuentran las siguientes:

- El aumento de la proporción de personas de edad avanzada en nuestra sociedad.
- Los cambios y alteraciones, generalmente con pérdida de función, en diferentes procesos fisiológicos, bioquímicos y metabólicos, que aparecen con la edad.
- Las enfermedades que se presentan en la tercera edad como consecuencia del propio envejecimiento y con posible tratamiento farmacológico y dietético.
- La frecuencia de situaciones de malnutrición en este colectivo.
- Las implicaciones sanitarias, sociales y económicas de esta situación demográfica.

El cuidado de la salud de los ancianos no consiste sólo en un eficaz tratamiento de sus enfermedades, sino que considera también la prevención de las mismas, en cuya base radica la alimentación apropiada, ya que una nutrición adecuada es eficaz, no sólo para aumentar años a la vida sino también para añadir vida a los años.

Este capítulo pretende dar una visión de la influencia de la nutrición sobre los procesos de envejecimiento y el estado nutritivo del anciano, las interacciones entre ambos y su incidencia sobre la salud y la enfermedad.

NUTRICIÓN Y ENVEJECIMIENTO

TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

La *gerontología* es la ciencia que estudia los fenómenos que se presentan en el envejecimiento, sean éstos normales o patológicos. El envejecimiento no es una enfermedad, ya que se presenta en todos los organismos. El envejecimiento se ha considerado como un proceso inevitable y gradual, sobre el que nada podría hacerse, sino asistir a ese declinar de las funciones vitales, que conducirían finalmente a la muerte.

El envejecimiento se acompaña de cambios de tipo anatómico, fisiológico, metabólico, psicológico, etc. Paralelamente al deterioro fisiológico que se presenta con el envejecimiento, ocurren cambios en la composición química corporal. Así, hay una disminución en el contenido de agua corporal total y sobre todo del agua intracelular. La grasa aumenta con un incremento del tejido adiposo a expensas del tejido muscular, lo que conlleva a una pérdida de la masa magra corporal.

Esta masa, que se compone fundamentalmente de tejido muscular esquelético, disminuye a lo largo de los años. La masa muscular que a los 20 años supone un 45% del peso corporal total, al alcanzar los 70 años solamente representa un 27%, incluso en individuos que conservan el mismo peso. En general, la pérdida de masa magra corporal es de 12 kg desde los 25 hasta los 70 años.

También durante el envejecimiento disminuye en un 0,75% anual el contenido mineral de los huesos. Además, hay cambios en la proporción de diversos iones en los distintos tejidos. Cuando se estudia el metabolismo basal a través de la medida del consumo de oxígeno por metro cuadrado de superficie, se obtiene una caída gradual con la edad. Hace unos años esa disminución solía referirse a la pérdida de peso, pero actualmente se conoce que el declinar del metabolismo basal se debe sobre todo a la disminución de la masa magra. Por consiguiente, debido a estos cambios en la composición corporal, un hombre sano de unos 25 años desde el punto de vista bioquímico, no es el mismo cuando cumpla los 70 años, aun conservando el mismo peso.

Algunas variables y funciones fisiológicas prácticamente no se modifican, mientras que otras lo hacen de modo notable. Así, volumen sanguíneo, el pH, la presión osmótica, o los sistemas hepatopoyéticos o digestivo, se mantienen relativamente estables a lo largo de los años. En cambio, varían profundamente otras funciones como las capacidades respiratorias, renales, reproductivas, inmunológicas, etc.

En general, las múltiples teorías que se han propuesto como explicación de los fenómenos de envejecimiento sostienen que éste resulta de una combinación de tres procesos básicos: pérdida celular, disminución de la función celular y deterioro de la comunicación intercelular. Entre las múltiples hipótesis expuestas para explicar el fenómeno de envejecimiento, ya que no existe una teoría "definitiva", destacan las siguientes: capacidad limitada de replicación genética, alteraciones de la información biológica, cambios inmunológicos, degradación celular por acumulación de metabolitos y deterioro por agentes externos (teoría de los radicales libres).

NUTRICIÓN Y LONGEVIDAD

La posibilidad de aumentar las esperanzas de vida del ser humano y de retrasar los síntomas de envejecimiento ha constituido uno de los campos de investigación más atrayentes para los científicos de todos los tiempos. Entre los factores que afectan a los procesos de longevidad se han citado la herencia genética, los estilos de vida, la actividad física y la nutrición.

En este contexto, algunos estudios llevados a cabo en humanos han proporcionado cierta evidencia de la influencia de la nutrición sobre el envejecimiento. Sin embargo, la mayoría de los trabajos sobre la participación de la nutrición como agente modulador del envejecimiento han sido realizados con mode-

los animales, dadas las dificultades (tanto prácticas como éticas), para su aplicación en el hombre. En cualquier caso, se estima que son necesarias nuevas investigaciones en este campo.

Uno de los métodos más ampliamente utilizados para prolongar la vida de los animales de experimentación es la restricción calórica de la dieta. Obviamente, este tratamiento dietético es difícil de aplicar en humanos, ya que provocaría un retraso en el crecimiento y carencias nutricionales. Otros estudios han puesto de manifiesto que elevadas cantidades de grasa en la dieta aceleran los procesos de envejecimiento, mientras que proteínas y carbohidratos, aparentemente, afectan poco a la longevidad si no están asociados a una restricción calórica.

Los trabajos más recientes en este campo sugieren que algunos “antioxidantes fisiológicos” pueden ser útiles para aumentar la longevidad y detener el ritmo de envejecimiento de los ratones. Entre las sustancias empleadas con esta finalidad están las vitaminas C, E y D, y el glutatión, que neutralizan algunas reacciones propias del envejecimiento. También al selenio se le ha asignado un papel como antioxidante, aunque no existen datos inequívocos en humanos. En cualquier caso, la posibilidad de influir en los procesos de envejecimiento con medios dietéticos debe ser observada siempre con cautela por el profesional sanitario.

NECESIDADES NUTRITIVAS EN LA TERCERA EDAD

La nutrición del anciano exige establecer, en primer lugar, sus necesidades energéticas; en segundo lugar sus necesidades estructurales, y en tercer lugar las de alimentos reguladores o moduladores.

Existen otros factores ligados íntimamente a la toma de alimentos en el anciano, como son el ambiente, el contexto humano y la convivencia, aspectos muy importantes a considerar en el planteamiento dietético del anciano.

Las necesidades de energía en personas de edad avanzada son inferiores a las del adulto. Deben ser las adecuadas para mantener un peso corporal estable y varían en función de la actividad física y de la situación fisiopatológica. Para las personas de edad avanzada con buena salud se recomienda un aporte calórico de 30 kcal/kg de peso/día, según los valores de referencia propuestos por la Organización Mundial de la Salud. Esto corresponde aproximadamente a una ingesta de 1.800 kcal/día para una mujer de 65 años y 60 kilos de peso, y a una cifra de 2.100 kcal/día para un hombre de 65 años y 70 kilos de peso, siempre teniendo en cuenta una modulación individual en función de la actividad física y la estabilidad del peso.

El total de energía se distribuye de la siguiente forma: 15-20% de proteínas, 30% de lípidos, 50-55% de carbohidratos. Hay que evitar una modifica-

ción importante de los hábitos alimentarios. En efecto, es muy raro ver a una persona de edad avanzada comer un alimento que no ha estado presente en su dieta desde hace años.

En cuanto a las necesidades proteicas del adulto mayor sano, existe una gran controversia, no sólo en cuanto a la cantidad total de proteína a suministrar, sino en cuanto a las necesidades de determinados aminoácidos, e incluso se valora la mayor o menor esencialidad de algunos aminoácidos en el anciano. La recomendación nutricional más aceptada es mantener un aporte proteico similar al del adulto joven, es decir, 1 g de proteína por kg de peso y por día, pero hay que advertir que la inmovilidad por cualquier causa eleva las necesidades a 1,5 g/kg/día. El suministro proteico se consigue con la ingesta de diversos alimentos que aportan proteínas de alto valor biológico, aunque en general con cierta preferencia por la leche, quesos, huevos, carnes magras y pescados, respecto a las carnes y derivados cárnicos más grasos.

Las distintas grasas ingeridas en la dieta repercuten en la salud del individuo, especialmente en relación con la enfermedad cardiovascular. Por ello parece prudente seguir con las mismas recomendaciones nutricionales que se dan para la edad adulta, es decir, asegurar una mayor presencia en la dieta de ácidos grasos monoinsaturados (por ejemplo, en forma de aceite de oliva), un menor consumo de grasas saturadas, y cantidades significativas de ácidos grasos poliinsaturados.

En relación al consumo de glúcidos, los hidratos de carbono complejos se recomiendan de una manera especial. Esta afirmación radica en la elevada prevalencia de diabetes senil propia de la vejez, lo que obliga a establecer unos hábitos alimentarios saludables que procuren un menor consumo de azúcares refinados o simples. Asimismo, se aconseja la ingesta habitual de alimentos ricos en fibra, no sólo por el beneficio que se obtiene sobre el metabolismo lipídico y glucídico, sino por los problemas que plantea una motilidad gastrointestinal disminuida, que conduce con la edad al estreñimiento crónico.

Respecto al aporte de elementos reguladores, la ingesta de vitaminas en la edad avanzada debe ser la misma que en los adultos jóvenes; y en cuanto a los minerales, es importante asegurar una ingesta adecuada de fósforo (1.200 mg/día) y de calcio (800 mg/día) con el fin de mantener el tejido óseo en óptimas condiciones. En estas edades, las vitaminas en riesgo de deficiencia son la vitamina A, C, B₁, B₆, B₁₂, y los folatos.

El anciano con pocos recursos puede limitar el consumo de vitamina A por considerar caros los alimentos que la contienen. Diariamente se recomienda una ingesta mínima de 800 µg para la mujer y 1.000 µg para el hombre. La vitamina A se encuentra en forma de precursores (carotenoides) en

la fracción grasa de alimentos de origen animal como en los huevos y los productos lácteos, y en algunos vegetales, especialmente en los más coloreados.

Respecto a la vitamina D, se ha visto que su carencia es relativamente frecuente en ancianos, especialmente en los que viven en residencias, por deficiencias en la alimentación y por la falta de luz solar. Se recomienda ingerir 5 $\mu\text{g}/\text{día}$ de esta vitamina. Las fuentes de vitamina D son la síntesis cutánea de vitamina D bajo el efecto de los rayos ultravioleta de origen solar, y en la alimentación, esta vitamina se encuentra en los pescados, el hígado, los huevos, productos lácteos y la mantequilla. Por ello hay que animar a los ancianos a que tomen el sol, que consuman productos lácteos de forma regular, que incluyan 2-3 huevos en su dieta semanal y que tomen 4-6 platos de pescado a la semana como mínimo.

La vitamina C parece intervenir como factor protector en el proceso de envejecimiento y en la lucha contra varias enfermedades ligadas al envejecimiento. Las personas de edad avanzada, a menudo siguen una alimentación pobre en frutas y verduras por diversas razones, como los trastornos digestivos, dificultad en la masticación y deglución, problemas de abastecimiento y preparación, etc. La ingesta diaria recomendada de vitamina C es de 60 mg para las personas de más de 50 años. Las principales fuentes de vitamina C son los vegetales y las frutas (sobre todo cítricos).

En cuanto al consumo de vitaminas del complejo B, también se observan algunas deficiencias. Así, la carencia de tiamina o vitamina B₁ puede ocasionar trastornos neurológicos periféricos (fatiga, pesadez de piernas, etc.), trastornos de memoria e insuficiencia cardíaca. La ración diaria recomendada es de 1 mg/día. Las fuentes de esta vitamina son los cereales integrales, las legumbres, las carnes, el hígado y los huevos. Por otro lado, el déficit de vitamina B₆ o piridoxina se manifiesta en un estado de fatiga, inestabilidad, insomnio y tendencia a la depresión. La ración diaria recomendada es de 1,8 mg/día. Fuentes dietéticas de vitamina B₆ son los cereales, el hígado, las carnes, los huevos, y algunas verduras como la coliflor y las espinacas, los guisantes y las legumbres. Asimismo, la carencia de vitamina B₁₂ o cianocobalamina provoca anemia perniciosa y trastornos neuropsiquiátricos. La ración diaria aconsejada de esta vitamina es de 2 $\mu\text{g}/\text{día}$ y sus fuentes son únicamente alimentos de origen animal como el hígado, las carnes, el corazón, los pescados y los quesos fermentados. La deficiencia de ácido fólico ocasiona anemias y trastornos neuropsiquiátricos. La cantidad diaria recomendada es de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$, y son fuente de ácido fólico las vísceras, algunas verduras y frutos secos, cereales y quesos.

Por último, en las personas mayores debe cuidarse especialmente la ingesta de agua, ya que los ancianos tienen disminuida la sensación de sed. En este sentido, se establece una ingesta recomendada de 1 ml de agua por cada kilocaloría aportada en la dieta.

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRITIVO

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha existido un creciente interés por el estudio de la influencia de la nutrición sobre la salud en diferentes situaciones fisiopatológicas, así como por el desarrollo de nuevas técnicas que permitan valorar de forma sencilla, fiable y selectiva el estado nutricional de un individuo o colectividad. En síntesis, la evaluación del estado nutritivo consiste en la determinación del nivel de salud y bienestar de un individuo o población, desde el punto de vista de la nutrición, a través del examen de la cobertura de las demandas fisiológicas, bioquímicas y metabólicas por la ingesta de nutrientes.

El anciano presenta una serie de características singulares que deben ser consideradas a la hora de valorar el estado nutritivo. Así, en este segmento de población, la evaluación del estado nutritivo debe tener en cuenta la mayor frecuencia de enfermedades crónicas y problemas dentales, las disfunciones fisiológicas y metabólicas propias de la vejez, las interacciones entre fármacos y nutrientes y la situación psicosocial. En este sentido, la evaluación del estado nutricional en el anciano requiere un examen del peso, la composición corporal, la condición física, la situación funcional de diferentes tejidos y órganos y del propio envejecimiento. También exige la determinación de diferentes valores bioquímicos relacionados con el metabolismo de los nutrientes y el estudio de la calidad y cantidad de nutrientes de la dieta. Adicionalmente es conveniente recopilar información acerca de la situación fisiopatológica, el comportamiento, la educación y los hábitos alimentarios, la prescripción farmacológica y otros aspectos psicosociales, genéticos y ambientales, dado lo que estos factores también pueden afectar al estado nutritivo del anciano.

Un estudio reciente sobre las etiologías más frecuentes de malnutrición en la tercera edad ha permitido clasificar las causas de la forma siguiente:

- a) malos hábitos nutritivos y apatía;
- b) inadecuado consumo de alimentos por problemas dentales, problemas emocionales y dificultades económicas;
- c) desequilibrio en la ingesta de nutrientes por mala distribución de calorías, baja calidad proteica, alimentos de baja densidad nutritiva y alcoholismo;
- d) problemas gastrointestinales específicos como malabsorción e indigestión, insuficiencia pancreática, insuficiencia hepatobiliar y resección gástrica e intestinal; y
- e) factores patológicos como diabetes, trastornos cardiovasculares, neoplasias, procesos quirúrgicos, alteraciones endocrinas y tratamientos farmacológicos.

Entre los objetivos que se buscan en la evaluación del estado nutritivo del anciano están la detección temprana y sistemática de grupos de pacientes con riesgo de malnutrición, el establecimiento de los valores basales para controlar la eficacia de los regímenes dietéticos, y el desarrollo de programas de salud y nutrición para la población geriátrica.

En resumen, un proceso de valoración exhaustiva del estado nutritivo de un individuo o una colectividad incluye la recopilación de diferentes tipos de información: datos antropométricos, pruebas bioquímicas y hematológicas, historia clínica y exploración física, historia dietética e información psicosocial (tabla 3.1). No existe, por el momento, una medida o criterio único, que permita describir de manera objetiva la salud óptima desde el punto de vista de la nutrición.

Tabla 3.1. Aspectos de la valoración nutricional.

<u>DETERMINACIÓN</u>	<u>EVALUACIÓN DE:</u>	<u>DETECCIÓN DE:</u>
1. Antropometría	Situación fisiopatológica Composición corporal	Obesidad, desnutrición crónica y actual
2. Hematología y bioquímica	Metabolismo de nutrientes	Malnutriciones específicas de nutrientes. Alteraciones metabólicas
3. Historia clínica y examen físico	Datos clínicos y anamnesis	Deficiencias específicas en nutrientes. Interacciones entre enfermedades, fármacos y nutrientes
4. Historia dietética	Ingestión de nutrientes	Deficiencias y excesos de aporte en nutrientes
5. Informe psicosocial	Factores ambientales, sociales, económicos, etc.	Educación y hábitos alimentarios

ANTROPOMETRÍA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

La antropometría es un método de medida de la composición corporal del estudiado y la situación nutricional en la que se encuentra por comparación con patrones de referencia.

La antropometría es un método rápido y económico, en comparación con otras técnicas de análisis de la composición corporal. La información antropométrica permite detectar situaciones de malnutrición de carácter crónico o actual, que afectan generalmente a aspectos energéticos, proteicos y de composición corporal. Para la interpretación de resultados debe tenerse en cuenta el sexo, la edad y el estado fisiopatológico del individuo.

En general el material antropométrico debe ser sencillo en su manejo, preciso y homologado. Los instrumentos de medida utilizados para los estudios antropométricos son: tallímetro, báscula, lipocalibre o plicómetro y cinta antropométrica. Las medidas antropométricas directas obtenidas con estos instrumentos son las siguientes:

- Peso (kg).
- Talla, o distancia entre el vértex y las plantas de los pies (cm).
- Perímetro de la muñeca y del brazo (cm).
- Pliegues cutáneos (tríceps, bíceps, subescapular y supraíliaco): los pliegues cutáneos valoran la cantidad de tejido adiposo subcutáneo (mm). Para realizar esta operación se mide en unas zonas determinadas el espesor del pliegue de la piel, es decir una doble capa de piel y tejido adiposo subyacente, evitando siempre incluir el músculo.

A partir de las medidas directamente obtenidas sobre el individuo se procede al cálculo de los parámetros indirectos, y se obtiene información acerca de la situación nutricional. De entre ellos, los más importantes son: índices generales de peso-talla (Índice de Masa Corporal, complejión, peso ideal o "tabulado" y porcentaje del peso ideal) y los índices antropométricos de composición corporal (% Masa Grasa, % Masa Magra, % Agua Corporal y el Perímetro Muscular del Brazo).

Índice de Masa Corporal.

El Índice de Masa Corporal (IMC) o Índice de Quetelet (IQ) es una medida de presión (kg/m²) que se obtiene tras el siguiente cálculo:

$$IMC = \frac{\text{Peso en kg}}{(\text{Altura en m})^2}$$

El valor resultante de este cálculo matemático se interpreta como un índice de distintas situaciones nutricionales, según el criterio de la OMS (tabla 3.2).

Tabla 3.2. Situación nutricional indicada por el índice de masa corporal (IMC)

IMC	Situación Nutricional
< 20	Desnutrición
20 - 24,9	Normalidad
25 - 29,9	Obesidad grado I o sobrepeso
30 - 39,9	Obesidad grado II
≥40	Obesidad mórbida o patológica

Cálculo del Peso Saludable, "Ideal" o Relativo.

El peso "ideal" o relativo se entiende como aquel que confiere la esperanza de vida máxima a una persona. Para poder calcular este valor, diversos investigadores han establecido ecuaciones en las que se relaciona el peso y la talla de la persona, el sexo y la edad. Generalmente, las fórmulas que se utilizan son:

1. Fórmula de Lorentz:

$$P.I. = (talla \text{ en cm}) - 100 - \frac{(talla \text{ en cm}) - 150}{4} + \frac{(edad \text{ en años}) - 20}{k}$$

siendo $k = 4$ para hombres y $k = 2,5$ para mujeres.

2. Fórmula de Perroult:

$$P.I. = (talla \text{ en cm}) - 100 + (Edad \text{ en años} \times 0,09)$$

El peso ideal también puede calcularse en función de la *compleción*. La compleción se puede establecer por el criterio de la envergadura del codo o también a partir del cociente entre la estatura y circunferencia de la muñeca (tabla 3.3). Una vez establecida, pueden utilizarse tablas específicas de peso categorizadas por compleción.

Porcentaje de Peso Ideal.

El porcentaje de peso "ideal" (% PI) es otro indicador de gran interés en la valoración nutricional del paciente a estudiar. En este caso, el índice nutricional que se obtiene (tabla 3.4) se calcula a través del peso teórico y real del individuo estudiado:

$$\% P.I. = \frac{\text{Peso real}}{\text{Peso ideal}} \times 100$$

Tabla 3.3. Cálculo de la compleción por la estatura y la circunferencia de la muñeca. $R = \text{talla en cm} / \text{circunferencia de la muñeca en cm}$

Compleción	Varones	Mujeres
Pequeña	$R > 10,4$	$R > 11,0$
Media	$9,6 < R < 10,4$	$10,1 < R < 11$
Grande	$R < 9,6$	$R < 10,1$

Tabla 3.4. Situación nutricional indicada por el porcentaje del peso ideal

% de PI	Situación nutricional
< 60	Malnutrición severa
60 - 90	Malnutrición moderada
90 -110	Normalidad
110-120	Sobrepeso

Masa Grasa.

Muchas son las fórmulas propuestas por diversos autores para calcular el porcentaje de grasa corporal del organismo, mediante ecuaciones basadas en modelos de regresión utilizando únicamente los datos obtenidos de la medición de los pliegues cutáneos.

Para medir el compartimento graso se calcula la densidad corporal del organismo en función de la edad y del resultado obtenido tras la suma de diversos pliegues cutáneos. La ecuación de densidad de Durnin y Womersley (1974) y la ecuación de Siri (1961) son las más utilizadas y apropiadas para calcular el porcentaje de grasa corporal (tabla 3.5).

Tabla 3.5. Cálculo del porcentaje de grasa corporal. BI = bicipital; TR = tricípital; SB = subescapular; SI = supraíliaco; d = densidad

Durnin y Womersley (1974)	Sexo y rango de edad
Densidad = $1,1765 - [0,0744 \times \log (BI + TR + SB + SI)]$	varones de 17 a 72 años
Densidad = $1,1143 - [0,0618 \times \log (TR)]$	
Densidad = $1,1567 - [0,0717 \times \log (BI + TR + SB + SI)]$	mujeres de 16 a 68 años
Densidad = $1,1278 - [0,0775 \times \log (TR)]$	
Siri (1961)	Sexo y rango de edad
% de Masa Grasa = $[(4,95 / d) - 4,50] \times 100$	individuos de 16 a 50 años*

* numerosos autores le dan utilidad a la ecuación en niños e individuos mayores de 50 años.

Masa Magra.

La masa magra o masa libre de grasa se obtiene a partir del porcentaje de masa grasa calculado por el procedimiento anterior de esta forma:

$$\% \text{ Masa Magra} = 100 - \% \text{ Masa Grasa}$$

El porcentaje de masa magra, o más correctamente el porcentaje de masa libre de grasa (MLG), no es un valor representativo del compartimento muscular del organismo, ya que el valor de MLG incluye el compartimento muscular, el compartimento óseo, el contenido de agua corporal y la masa residual del organismo (órganos, líquidos, etc.) Por todo ello, es necesario poder valorar desde el punto de vista nutricional los depósitos musculares del organismo. Para ello, existen parámetros musculares que permiten estimar la

masa muscular y valorar el compartimento magro del organismo de forma indirecta.

Para medir el depósito muscular se calcula el perímetro muscular del brazo (PMB) a partir de una ecuación que relaciona el perímetro del brazo (PB) y el pliegue tricipital (PT) en cm:

$$\text{PMB} = \text{PB} - (3,14 \times \text{PT})$$

Los valores obtenidos de PMB se interpretan según las tablas de percentiles y sus parámetros nutricionales correspondientes.

Agua Corporal Total.

El contenido de agua corporal del organismo se puede calcular de forma teórica desde el punto de vista antropométrico, a partir de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ AGUA CORPORAL (varones)} = 79,4 - (0,24 \times P) - (0,15 \times E)$$

$$\% \text{ AGUA CORPORAL (mujeres)} = 69,8 - (0,20 \times P) - (0,20 \times E)$$

siendo *P* el peso en kg y *E* la edad en años.

El contenido hídrico del organismo es un dato de gran interés en la valoración del estado nutritivo. Este cálculo teórico no permite conocer con exactitud la hidratación real del individuo estudiado, por lo que es aconsejable emplear alguna otra técnica de medida corporal basada en la conductancia eléctrica para obtener un dato más real y aproximado. Entre los diversos métodos de conductancia eléctrica se encuentra la impedancia bioeléctrica tetrapolar, método usado frecuentemente en la práctica clínica y de fácil aplicación.

PRUEBAS BIOQUÍMICAS Y HEMATOLÓGICAS

Los análisis bioquímicos constituyen una parte importante de la valoración del estado nutritivo. Las muestras se obtienen normalmente de sangre, orina, heces, biopsias de tejidos, raspados, etc. El objetivo de la valoración bioquímica es detectar deficiencias nutricionales de forma temprana antes de que aparezcan los signos o síntomas clínicos, o para confirmar unas anomalías que ya se sospechaban anteriormente. Un análisis bioquímico debe reunir una serie de condiciones: sensibilidad, especificidad y repetibilidad. Las muestras para realizar la valoración bioquímica del estado nutricional pueden ser de sangre, orina, heces y biopsias de distintos tejidos.

Los parámetros bioquímicos de mayor interés en el estado nutricional son:

- Análisis del metabolismo de nutrientes: glucosa, lípidos, aminoácidos, minerales, vitaminas, etc.
- Análisis de metabolitos resultantes del metabolismo de los nutrientes: creatinina, urea, ácido úrico, etc.
- Análisis de la actividad de enzimas implicados en distintas vías metabólicas como las fosfatasa, transaminasa, etc.
- Otros: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, recuento de linfocitos, etc.

Además, existen ensayos que combinan medidas antropométricas y bioquímicas, como el índice de creatinina-altura, y pruebas bioquímicas con informes dietéticos, como es el balance de nitrógeno. Algunos de los factores que deben tenerse en cuenta en la valoración del estado nutritivo a través de parámetros bioquímicos son la edad, el sexo, factores hereditarios, interacciones fármaco-nutriente, así como la situación fisiopatológica.

Valoración del metabolismo proteico.

La mayor parte de la proteína del cuerpo se encuentra en el músculo esquelético (30-50% del total proteico corporal). En el organismo se distinguen dos tipos de depósitos proteicos:

1. Proteínas somáticas: constituyentes de tejidos corporales, como el músculo esquelético.
2. Proteínas viscerales: constituyentes del medio sanguíneo, dando lugar a las llamadas proteínas séricas; por ejemplo, la albúmina, transferrina, ferritina, proteína fijadora de retinol, etc.

Para el estudio de la depleción proteica nutricional se evalúan, entre otras, las siguientes proteínas:

- Albúmina (valores normales: 33-50 g/l). Esta proteína se selecciona debido a su larga vida media (alrededor de 20 días) que, por lo tanto, hace que responda con lentitud a las variaciones de la ingesta proteica. Al ser una proteína que se sintetiza en el hígado, es un reflejo de la función hepática. Debido a su larga vida media es un buen indicador de una malnutrición crónica; sin embargo, presenta dificultad de interpretación cuando se pretende valorar un cambio agudo del estado nutricional.
- Transferrina (valores normales: 2-4 g/l). Esta proteína de origen hepático presenta una vida media más corta (aproximadamente 8-10 días) y su concentración plasmática se correlaciona bien con los cambios rápidos en la deficiencia proteica. Sin embargo, otros factores pueden afectar a la síntesis de esta proteína como es la deficiencia en hierro o los estado de infección. Es un buen indicador de malnutriciones agudas.

- Proteína fijadora de retinol (valores normales: 30-60 mg/l). Esta proteína de origen hepático es una de las más indicativas en la valoración del estado nutricional. Circula unida en un 80% a la prealbúmina. La vida media es muy corta (10-12 horas), y se considera muy efectiva en la detección de cambios agudos en la ingesta proteica o energética. Sin embargo, hay que tener en cuenta su costosa y complicada técnica de determinación.
- Prealbúmina (valores normales: 1-4 g/l). Esta proteína de origen hepático suele ser la más utilizada en la valoración del estado nutricional debido a su vida media corta (2 a 3 días) y a su mayor accesibilidad en el laboratorio.

Valoración del metabolismo glucídico.

La glucemia basal suele mantenerse relativamente constante con el paso de los años. Sin embargo, las situaciones de intolerancia a la glucosa suelen ser comunes en el anciano. En cualquier caso, en esta etapa de la vida es conveniente comprobar con periodicidad los niveles de glucosa en sangre para controlar situaciones de diabetes senil que, en algunos casos, están relacionados con la obesidad.

La valoración del metabolismo glucídico se realiza determinando distintos índices bioquímicos, entre ellos la glucemia basal, sobrecarga oral de glucosa, curva de glucemia, insulina, etc.

Metabolismo lipídico.

Diferentes estudios indican que los niveles de colesterol y triglicéridos aumentan progresivamente con la edad, señalando que a partir de los 60 años los valores de colesterol tienden a ser superiores en las mujeres que en los hombres. Paralelamente los depósitos grasos aumentan con la edad, más frecuentemente en las mujeres.

La determinación de los niveles de colesterol y triglicéridos, junto con la cuantificación de las lipoproteínas (HDL, LDL y VLDL), son de interés para detectar posibles hiperlipemias y alteraciones en la utilización nutritiva de los lípidos.

Metabolismo de las vitaminas.

La detección de la ingesta inadecuada de vitaminas hidrosolubles del complejo B o alteraciones en su metabolismo se lleva a cabo fundamentalmente por su cuantificación, en orina, en sangre o en eritrocitos, y también evaluando la actividad funcional de algunas vitaminas, donde actúan como coenzimas o cofactores, como la transcelotasa eritrocitaria (tiamina), glutatión-reductasa (riboflavina), relación de transaminasas (B₆), etc.

Los niveles de vitamina C, incluidos en la dieta o en suplementos vitamínicos, pueden ser controlados en función de los valores de ácido ascórbico en sangre, en orina y en leucocitos.

La determinación de parámetros bioquímicos indicadores del estado nutricional de las vitaminas liposolubles A, D, E y K también ofrece gran interés, ya que la carencia de estos nutrientes suele ser relativamente común. La técnica de evaluación del estado nutricional relativo a estas vitaminas, además de su cuantificación en plasma y orina, incluye la determinación de fosfatasa alcalinas (vitamina D), la prueba de hemólisis eritrocitaria con H₂O₂ (vitamina E), la valoración de la proteína transportadora de retinol (vitamina A) y la vitamina K que puede determinarse a través de pruebas funcionales (tiempo de coagulación).

Metabolismo mineral.

El metabolismo de los minerales se encuentra regulado de manera que sus concentraciones en sangre se mantienen relativamente constantes. Cuando existe una alteración de su metabolismo, bien por desequilibrios en la ingesta, absorción u excreción, se llega a una situación de carencia o deficiencia.

La evaluación del metabolismo de los minerales se realiza fundamentalmente a través del análisis de su concentración en sangre u orina. Los problemas nutricionales en las personas de edad avanzada, derivados de inadecuados niveles de minerales en la dieta, se atribuyen fundamentalmente a deficiencias nutricionales de calcio, hierro y zinc; en algunas zonas endémicas, también el yodo.

La determinación del calcio suele llevarse a cabo con índices indirectos del balance del calcio y fosfatasa alcalinas.

Las técnicas de valoración del estado nutricional con relación al hierro, para detectar deficiencias nutricionales o alteraciones metabólicas, son muy variadas. Entre las más sensibles, y por lo tanto de elección, están las determinaciones de ferritina sérica y el porcentaje de saturación de transferrina. También puede utilizarse el valor de hematocrito, la hemoglobina, el recuento de eritrocitos y el hierro sérico.

La valoración bioquímica del zinc se basa en el estudio de los niveles plasmáticos o contenido en zinc del pelo, mientras que en el caso de yodo suelen utilizarse los niveles de proteína plasmática transportadora de yodo, el yodo urinario y pruebas de la función tiroidea.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La valoración del estado nutricional se acompaña de una historia clínica en la que se recogen los datos de identidad, los antecedentes patológicos, personales y familiares, el tratamiento farmacológico, la anamnesis por aparatos y una exploración física. Otros aspectos que se investigan en la historia clínica son las pérdidas de peso recientes, los problemas gastrointestinales y traumatismos, la situación socioeconómica, las alteraciones sensoriales, las drogodependencias, y las enfermedades crónicas con posible incidencia sobre el estado nutricional.

Habitualmente los signos y síntomas de malnutrición o deficiencia nutricional no son evidentes y su reconocimiento requiere de personal especializado. Las situaciones de desnutrición proteica o proteico-calórica son más frecuentes que los trastornos asociados con síndromes específicos por deficiencias de vitaminas y minerales.

En el anciano, debido a las enfermedades crónicas existe una mayor incidencia de interacciones entre las deficiencias nutricionales y el estado fisiopatológico. También la administración de fármacos, situación frecuente en la población geriátrica, puede afectar al estado nutricional a través de interacciones entre fármacos y nutrientes.

La presión arterial y el metabolismo basal también se suelen incluir en la historia clínica. Por último, la historia clínica debe considerar la influencia del estado nutricional sobre la patogénesis, las enfermedades comunes entre los ancianos y las deficiencias nutricionales específicas, así como cuestiones sobre la masticación y deglución, alteraciones de la salivación, estado de la boca, posibles alergias alimentarias, apetito y cambios de peso recientes.

Conjuntamente con la historia clínica, la valoración del estado nutricional exige una exploración física. Especial atención merece la piel, el pelo, los dientes, la lengua, las encías, los labios y los ojos, al ser zonas con elevada capacidad de regeneración y que pueden evidenciar signos tempranos de malnutrición. En general, las posibles situaciones de malnutrición obtenidas a través del examen físico y la historia clínica han de ser confirmadas por los informes antropométricos, bioquímicos y dietéticos.

HISTORIA DIETÉTICA

La determinación de la ingesta de nutrientes, es una de las bases para el estudio del estado nutricional, ya que permite identificar principalmente, posibles alteraciones nutricionales causadas directamente por una dieta desequilibrada. La historia dietética se usa como fuente complementaria de información para ser estudiada conjuntamente con los datos antropométricos y bioquímicos y la exploración física. Entre los métodos empleados para llevar a cabo la historia dietética están los siguientes: encuesta de 24 h,

cuestionario selectivo de frecuencia, diario dietético durante 5-7 días, control de compras y consumo de alimentos.

Como regla general el recuerdo de 24 horas y el cuestionario selectivo de frecuencia deberían realizarse siempre en la historia dietética, ya que ofrecen una información muy amplia sobre los hábitos alimentarios de la persona.

La información obtenida a partir de los cuestionarios dietéticos debe ser transformada en términos de cantidades de nutrientes y energía. Esta conversión se puede llevar a cabo utilizando las tablas de composición de alimentos. Para la interpretación de los resultados obtenidos por las encuestas dietéticas de una población dada se procede a la comparación con las tablas de Ingestas Recomendadas (RDA), mientras que en los individuos aislados éstas sólo sirven de orientación. Las historias dietéticas realizadas en ancianos suelen indicar que con la edad disminuye la ingestión de alimentos, en particular aquellos ricos en minerales y vitaminas, mientras que la ingesta proteica suele ser adecuada aunque de baja o media calidad.

INFORMACIÓN PSICOSOCIAL

En el anciano adquiere particular importancia el examen del estado psíquico, el comportamiento, la educación y las actitudes frente a la comida, por ser un grupo de riesgo. Estos aspectos condicionan, en ocasiones, no sólo su estado nutritivo sino también la situación fisiopatológica. El estilo de vida, la situación económica, el ambiente cultural y factores étnicos, también tienen gran influencia sobre los patrones nutritivos seguidos y deben ser considerados en la evaluación del estado nutricional. Una información psicosocial detallada permite detectar problemas nutritivos y alertar al facultativo sobre posibles signos de deficiencias futuras, por lo que aspectos como la edad, el sexo, la situación civil, enfermedades seniles y ocupación también pueden aportar luz al asesoramiento dietético.

CONCLUSIONES

El envejecimiento es un proceso normal de progresivos e irreversibles cambios biológicos, que se presentan a lo largo del ciclo vital. La velocidad y características de estos fenómenos están influenciadas por la nutrición.

En síntesis, la valoración del estado nutritivo consiste en el estudio de la incidencia de la nutrición sobre la salud. Una evaluación nutricional exhaustiva debe basarse en la recopilación de datos antropométricos, bioquímicos y hematológicos, así como de los cuestionarios dietéticos, información procedente de la exploración física, la historia clínica y los informes psicosociales. La interpretación del conjunto de estos datos constituye el criterio más fiable

para el diagnóstico de situaciones de desnutrición y obesidad y para el estudio de las características e influencia de la dieta sobre la composición corporal, el metabolismo de los nutrientes y los procesos nutricionales y fisiopatológicos derivados.

Existen una serie de características singulares de la población geriátrica que deben considerarse cuando se plantea una intervención a nivel nutritivo o se trata de valorar el estado nutritivo: a) prevalencia de enfermedades crónicas como aterosclerosis, diabetes, hipertensión, osteoporosis, etc; b) deterioro de las funciones celulares y fisiopatológicas que afectan a la absorción, digestión, transporte, metabolismo, excreción y en definitiva, la utilización de nutrientes esenciales; c) administración de fármacos y suplementos dietéticos en estas personas; d) situación socioeconómica.

Como conclusión final, debe considerarse la valoración del estado nutritivo en la población geriátrica como un instrumento conveniente y necesario para prevenir y paliar situaciones de malnutrición, incidiendo positivamente en los posibles tratamientos terapéuticos propios de la tercera edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALASTRUE A., SITGES A., JAURRIETA E., 1983. Valoración antropométrica del estado nutritivo. *Med Clin* 80: 691.
2. ALBANESE A.A., 1980. *Nutrition for the elderly*. Ed. Alan R. Liss. New York.
3. AMELLA E.J., 1998. Assessment and management of eating and feeding difficulties for older people: a NICE protocol. *Geriatr Nurs*. 19(5): 269-274.
4. AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 1987. Nutrition, aging and health care. *J Am Diet Assoc* 87: 344.
5. ARMBERCHT H.J., PRENDERGAST J.M., COE R.M., 1984. *Nutrition intervention in the aging process*. Ed. Springer-Verlag. Berlin.
6. BECK A.M., OVESEN L., 1999. Modification of the nutrition questionnaire for elderly to increase its ability to detect elderly people with inadequate intake of energy, calcium, vitamin C and vitamin D. *Eur J Clin Nutr*. 53(7): 560-569.
7. CERVERA P., CLAPES J., RIGOLFAS R., 1999. *Alimentación y Dietoterapia*. Interamericana Mc Graw-hill, 3ª ed.
8. CLEMENTES R.A., BROWN R., 1986. Biochemical methods for assessing the vitamin and mineral nutritional status of the elderly. *Food Tech* 40: 71.
9. DE GROOT L.C., BECK A.M., SCHROLL M., et al., 1998. Evaluating the DETERMINE Your Nutritional Health Checklist and the Mini Nutritional Assessment as tools to identify nutritional problems in elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr*. 52(12): 877-883.
10. DOYLE W., CRAWLEY H., ROBERT H., et al., 1999. Iron deficiency in older people: interactions between food and nutrient intakes with biochemical measures of iron; further analysis of the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Eur J Clin Nutr*. 53(7): 552-559.
11. DUPIN H., 1981. *Apports conseillés à la population française*. Paris. Edition Technique et Documentation.
12. HENSRUD D., 1999. Nutrition screening and assessment. *Med Clin of North America*, 3: 6-56.
13. GASTINEAU C., 1996. *Dietética y nutrición. Manual Clínica Mayo* (7ª ed.) Mosby/ Doyma

- libros, Barcelona.
14. GATAS V., CIFUENTES M., GAJARDO H., et al., 1999. Nutritional status and energy expenditure in elders of differing socioeconomic level. *Rev Med Chil.* 127 (5): 557-564.
 15. GÓMEZ RECIO R., 1992. *Dietética práctica*. Ediciones Rialp, Madrid.
 16. GRANDE COVIÁN F., 1992. *Nutrición y Salud* (18ª ed.). Editorial Temas de Hoy.
 17. GRANDE COVIÁN F., 1985. Necesidades nutritivas en la edad avanzada. Fundación Española de Nutrición, Madrid. Informe 3.
 18. HALLER J., 1999. The vitamin status and its adequacy in the elderly: an international overview. *Int J Vitam Nutr Res.* 69(3): 160-168.
 19. MAHAN L.K., ESCOTT-STUMP S., 1998. *Nutrición y Dietoterapia* (9ª ed). Interamericana Mc Graw-Hill, Madrid.
 20. MATAIX J., CARAZO E., 1998. *Nutrición para educadores*. Ediciones Cea, Madrid.
 21. MARTÍNEZ J.A., 1998. *Fundamentos Teórico-Prácticos de Nutrición y Dietética*. Editorial Mc Graw-Hill, Madrid.
 22. MOLLESON A.L., GALLARGHER-ALLRED C.R., 1980. *Normal diet in geriatrics*. Ohio University Press. Columbus.
 23. MORLEY J.E., 1986. Nutritional status of the elderly. *Am J Med* 81: 679-689.
 24. MUÑOZ M., ARANCETA J., GARCÍA-JALÓN I., 1999. *Nutrición aplicada y dietoterapia*. EUNSA, Pamplona.
 25. NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989. Diet and Health. *National Academy Press, Washington, DC*, 90: 670-672.
 26. LASHERAS C., GONZÁLEZ C., PATTERSON A.M., 1998. Food habits and anthropometric measurements in a group of independent and institutionalized elderly people in Spain. *J Nutr Sci Vitaminol Tokyo* 44(6): 757-768.
 27. PFAU C., 1999. Methodology of a survey on meal patterns in private senior households. *Appetite* 32(1): 38-45.
 28. REFAI W., SEIDNER D.L., 1999. Nutrition in the elderly. *Clin Geriatr-Med.* 15(3): 607-625.
 29. RIBA M., VILA L., INFESTA F., RIVERO M., 1993. *Manual práctico de nutrición y dietoterapia*. Editorial A. Madrid Vicente.
 30. ROJAS E., 1985. *Dietética*. Ed. Cea. Madrid.
 31. SERRA MAJEM L., ARANCETA J., MATAIX J., 1995. *Guías alimentarias para la población española*. SG editores, Barcelona.
 32. SCHLETTWEIN GSEL D., DECARLI B., DE GROOT L., 1999. Meal patterns in the SENECA study of nutrition and the elderly in Europe: assessment method and preliminary results on the role of the midday meal. *Appetite* 32(1): 15-22.
 33. SONN U., ROTHENBERG E., STEEN B., 1998. Dietary intake and functional ability between 70 and 76 years of age. *Aging Milano* 10(4): 324-331.
 34. THOMAS J.A., BURNS R.A., 1998. Important drug-nutrient interactions in the elderly. *Drugs-Aging* 13(3): 199-209.
 35. THOULON-PAGE C., 1995. *Cuadernos de Dietética. Alimentación en las personas sanas*. Editorial Masson.
 36. URBISTONDO M.D., 1986. *Valoración antropométrica en ancianos*. I Congreso de Farmacéuticos en la Alimentación, La Coruña.
 37. VARELA G., ORTEGA R.M., 1987. Nutrición en el anciano sano. *Geriatrka* 3: 46-52.
 38. VELLAS B., GUIGOZ Y., GARRY P.J., et al., 1999. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 15(2): 116-122.

TERAPEÚTICA FARMACOLÓGICA EN EL ANCIANO: CAMBIOS EN LA ADMINISTRACIÓN Y EFECTO DE LOS FÁRMACOS

I. Francés

Clínica Psicogeriátrica "Josefina Arregui", Alsasua

INTRODUCCIÓN

El proceso normal de envejecimiento conlleva el deterioro de la estructura y la función de algunos órganos y sistemas, por lo que cabría suponer que el efecto de los fármacos en el anciano produjera respuestas cualitativa o cuantitativamente diferentes al esperado en el adulto joven. La experiencia clínica evidencia este supuesto, observándose a diario cómo la respuesta a algunos fármacos es diferente en los ancianos. Los ensayos clínicos de nuevos medicamentos suelen realizarse en adultos, siendo con frecuencia la edad superior a 65 años un criterio de exclusión. Por ende, suelen efectuarse en personas sin otras patologías concomitantes, por lo que se hace difícil extrapolar el comportamiento de dicho fármaco en una población que, generalmente, sufre pluripatología (con una o varias enfermedades crónicas) y está sometida a múltiples tratamientos farmacológicos (polifarmacia).

EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO FARMACEÚTICO

En los países industrializados, el 13-15% de la población tiene una edad superior a los 65 años, índice de envejecimiento que se va incrementando, esperándose alcanzar el 25% en los primeros años del nuevo milenio. Además, es este segmento de población el que consume el 25-30% del gasto farmacéutico, originando más del 30% de los ingresos hospitalarios y el 75% de las consultas ambulatorias²⁶.

En los últimos años, varios estudios han analizado el consumo de fármacos entre la población anciana, estudios que apuntan que, globalmente, entre el 55 y el 90% de los ancianos consume algún tipo de fármaco: el 58% según la "Encuesta ancianos Edis" (1986)¹³, el 65,7% según el libro "El médico y la tercera edad" (1986)²¹, el 73% de acuerdo con la "Encuesta Nacional de la Salud" (1993)²⁴ o el 91% según el estudio "Nuestros mayores" de la

Comunidad Autónoma de Madrid (1986) ¹⁰ . Estos datos no difieren de los recogidos en otros países industrializados ⁴ .

Por lo que respecta a los grupos farmacológicos concretos más consumidos en España, los vasodilatadores periféricos, los expectorantes y los antirreumáticos ocupan los primeros puestos ²⁸ . Los datos correspondientes a Estados Unidos sitúan en primer lugar al grupo de fármacos de acción cardiovascular, seguidos por los antibióticos, diuréticos, vasodilatadores, broncodilatadores y analgésicos ²³ .

El número de fármacos que cada anciano consume es variable, pero tiende a ser alto, tanto más cuanto mayor es la edad de la muestra de población analizada y más institucionalizado (residencial y hospitalario) es el medio en el que se ha llevado a cabo el estudio. En el medio ambulatorio, el número medio de medicamentos consumidos por día es de dos a cuatro. En las residencias el consumo se incrementa hasta los seis-ocho fármacos, y en los hospitales las cifras pueden llegar a ser incluso más altas ^{4,26} .

El concepto de "polifarmacia" ha adquirido una connotación peyorativa, como excesivo e innecesario uso de medicación. Los cambios fisiológicos, unidos al aumento del uso de la medicación, colocan a los pacientes ancianos ante el riesgo de efectos adversos y de interacciones medicamentosas. Existen estudios que han demostrado que del 9 al 31% de las admisiones hospitalarias de los pacientes ancianos pueden estar relacionadas con la medicación ^{12,7,28} . Además, el paciente anciano parece ser de dos a tres veces más susceptible de padecer reacciones adversas si se compara con adultos jóvenes ¹⁵ , tanto más cuanto mayor es su edad, la gravedad de su enfermedad y el número de fármacos que tome.

FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA EN EL ANCIANO

No sólo los cambios fisiológicos que se producen con el envejecimiento van a ser responsables de la diferente respuesta a los fármacos en el anciano. La múltiple patología que concurre en un mismo sujeto, la dependencia funcional, el deterioro intelectual, la soledad, un bajo nivel cultural o una mala condición económica, son factores que van a influir de forma determinante en la respuesta terapéutica.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

Modificaciones farmacocinéticas.

En los últimos años se han publicado numerosas revisiones sobre la farmacocinética en relación al envejecimiento ^{25,8,20,11} . En el anciano se producen cambios fisiológicos que se acentúan con la edad y que afectan la absorción, la distribución y, en particular, la eliminación de numerosos fármacos. No obs-

tante, la relevancia clínica de los cambios farmacocinéticos debidos a la edad es menor que la de las alteraciones farmacocinéticas causadas por la presencia de procesos patológicos y de interacciones con otros fármacos coadministrados.

Absorción.

En el anciano hay un aumento del pH gástrico, retraso del vaciamiento gástrico y disminución de la motilidad y del flujo sanguíneo intestinal, que sugieren la posibilidad de alteraciones en la absorción de los fármacos, y se ha descrito una disminución de la absorción activa de hierro, calcio y vitaminas. Sin embargo, aunque es menor la velocidad de absorción de clordiazepóxido, nitraxepam o digoxina, no se han descrito alteraciones en la cantidad absorbida de ningún fármaco que repercutan en sus efectos. Por el contrario, las alteraciones patológicas (estenosis pilórica, pancreatitis, enteritis, síndromes de malabsorción), quirúrgicas (gastrectomía) y yatrogénicas (colestiramina, antiácidos) pueden reducir de forma importante la absorción de los fármacos.

La absorción de los medicamentos por vía intramuscular no se ha estudiado lo suficiente en los ancianos, pero pueden hacerse varias predicciones en relación con la absorción. La absorción de inyecciones intramusculares en el anciano puede estar alterada por la disminución del flujo sanguíneo periférico, sobre todo en pacientes con enfermedad vascular. El aumento del tejido conectivo en el músculo del anciano puede alterar la permeabilidad, disminuyendo la absorción sistémica de una inyección. Por otra parte, las inyecciones intramusculares pueden ser difíciles de administrar y dolorosas para el paciente debido a la disminución de la masa muscular de muchos ancianos.

La absorción sistémica también hay que tenerla en cuenta cuando se utilizan productos dérmicos en pacientes de edad avanzada. La absorción de los fármacos a través de la piel no se ha estudiado de forma exhaustiva en el anciano, pero existen cambios que pueden afectar la absorción a través de la epidermis y la dermis. Los pacientes más ancianos tienden a presentar una menor hidratación en la piel y una disminución en el contenido lipídico superficial, factores importantes para la penetración de los fármacos a través de la misma. Pueden tener un aumento de la queratinización, que afectará todavía más la absorción. El flujo sanguíneo periférico disminuido y la microcirculación comprometida pueden alterar también la absorción sistémica de los productos aplicados en la piel. De los productos dérmicos actuales existentes en el mercado, muchos de ellos (nitroglicerina, estradiol, fentanilo) se prescriben de forma habitual a los pacientes ancianos y por lo tanto deberían estudiarse en esta población.

Distribución.

El agua total y la masa muscular disminuyen con la edad, mientras que la proporción de grasa aumenta²⁹. Aunque cabe esperar que los fármacos

hidrosolubles alcancen mayores concentraciones (etanol, paracetamol) y los liposolubles menores concentraciones pero más duraderas (benzodiazepinas, lidocaína o barbitúricos), la repercusión de estos cambios es poco importante en la práctica clínica.

En el envejecimiento fisiológico, la concentración total de proteínas plasmáticas no cambia, pero la concentración de albúmina y su afinidad por los fármacos disminuyen. Por otro lado, una parte de la población anciana va a sufrir hipoproteinemia como consecuencia de una ingesta inadecuada de proteínas (ancianos que viven solos) o del padecimiento de enfermedades crónicas. Como sólo la porción de fármaco libre sin fijar es activa farmacológicamente, una reducción de la albúmina puede causar unos niveles de fármaco libre elevados. Esto puede ser significativo para fármacos ácidos como la fenitoína, fenilbutazona, tolbutamida y warfarina. Por el contrario, la α -1-glicoproteína aumenta en presencia de enfermedades crónicas, por lo que la unión a proteínas de fármacos básicos como la lidocaína, la disopiramida, antidepresivos, antipsicóticos y beta-bloqueantes puede estar incrementada. Estas alteraciones repercuten con frecuencia en la interpretación del nivel total (cuyos cambios pueden no reflejar los cambios en la concentración libre), en la eliminación y en los efectos de los fármacos, pero su significado clínico en el anciano no está establecido.

El gasto cardiaco puede estar disminuido en el anciano, alterando el flujo regional sanguíneo. El flujo sanguíneo esplácnico, renal y periférico disminuidos afectan la distribución y, por lo tanto, la efectividad de algunos fármacos. Las barreras tisulares pueden alterarse con la edad, afectando también su eliminación.

Metabolismo.

El hígado es el principal órgano de biotransformación de fármacos, y con la edad se produce tanto una disminución de la masa hepática como del flujo sanguíneo.

El efecto de primer paso en el metabolismo de muchos medicamentos está disminuido en el envejecimiento. Muchos fármacos, cuando se absorben tras administración oral, son rápidamente captados por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica (eliminación presistémica), entre ellos el propranolol y el clorometiazol. En ambos casos se ha demostrado que la fracción de fármaco que alcanza la circulación está aumentada en el anciano. De esta forma, aumenta la relativa accesibilidad biológica y quizá la vida media del principio activo.

El metabolismo hepático de los fármacos se produce, fundamentalmente, por reacciones oxidativas (de fase I) y por reacciones de conjugación (de fase II). Con los años, las reacciones de fase I están disminuidas, por lo que dis-

minuye el metabolismo oxidativo de fármacos como la teofilina, clordiazepóxido, diazepam, paracetamol, procainamida, quinidina, salicilatos y warfarina). Entre las benzodiazepinas, está muy reducida la eliminación de clordiazepóxido, diazepam, clorazepam o prazepam, que se metabolizan a desmetildiazepam. Sin embargo, las reacciones de conjugación se afectan poco con la edad, por lo que las benzodiazepinas que se metabolizan por esta vía (lorazepam, oxazepam y temazepam) no sufren cambios con el envejecimiento. Tampoco está afectado el metabolismo del alcohol (deshidrogenación)²⁷ y el de la isoniazida (acetilación). En cualquier caso, la influencia de factores genéticos, de enfermedad cardíaca o hepática y de interacciones con fármacos inhibidores del metabolismo suele ser mayor que la influencia de la edad.

La inducción de las enzimas hepáticas por el tabaco parece ser menor en el anciano, mientras que la acción inhibidora de la cimetidina es más acusada⁹.

Eliminación.

La eliminación renal está considerada el cambio farmacocinético más importante en el anciano. Entre la cuarta y octava décadas de la vida, la masa renal disminuye un promedio del 20% y el flujo renal se reduce unos 10 ml/min por década después de los 30 años³. La velocidad de filtración glomerular, expresada por el aclaramiento de creatinina, disminuye un 35% entre los 20 y los 90 años. De igual modo, se produce un descenso de la función renal tubular (p.ej. descendiendo la capacidad máxima de reabsorción de glucosa) y disminuye la capacidad de concentrar la orina. Además, la excreción renal de los fármacos se encuentra notablemente reducida en presencia de deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, retención urinaria, nefropatías y pielonefritis.

La determinación del aclaramiento de creatinina como medida del filtrado glomerular a través de la recogida de orina durante 24 horas suele ser difícil y costosa en el anciano. La creatinina sérica puede ser engañosa (aumenta menos de lo esperado debido a que está reducida su formación por disminución de la masa muscular), por lo que la estimación del aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica debe corregirse en función de la edad (ecuación de Cockcroft y Gault⁶):

$$ClCr_{\text{varón}} = \frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg})}{72 \times (\text{Cr sérica en mg / dl})}$$

$$ClCr_{\text{mujer}} = ClCr_{\text{varón}} \times 0,85$$

Deberá vigilarse el tratamiento con fármacos que se eliminan por el riñón y tienen un índice terapéutico pequeño (amantadina, aminoglucósidos, cimetidina, digoxina, hipoglucemiantes orales, litio o procainamida).

Los fármacos que se eliminan por secreción tubular también presentan una excreción disminuida con los años. Esto resulta clínicamente significativo en medicamentos como la nitrofurantoína: la concentración en la orina depende del aclaramiento de creatinina y por debajo de los 40 ml/min las concentraciones urinarias no alcanzan valores terapéuticos, por lo que rara vez es útil en el anciano.

Modificaciones farmacodinámicas.

La farmacodinámica se refiere a los procesos implicados en la interacción entre un fármaco y un órgano efector que conduce a una respuesta. La farmacodinámica mide la intensidad, el pico y la duración de la acción de un medicamento.

El envejecimiento puede afectar la respuesta a los fármacos de diversas formas¹⁷. La involución funcional, unida a la presencia de múltiples patologías, altera la sensibilidad del anciano a los fármacos y la respuesta compensadora a su acción.

Se han llevado a cabo relativamente pocos estudios para averiguar el estado de la función de los **receptores**. Los más estudiados han sido los receptores adrenérgicos. Los adrenorreceptores beta median respuestas disminuidas en el anciano (tanto los agonistas, como la isoprenalina y la terbutalina, como los antagonistas, como el propanolol). Así, la frecuencia cardiaca responde a estos fármacos de forma disminuida al avanzar la edad. Aparentemente, los receptores están inalterados, pero existe una capacidad disminuida para formar complejos de alta afinidad en estos receptores. La desensibilización de los receptores se presentaría, porque la noradrenalina aumenta con los años, por lo que la respuesta a los agonistas beta disminuye.

También los cambios a nivel de los receptores podrían explicar la mayor susceptibilidad de los ancianos a las benzodiazepinas. REINDENBERG y colaboradores¹⁹ estudiaron las relaciones entre las dosis de diazepam, los niveles plasmáticos, la edad y la depresión del sistema nervioso central. Sus resultados demostraron que los ancianos requieren una dosis y un nivel plasmático de diazepam más bajos que los jóvenes para alcanzar el mismo nivel de sedación. CASTLEDEN y colaboradores⁵ demostraron también un aumento de la sensibilidad al fármaco y de la alteración psicomotora en sujetos ancianos comparados con los más jóvenes cuando tomaban nitrazepam. En general, el anciano será más sensible a los efectos que sobre el sistema nervioso central producen distintos fármacos (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepinas, cimetidina, fenotiazinas o levodopa).

Los pacientes ancianos parecen ser más susceptibles a los efectos colaterales de las medicaciones antipsicóticas. Síntomas extrapiramidales, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos se presentan con más frecuencia que en los pacientes más jóvenes y son peor tolerados¹⁸. Los ancianos con tratamiento antipsicótico son más susceptibles a presentar síntomas parkinsonianos, quizá por una reserva de dopamina ya disminuida. Si se añade un antagonista dopaminérgico como la fenotiacina o el haloperidol, puede provocar en el paciente anciano parkinsonismo o desenmascarar una enfermedad de Parkinson latente. En un estudio de varios casos de enfermedad de Parkinson de novo, el 51% de los pacientes presentaban parkinsonismo inducido por medicación²². Los pacientes ancianos presentan discinesias tardías con más frecuencia y precozmente con el tratamiento, incluso con dosis bajas de neurolépticos. Esto puede deberse a una hipersensibilidad de los receptores a la dopamina en la zona nigroestriada. La discinesia tardía es con más frecuencia persistente y grave en los ancianos.

Una vez que el fármaco ha producido su efecto, el organismo responde intentando conservar su equilibrio. En el anciano estos mecanismo reflejos están alterados y responden con mayor lentitud y menor intensidad. Así, los reflejos barorreceptores son menos eficaces, y cualquier hipotensor produce con más frecuencia ortostatismo en los ancianos. Esta hipotensión ortostática es acentuada o provocada por fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, levodopa), vasos y función cardíaca (antihipertensivos) o volemia (diuréticos).

Los ancianos parecen ser más sensibles a los efectos de anticoagulantes tipo warfarina, y es necesario reducir las dosis para conseguir un buen efecto anticoagulante. No está del todo claro a qué se debe esta hipersensibilidad. Puede haber un relativo déficit de vitamina K o de factores de la coagulación dependientes de vitamina K en el anciano. Podría haber incluso un aumento de los factores inhibidores de la coagulación. Además, la warfarina se une con mucha afinidad a la albúmina, por lo que también debemos considerar las posibles alteraciones en las uniones a las proteínas de transporte. Se ha debatido si la edad en sí misma sería un factor de riesgo independiente de las complicaciones del tratamiento con warfarina.

La administración de suero fisiológico produce con mayor frecuencia sobrecarga cardíaca o renal; también están aumentadas las consecuencias de la depleción de volumen producidas por la restricción de sodio o diuréticos, debido a la disminución de la secreción de renina.

Por último, los cambios fisiológicos en el paciente geriátrico pueden exagerar los efectos de algunos fármacos como los agentes anticolinérgicos. La disminución de la motilidad del tracto gastrointestinal predispone al estreñimiento. La retención urinaria se refuerza en los pacientes con obstrucción del flujo, como los de la próstata hipertrofiada. Los efectos anticolinérgicos

inducidos en el sistema nervioso central, como delirio y alteración de la memoria, pueden ser más pronunciados en el anciano y son más molestos que en los pacientes más jóvenes.

PLURIPATOLOGÍA

Cerca del 80% de los ancianos padecen alguna enfermedad crónica, como diabetes, hipertensión, artrosis, insuficiencia cardíaca, etc. Además, muchos de estos pacientes, presentan varias patologías simultáneamente. De hecho, el 36% de los ancianos tienen más de tres enfermedades crónicas.

Muchas de estas enfermedades modifican por sí mismas la respuesta frente a los medicamentos, siendo parcialmente responsables de la modificación de la respuesta farmacológica de los ancianos, como ya se ha comentado antes. Por otro lado, los fármacos administrados para su tratamiento pueden ocasionar interacciones que disminuyan la respuesta terapéutica o potencien la toxicidad. La desnutrición, frecuente en el anciano con enfermedades crónicas, y el alcoholismo, no siempre investigado, son situaciones que por diversos mecanismos modifican por sí mismas la respuesta farmacológica.

Con frecuencia, el número de fármacos consumido por los ancianos es alto. La polifarmacia es habitual en este grupo de edad, problema que se produce por diversas razones. Una de las causas primarias es que la persona mayor, como ya hemos comentado, es más propensa a padecer múltiples estados de enfermedad. Cada uno de estos estados de enfermedad puede afectar al otro. El médico intenta tratar cada molestia a medida que aparece, dando medicación específica y apropiada para esa molestia. Otra causa es el fallo en el seguimiento, lo que conduce a la medicación a largo plazo no revisada. Esto favorece:

- f) la interacción con otros medicamentos, convirtiendo a uno de ellos o a ambos en ineficaz o en productor de efectos tóxicos;
- g) efectos secundarios peores que la molestia para la cual fue administrado (algunas veces los efectos secundarios son confundidos con el proceso de envejecimiento y pasan inadvertidos);
- h) adiciones innecesarias al régimen farmacológico, incluyendo medicamentos prescritos para aliviar un efecto secundario de otro medicamento que está tomando el paciente. Antes de añadir cualquier medicamento nuevo, se debe considerar la eliminación de una medicación actual.

Otros dos factores que pueden modificar la respuesta a los fármacos y que inciden directamente en el cumplimiento son el deterioro cognitivo y la dependencia funcional, situaciones frecuentes en el paciente geriátrico. El deterioro de funciones cognitivas con que cursan determinadas enfermedades (enfermedad de Alzheimer y otras demencias, patología vascular cerebral, trastornos depresivos, etc.) puede conllevar una mala cumplimentación del

tratamiento, que se va a traducir en una falta de eficacia por defecto o en la aparición de efectos tóxicos por exceso. Es importante explorar la función cognitiva del sujeto, así como la capacidad para autoadministrarse la medicación, y asegurar, en caso de que esta capacidad esté mermada, la existencia de un cuidador que asegure una correcta pauta posológica.

También la falta de autonomía puede impedir un correcto seguimiento del tratamiento. La prescripción de fármacos vía rectal en personas con pérdida de movilidad o de parches dérmicos en ancianos con artrosis severa en las manos, deberá hacerse únicamente cuando se cuente con un cuidador que posibilite su administración.

Otros procesos patológicos frecuentes en el envejecimiento que habrá que tener en cuenta para asegurar el cumplimiento son:

- a) los **déficits sensoriales**: la hipoacusia puede limitar la comprensión de la pauta posológica y los motivos de la prescripción; la pérdida de visión también dificultará la identificación de los distintos fármacos;
- b) la **disfagia**, frecuente en ancianos con patología neurológica o con grado avanzado de deterioro físico, que puede interferir en la administración de los fármacos por vía oral, tanto si se administran en forma de comprimidos como en solución;
- c) algunos **trastornos conductuales** que aparecen en patologías psiquiátricas, demencias o como respuesta psicológica conlleva la tendencia a la ocultación de las pastillas;
- d) las **alteraciones del sueño** pueden modificar el intervalo de administración de los fármacos.

Es por ello necesaria una completa evaluación geriátrica para determinar los factores tanto médicos, psicológicos, sociales y funcionales a tener en cuenta para minimizar los efectos secundarios y asegurar la cumplimentación (tabla 4.1).

FACTORES SOCIOCULTURALES

Por último, los factores socioculturales van a incidir también en una correcta cumplimentación de la medicación prescrita. Muchos estudios indican niveles de incumplimiento importantes y sugieren que más de la mitad de los enfermos no toman correctamente la medicación. Con frecuencia estos errores van a comprometer la eficacia del tratamiento.

Además de la falta de adhesión al tratamiento prescrito por el médico, otro problema importante es la automedicación. El paciente anciano toma con frecuencia fármacos que no han sido prescritos por personal sanitario. El consumo de fármacos de venta libre es muy alto en los ancianos, así como la utilización de medicamentos almacenados en botiquines caseros. Algunos

autores señalan que cerca del 80% de los pacientes geriátricos se automedica de manera habitual. Este consumo incontrolado de medicamentos hace que las interacciones sean muy frecuentes en estos pacientes.

Tabla 4.1. Evaluación geriátrica.

DATOS BIOMÉDICOS

- Diagnósticos médicos actuales y pasados (duración e impacto sobre la capacidad funcional).
- Datos nutricionales (parámetros antropométricos y biológicos; dentición e higiene bucal).
- Relación de medicamentos que toma (forma de prescripción, duración, dosis y vías de administración).
- Antecedentes de alergias o reacciones adversas a medicamentos.
- Valoración específica de los órganos de los sentidos.
- Historia de caídas.

DATOS PSICOLÓGICOS

- Función cognitiva
- Estado afectivo

DATOS SOCIALES

- Grado de integración social del anciano (presencia o no de cuidador, aceptación de ayuda)
- Características del domicilio
- Sistemas de apoyo (capacidad de los mismos y posibilidades reales de acceso y actuación)
- Escala de valores del paciente

DATOS FUNCIONALES

- Autonomía para las actividades básicas de la vida diaria
 - Autonomía para las actividades instrumentadas de la vida diaria.
-

PRINCIPIOS GENERALES DE PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES GERIÁTRICOS

Aunque las normas generales de prescripción de medicamentos son similares a las utilizadas en otras edades, existen algunos aspectos diferenciales para la población mayor que deben ser tenidos en cuenta.

1. ***Determinar si es realmente necesaria la utilización del medicamento.*** Muchos de los síntomas que refieren los ancianos no requieren tratamiento farmacológico y pueden ser controlados con medidas menos agresivas. Para ello es necesario, primero, un correcto diagnóstico; y en

segundo lugar, valorar otras estrategias terapéuticas que, en ocasiones, por requerir estructuras más complejas de organización (rehabilitación por ejemplo) o mayor tiempo de dedicación por parte del facultativo (explicación de medidas higiénicas), son menos utilizadas. Esto no significa que debamos privar al anciano de los fármacos que realmente mejoran su calidad de vida, sino evitar todo medicamento que no aporte un beneficio real. Si el anciano que estamos tratando presenta múltiples problemas es necesario definir bien las prioridades del tratamiento. No todas las situaciones observadas necesitan ser tratadas. El cuidado absoluto de todos los problemas encontrados es una meta irreal¹⁴. Y para priorizar tales situaciones, la palabra clave es la *función*.

2. Asegurar que **el fármaco elegido es el más adecuado para el anciano**. Deben elegirse los fármacos mejor tolerados y evitar los que tienen un riesgo elevado.
3. **Pauta de administración**. Hay que diseñar una pauta sencilla con el menor número de medicamentos, de tomas y de número de pastillas y dar las instrucciones por escrito para evitar errores en la toma de la medicación. El anciano puede tener dificultad para oír y recordar las instrucciones, leer las etiquetas pequeñas o distinguir entre pastillas semejantes. En algunos casos es conveniente que alguien supervise la toma de la medicación. Los envases deben ser fáciles de abrir, y la forma, el tamaño y el color de los medicamentos debe facilitar su identificación. El anciano puede tener dificultad para tragar tabletas grandes, siendo en ocasiones necesario utilizar soluciones o suspensiones e, incluso, supositorios. Cuando se usen medicamentos cuya forma de administración sea compleja (aerosoles, inhaladores) habrá que explicar al enfermo la forma correcta de utilizarlos. También puede ser útil hacer coincidir la toma del medicamento con alguna actividad (comidas, acostarse, levantarse) que refuerce la memoria del paciente.
4. **Ajustar la dosis necesaria**. Para algunos fármacos, las dosis a administrar pueden ser menores en los ancianos, pero no es así para todos ellos. De hecho, debemos asegurarnos que la dosis que administramos es una dosis terapéutica, y no utilizar dosis en los periodos de estado de enfermedad, que no alcanzan niveles terapéuticos. Sí es aconsejable comenzar en el anciano con dosis bajas de medicación y luego incrementarlas paulatinamente según la respuesta. De esta forma, disminuye de forma importante la aparición de efectos secundarios. La determinación de niveles séricos del fármaco puede ser de gran ayuda en estos pacientes. Desde las fases iniciales del tratamiento se deben vigilar estrechamente los parámetros clínicos que permiten cuantificar la eficacia del tratamiento. Igualmente, hay que vigilar aquellos signos sugerentes de toxicidad y valorar la posibilidad de interacciones.

5. **Reevaluar periódicamente la necesidad del tratamiento.** En cada visita, el médico debe plantearse si la medicación que está tomando el anciano que consulta es absolutamente necesaria en el plan terapéutico establecido. Retirar los fármacos que se estén consumiendo sin una clara indicación, retirar o cambiar los fármacos que no sean eficaces y evitar que los fármacos se tomen más tiempo del necesario.
6. **Informar** claramente al paciente o a un familiar si el anciano no es competente, de la utilidad del fármaco, forma de administración y efectos secundarios posibles y modo de actuación si aparecen. Es necesario, en muchas patologías, informar sobre la respuesta que esperamos con el fármaco y el tiempo que puede transcurrir hasta alcanzar dicha respuesta, pues la información favorecerá el cumplimiento, evitando abandonos.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARMIJO J.A., NAVARRO F.A., BENÍTEZ J., 1992. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: FLÓREZ J. *Farmacología humana* 2ª ed. Masson-Salvat, 99-122.
2. BEIZER J.L., TIMIRAS M.L., 1997. Tratamiento farmacológico y con drogas en el anciano. En: TIMIRAS P.S. *Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría*. Masson S.A., 341-348.
3. BENNETT W.M., 1990. Geriatric pharmacokinetics and the kidney. *Am J Kidney Dis* 16: 283.
4. CAPE R., 1982. Trastornos yatrógenos. En: R. CAPE, *Geriatría*. Ed. Salvat S.A. Barcelona, 199-234.
5. CASTLEDEN C.M., KAY C.M., PARSONS R.L., 1977- Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Br Med J*, 1: 10.
6. COCKROFT D.W., GAULT M.H., 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31.
7. COLT H.G., SHAPIRO A.P., 1989. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J Am Geriatr Soc* 37: 323.
8. CROOKS J., O'MALLEY K., STEVENSON I.H., 1976. Pharmacokinetics in the elderly. *Clinical Pharmacokinet* 1: 280-296.
9. DURNAS C, LOI C.M., CUSACK B.J., 1990. Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinet* 19: 359.
10. GÓMEZ DE LA CÁMARA A.. 1990. Epidemiología del envejecimiento. Uso de medicamentos en ancianos. En: GRUPO DE TRABAJO SOBRE ENVEJECIMIENTO (Ed.). *Epidemiología del envejecimiento en España*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid: 107-117.
11. GREENBLAT D., SELLERS E., SHADER R., 1982. Drug disposition in older age. *N Eng J Med*, 306: 1081-1088.
12. GRYPONPRE R.E., MITENKO P.A., SITAR D.S., AOKI F.Y., MONTGOMERY P.R., 1988. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 36: 1092.
13. LÁZARO M., RIBERA J.M., 1999. Características generales de la terapéutica en Geriatría. Principales fármacos utilizados. Interacciones y yatrogenia. En: *Monografías de actualización en Geriatría*. Editores Médicos S.A. Madrid.
14. LONG C., HAM R.J., SMITH M.R., 1990. El tratamiento de los pacientes ancianos con problemas médicos múltiples. En: HAM R.J., HOLTZMAN J.M., MARCY M.L. Y SMITH M.R. *Geriatría en Atención Primaria*. Instituto Nacional de la Salud. Madrid, 231-252.
15. NOLAN L., O'MALLEY K., 1988. Prescribing for the elderly I. Sensitivity of the elderly to

- adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc* 36: 142.
16. O'MALLEY K., KELLY J.G., 1980. Drug response at extremes of age. In: TURNER P. (Ed.) *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Macmillan, London, 124-131.
 17. O'MALLEY K., MEYHER F., 1988. Aspectos farmacológicos del tratamiento. En: EXTON-SMITH (Ed.) *Geriatría*. Editorial Pediátrica. Barcelona, 64-70.
 18. PEABODY C.A., WARNER M.D., WHITEFORD H.A., HOLLISTER L.E., 1987. Neuroleptics and the elderly. *J Am Geriatr Soc* 35: 233.
 19. REIDENBERG M.M., LEVY M., WARNER H., COUTINHO C.B., SCHWARTZ M.A., YU G., CHERIPKO J., 1978. Relationship between diazepam dose, plasma level, age and central nervous system depression. *Clin Pharmacol Ther* 23: 371.
 20. RICHEY D.P., BENDER A.D., 1977. Pharmacokinetic consequences of aging. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology* 17: 49-65.
 21. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA, 1986. *Libro blanco: el médico y la tercera edad*. Laboratorios Beecham, Madrid, p. 152.
 22. STEPHEN P.J., WILLIAMSON J., 1984. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 2: 1082.
 23. STOCKTON P., JONES J.K., 1993. Medication used by the elderly. *Aging Clin Exp Res* 5: 337-347.
 24. SUBDIRECCIÓN GENERAL DE INFORMACIÓN Y ESTADÍSTICA SANITARIA, 1994. Encuesta Nacional de la Salud 1993. *Rev San Hig Pub* 68: 121-178.
 25. TRIGGS E.J., NATION R.L., 1975. Pharmacokinetics in the aged: a review. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 3: 387-418.
 26. VARGAS E., GARCÍA M., 1997. Principios generales de utilización de medicamentos. En: RIBERA J.M. y CRUZ A.J. *Geriatría en atención primaria*, 2ª edición. J. Uriach & CIA. Barcelona.
 27. VESTAL R.E., et al., 1975. Antipyrine metabolism in man: influence of age, alcohol, caffeine and smoking. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 18: 425-432.
 28. WILLIAMSON J.Y., CHOPIN J.M., 1980. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: a multicentre investigation. *Age and ageing* 9: 73.
 29. YUEN G.J., 1990. Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin Geriatr Med*, 6: 257.

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN GERIATRÍA

I. Lucas y J.P. García Gómez

*Departamento de Medicina Interna
Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra*

INTRODUCCIÓN

El sistema cardiovascular, como los demás órganos y sistemas, experimenta con el envejecimiento modificaciones derivadas de tres variables:

7. Cambios fisiológicos debidos al paso del tiempo.
8. Secuelas morfológicas y funcionales de todas las enfermedades y alteraciones médicas o quirúrgicas ocurridas a lo largo de la vida.
9. Modificaciones condicionadas por el tipo de vida –el medio ambiente en que se ha desarrollado– y por los factores de riesgo a los que ha estado expuesto el paciente.

Todo ello trae como principales consecuencias:

- El cambio en las características morfológicas, funcionales y semiológicas del corazón del anciano.
- Un aumento del número de trastornos ligados a la edad (morbimortalidad), al reducirse el margen de reserva fisiológico y aumentar la vulnerabilidad cardiaca ante cualquier agresión.
- La necesidad de afrontar el diagnóstico y tratamiento del anciano cardiópata a partir de las consideraciones previas.

CAMBIOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS AL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

CAMBIOS MORFOLÓGICOS

Cambios en el componente mecánico.

El cambio más constante y significativo es el aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, especialmente de la pared posterior, que se atribuye al aumento de la postcarga paralelo al de la presión arterial sistóli-

ca, aunque pueden contribuir factores genéticos y neuroendocrinos. Es más acusado en los pacientes con endocrinopatía.

Otros cambios son los que tienen lugar en el aparato valvular y subvalvular (calcificaciones, degeneración mixoide, aumento de la rigidez); aumenta también el colágeno subepicárdico y subendocárdico, lo que favorece la aparición de fibrilación auricular y de insuficiencia cardíaca; aumentan los depósitos de amiloide, principalmente en las aurículas; aumenta la lipofuscina en los miocitos y las zonas de fibrosis, que si son mayores de 2 cm. de diámetro suelen indicar zonas de antiguas necrosis.

Cambios en el sistema eléctrico.

El número de células sinusales desciende, calculándose que a los 70 años apenas se conserva el 10% de las que había a los 25 años. Además, aumenta la cuantía de grasa perisinusal y en torno al resto del tejido específico de conducción. Todo ello es compatible con una actividad de marcapaso normal en ausencia de enfermedad cardíaca sobreañadida, pero ayuda a explicar la mayor prevalencia de fibrilación auricular, de enfermedad del seno y, en general, de los trastornos de la conducción en el anciano.

Cambios a nivel del árbol vascular.

Se produce un aumento del grosor de la íntima por depósitos de calcio y de tejido conjuntivo, y también por aumento de fosfolípidos y ésteres de colesterol en la misma. También tiene lugar una fragmentación de la elastina y presencia de depósitos de calcio en la media. Todo ello da lugar a un aumento de la rigidez y disminución de la luz arterial y de las propiedades elásticas de la arteria.

Cambios en el sistema nervioso autónomo.

Disminuye la receptividad de los receptores adrenérgicos y, en menor medida, el número de ellos, lo que lleva consigo una peor respuesta a la estimulación y bloqueo fisiológico o farmacológico.

CAMBIOS FUNCIONALES

Músculo cardíaco aislado y envejecimiento.

El músculo cardíaco conserva a lo largo de la vida una gran capacidad para mantener una tensión adecuada: la velocidad de ascenso y la tensión máxima de contracción se mantienen prácticamente sin cambios. Alcanzada ésta, el período de contracción se prolonga algo (un 15%-20%), debido a un enlentecimiento en la fase de relajación. En la práctica, este cambio significa un acortamiento en la fase de llenado diastólico precoz, con el consiguiente peor llenado ventricular cuando hay taquicardia y mayor dificultad para la

perfusión coronaria que, como es bien sabido, ocurre en diástole. Ambas circunstancias ayudan a explicar el mayor riesgo de insuficiencia diastólica en el anciano.

Respuesta cardiaca en reposo.

En el anciano en reposo se mantienen prácticamente normales la frecuencia, el volumen minuto, el volumen de eyección, la fracción de eyección, los volúmenes finales sistólico y diastólico, y la contractilidad. Se prolonga, según lo comentado anteriormente, la fase isovolumétrica en la diástole, reduciéndose en la misma proporción la fase de llenado rápido.

Frecuencia cardiaca y envejecimiento.

La frecuencia apenas se modifica en el anciano con el reposo, aunque existe una tendencia a reducir sus valores a medida que avanza la edad, especialmente durante la noche. Disminuye la variación introducida por los movimientos respiratorios, y existe una incapacidad progresiva ligada a la edad y a la intensidad del ejercicio para alcanzar frecuencias elevadas.

Respuesta cardiaca durante el ejercicio.

Las dos consecuencias primarias más llamativas de la edad sobre la función cardiovascular cuando se somete al anciano a un ejercicio intenso son la incapacidad para lograr frecuencias cardiacas altas y el descenso en su capacidad aerobia; así, para un esfuerzo de 125W se alcanzan a los 20 años frecuencias de hasta 175 latidos/minuto, mientras que en la séptima década no se pasa de los 140 latidos/minuto. La reducción del consumo máximo de oxígeno es lineal, con pérdidas de un 30-40% a los 65 años en comparación con un joven. Una buena actividad física con ejercicios aeróbicos mejora en el anciano la función del corazón como bomba y favorece la formación de lipoproteínas de alta densidad, con el beneficio añadido en la prevención de la arteriosclerosis.

Además, durante el ejercicio, aunque sea intenso, el volumen minuto no se modifica en el anciano en relación con lo que ocurre en el joven, merced a un incremento en el volumen de eyección por latido mediante el aumento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, según el mecanismo de Frank-Starling.

Comportamiento vascular.

La principal consecuencia de los cambios vasculares es la tendencia a elevarse la presión arterial en las edades avanzadas, sobre todo durante el ejercicio.

CAMBIOS SEMIOLÓGICOS

En el anciano sin patología cardíaca añadida, apenas existen modificaciones en la exploración física o complementaria cardiovascular. Sin embargo, la valoración de los síntomas y signos físicos del anciano cardiópata debe ser cuidadosa, ya que va a requerir más tiempo (historias más prolongadas, mayores problemas de comunicación, necesidad de contar con la familia), mayor atención y una interpretación semiológica distinta y más compleja de los principales síntomas y signos, así como un diagnóstico diferencial más amplio.

En el anciano es común que las enfermedades sean atípicas en su presentación y manifestaciones, principio también válido para las enfermedades cardiovasculares. Son relativamente frecuentes las manifestaciones anterógradas (insuficiencia renal, signos neurológicos focales o globales) como expresión, a veces inicial, de insuficiencia cardíaca. Otro ejemplo es el incremento de infartos indoloros o con dolor atípico que aparecen con la edad.

La semiología paraclínica también ofrece peculiaridades. Así, los cambios en la arquitectura osteoarticular del tórax hacen que exista un aumento en la relación cardiorácica, atribuible a la disminución de la amplitud torácica. En el ECG se produce una desviación a la izquierda del eje del complejo QRS en el plano frontal, así como un ligero aumento del intervalo PR. Un 88% de los ancianos sanos presentan latidos ectópicos supraventriculares, y un 80% ventriculares. La fibrilación auricular no suele observarse en el sujeto sano, pero su frecuencia crece mucho si existe patología cardíaca concomitante. La ecocardiografía plantea problemas de ventana que se pueden resolver con las técnicas transesofágicas.

PRINCIPALES ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LOS ANCIANOS

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad pasados los 65 años y, en mayor medida, pasados los 75 años. Es también la principal causa de ingreso hospitalario, y la prevalencia de cardiopatías, arteriopatías e hipertensión arterial crece a medida que es mayor la edad entre los pacientes mayores de 65 años ingresados en Servicios de Medicina Interna.

PRINCIPALES CARDIOPATÍAS EN LOS ANCIANOS

Cardiopatía isquémica.

Es la más común, con una incidencia creciente según avanza la edad. En muchos casos (sólo presentan síntomas entre el 10 y el 50% del total según las series) es asintomática. La proporción de diagnósticos se eleva algo cuando se añade el ECG basal como criterio, y bastante más cuando se utilizan estudios ergométricos o isotópicos. La distribución por sexos se iguala progresivamente después de los 65 años.

Clínicamente puede presentarse como angor en cualquiera de sus formas, infarto, insuficiencia cardiaca o muerte súbita. El dolor coronario es más difícil de reconocer, y más frecuentemente de localización atípica y de reposo. La presencia de disnea como síntoma inicial de una insuficiencia cardiaca de origen isquémico es más común en el anciano.

El diagnóstico y la valoración funcional se establecerán sobre pilares similares a los utilizados en otras edades: historia clínica y exploración física cuidadosas, ECG basal, ecocardiografía y estudios radiológicos y de laboratorio.

Los objetivos terapéuticos fundamentales son:

- Corregir o eliminar aquello que pueda provocar angina.
- Controlar las crisis y prevenir su progresión, estableciendo, si fuera preciso, programas de prevención primaria del infarto.
- Si fracasan estas medidas, plantear la realización de coronariografía para valorar el tratamiento quirúrgico o ACTP.

Son fármacos de primera línea los nitritos y los calcio-antagonistas. Los beta-bloqueantes presentan en esta edad numerosas contraindicaciones (diabetes, EPOC, vasculopatías periféricas, bradiarritmias) y una menor capacidad de respuesta de los receptores específicos en el corazón anciano. Entre los calcio-antagonistas, las dihidropiridinas y el verapamil tienen mayor indicación en los casos asociados a HTA, mientras que el diltiazem es más eficaz en la cardiopatía isquémica pura y quizás como cardioprotector para prevenir el reinfarto.

El infarto se presenta en el anciano de forma silente con bastante mayor frecuencia que en el joven. Son comunes síntomas ajenos al aparato circulatorio: digestivos, neurológicos o cambios en el comportamiento. También suelen ser muy frecuentes las complicaciones cardiacas graves: fallo cardiaco, shock cardiogénico, trastornos en la conducción auriculo-ventricular, roturas musculares o papilares y complicaciones extracardiacas. En su fase aguda, y salvo contraindicación expresa, debe administrarse tratamiento trombolítico o realizarse angioplastia primaria en las primeras horas postin-

farto; diversos estudios han demostrado una respuesta proporcionalmente mejor en el anciano que en el adulto más joven.

Lesiones valvulares.

La etiología reumática sigue siendo la más común en el paciente anciano, aunque en disminución en nuestro país. Otras etiologías van adquiriendo mayor importancia, sobre todo aquellas derivadas de cambios anatómicos en el anillo o las valvas. También son frecuentes las insuficiencias funcionales por dilatación de la raíz aórtica o debidas a una mala función ventricular, sobre todo de origen isquémico, en el caso de la válvula mitral.

Con frecuencia las lesiones se diagnostican tardíamente, siendo las válvulas mitral y aórtica las que más se alteran. La capacidad de respuesta cardíaca puede ser menor en el paciente de edad avanzada con lesión valvular, probablemente debido a que existe un mayor grado de rigidez miocárdica.

La edad no constituye una contraindicación para las soluciones quirúrgicas. Los riesgos son algo más altos que en los jóvenes, sobre todo en las mujeres y en el recambio de la válvula mitral. La patología asociada, neurológica y diabetes especialmente, ensombrece el pronóstico. Las valvuloplastias aórtica y mitral, en especial la última, son una alternativa prometedora para aquellos casos en los que la patología asociada a los deseos del paciente contraindiquen la cirugía.

Otras enfermedades cardíacas.

Trastornos del ritmo

Son relativamente frecuentes en este grupo de edad, habiéndose ya señalado cómo un 88% de los ancianos aparentemente sanos tienen latidos ectópicos supraventriculares, y un 80% ventriculares. Otras arritmias son más raras.

La fibrilación auricular no suele observarse en el anciano sano, pero crece extraordinariamente en frecuencia si existe patología cardíaca concomitante. La enfermedad del seno es una alteración típicamente geriátrica y debe estar siempre en la mente del médico. También son más comunes los trastornos de la conducción: bloqueos aurículo-ventriculares o de alguna de las ramas del haz de His; el síncope es su manifestación más llamativa, y en ocasiones sirve de guía para el diagnóstico. El manejo terapéutico no difiere mucho del establecido para los más jóvenes, salvo por la necesidad de individualizar las dosis de los fármacos que sea necesario aplicar, y de tomar más en consideración la patología asociada y la calidad de vida que puede ofrecerse al anciano. La indicación de marcapasos viene dada por la presen-

cia de síntomas: síncope, bradicardia con menos de 40 latidos/minuto o si existe bloqueo auriculo-ventricular avanzado o trifascicular.

Tromboembolismo pulmonar y cor pulmonale crónico

Con respecto al primero se debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica y utilizar heparina, sin que la edad por sí misma constituya ningún tipo de contraindicación.

En cuanto al cor pulmonale, es una enfermedad típicamente geriátrica, y en su manejo es más importante tratar el proceso respiratorio primitivo que el de la complicación cardiaca.

Endocarditis infecciosa

Su incidencia ha aumentado en los últimos años en el anciano, probablemente derivada del mayor porcentaje de ancianos con prótesis o marcapasos, y de la superior manipulación instrumental diagnóstica o terapéutica, lo que favorece la puerta de entrada del germen responsable.

Sus manifestaciones clínicas suelen aparecer más atenuadas, lo que obliga a un mayor grado de sospecha.

INSUFICIENCIA CARDIACA

Es la vía final común de numerosos procesos. Su definición, fisiopatología y aspectos etiológicos son similares a los observables en pacientes más jóvenes. Sin embargo, conviene insistir en algunos puntos:

- Su extraordinaria frecuencia, 8 veces más elevada en la octava década que en la quinta.
- La necesidad de buscar posibles factores desencadenantes (arritmias, anemia, infecciones, hiper o hipotiroidismo, embolismo pulmonar, sobrecarga hidrosalina o abandono de la medicación).
- La dificultad clínica para valorar síntomas como la disnea o los signos de la exploración física, debiendo estar atentos ante pequeños cambios en la situación basal del anciano.

En el lado izquierdo, los datos exploratorios (ritmo de galope, estertores húmedos pulmonares, hallazgos radiológicos) serán los que nos pongan sobre la pista. En el lado derecho, una elevación de la presión venosa yugular por encima de los 6 cm suele ser definitiva.

En el tratamiento, el reposo total y la dieta sin sal deben mantenerse hasta que desaparezcan los signos de retención hídrica y deben corregirse los posibles factores desencadenantes. Los diuréticos se mantendrán mientras persistan los signos de fallo cardiaco, y estos y la digital deben ser utili-

zados con cautela, tomando en consideración la situación general del anciano y de forma específica su funcionalismo renal. El uso de digital está indicado cuando existe fibrilación auricular con respuesta rápida ventricular. En los casos de insuficiencia cardíaca por fallo de la bomba (fracaso sistólico), se deberá recurrir siempre, salvo contraindicación expresa, al tratamiento con vasodilatadores del tipo de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, desde que el diagnóstico queda establecido.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ANCIANO

El diagnóstico y tratamiento efectivo de la hipertensión arterial en el anciano es una cuestión de suma importancia. La prevalencia de la hipertensión está en torno al 54% de los pacientes entre 65 y 74 años. La hipertensión arterial sistólica supone el 65% de los casos de hipertensión en los ancianos, y los estudios prospectivos realizados muestran que tratar a los pacientes de más de 60 años con una PAS > 160 mmHg y PAD normal reduce de forma significativa los infartos de miocardio, insuficiencia cardíaca izquierda e ictus.

Al considerar el diagnóstico de la hipertensión, es importante conocer que la pseudohipertensión, debido al aumento de rigidez de la arteria braquial, y la pseudohipotensión, debido a enfermedad arteriosclerótica de la arteria subclavia, pueden ser más comunes en los ancianos. En los pacientes que desarrollan de forma brusca elevaciones de presión severas habiendo estado previamente bien controlados con un régimen modesto, debe investigarse la posibilidad de una enfermedad renovascular por arteriosclerosis arterial renal. También debe medirse la presión en ortostatismo antes de intensificar un régimen antihipertensivo, puesto que los ancianos tienen más tendencia a la hipotensión ortostática y porque disminuye la autorregulación cerebrovascular, con menos capacidad para compensar una hipotética disminución brusca de la presión de perfusión.

Los objetivos de presión para los pacientes ancianos no están plenamente definidos. En la hipertensión arterial sistólica aislada, se recomienda tratar a pacientes con valores superiores a 150 mmHg, aunque no se ha demostrado que el riesgo de eventos cardiovasculares sea mayor en niveles de PAS entre 150 y 160 mmHg. En los pacientes con PAS > 180, se debe tratar de disminuir a valores de menos de 160, y reducir en unos 20 mmHg la presión en los pacientes con PAS entre 160 y 180.

En el tratamiento antihipertensivo, se deben considerar no sólo los valores apropiados de presión arterial a obtener, sino también si hay otros factores de riesgo cardiovascular para corregirlos (tabaco, hiperlipidemia, hipertrofia ventricular izquierda y resistencia insulínica). Las tiazidas deben considerarse como primer fármaco en la hipertensión arterial. Los ancianos responden menos a los beta-bloqueantes que los pacientes jóvenes cuando se

utilizan como fármaco único. Además, los beta-bloqueantes deben utilizarse con mucha precaución en pacientes con disfunción sistólica, EPOC y enfermedad vascular periférica. Los calcio-antagonistas pueden utilizarse en ancianos con cardiopatía isquémica asociada. Los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina son de elección en los pacientes con disfunción sistólica y diabetes, y los alfa-bloqueantes en pacientes con hipertrofia benigna de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. AA.VV., 1993. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 153: 154, 1993.
2. GORE J., BECKER R., TREFENBRUMN A., et. al, 1993. The National Registry of Myocardial Infarction Investigators (NRM): Current trends in the treatment of elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 21: 481.
3. LAKATTA E.G., GERSTENBLITH G., 1997. The Aging Heart: structure, function and disease. En: *Heart Disease*, Braunwald, 5th Edition, Vol. 2, pp. 1687-1703.
4. MARCUS F.I., RUSKIN J.N., SURAWICZ B., 1987. 18th Bethesda Conference. Cardiovascular disease in the elderly. Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 10 (Suppl A): 66A-72A.
5. RIBERA CASADO J.M., 1994- Aparato circulatorio: envejecimiento cardiaco. Principales cardiopatías en los ancianos. Vasculopatías periféricas arteriales y venosas. En: *Manual de Geriatría*, 2^a edición. Masson-Salvat, pp. 193-207.
6. WEI J.Y., 1992. Age an the Cardiovascular System. *N Engl J Med* 327: 1735-1739.
7. WENGER N.K, FRANCIOSA J.A., WEBER K.T., 1987. 18th Bethesda Conference. Cardiovascular disease in the elderly. Heart failure. *J Am Coll Cardiol* 10 (Suppl A): 73A-76^a.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN GERIATRIA

I. Lucas y J.P. García Gómez

*Departamento de Medicina Interna
Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra*

INTRODUCCIÓN

El aparato respiratorio está sometido, lo mismo que el resto del organismo, a un proceso de envejecimiento. Este proceso tiene unas manifestaciones morfológicas apreciables anatómica e histológicamente e, íntimamente ligadas a ellas, unas modificaciones funcionales. Hay que tener en cuenta que, tras la piel, el sistema broncopulmonar es la parte de nuestro organismo más expuesta a los cambios ambientales y, en ese sentido, requiere, tal vez en mayor medida que otros órganos y aparatos, una especial sensibilidad para adaptarse a esas agresiones externas.

Al igual que ocurre en otros sistemas, muchas veces resulta difícil diferenciar los cambios debidos al proceso de envejecimiento de aquellos que se deben a enfermedades subyacentes actuales o pasadas que comprometen o han comprometido al aparato respiratorio.

CAMBIOS RESPIRATORIOS ASOCIADOS AL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

MODIFICACIONES ESTRUCTURALES

Cambios en el aparato respiratorio propiamente dicho: vías aéreas y parénquima pulmonar.

En las vías aéreas extrapulmonares los cambios más importantes son:

- Aumento de la rigidez traqueal debido a la calcificación de sus cartílagos.
- Aumento de su luz como consecuencia de una pérdida del resorte elástico de las grandes vías aéreas extrapulmonares.
- Disminución en la cuantía de los cilios y enlentecimiento de su actividad.
- Aumento en el tamaño de las glándulas mucosas bronquiales.

La mayor parte de los cambios estructurales del pulmón están en relación con una pérdida en la capacidad de retracción (resorte elástico) que se traduce en:

- Mayor longitud de reposo del tejido de sostén.
- Pérdidas y adelgazamiento de las fibras elásticas en torno a las vías aéreas distales pequeñas y a las bocas de los alvéolos, con agrandamiento de los conductos alveolares y aplanamiento de los alvéolos, lo cual lleva consigo una disminución de la superficie interna del pulmón.

También tienen lugar cambios en la composición y propiedades del colágeno pulmonar.

Cambios extrarrespiratorios en relación con la caja torácica.

La edad determina cambios sustanciales en los huesos y articulaciones que envuelven externamente el pulmón y en los músculos abdominales, torácicos y el diafragma, esenciales en la respiración.

En el esqueleto se produce una descalcificación progresiva que da lugar a la aparición de osteoporosis, que determina una pérdida de altura, una reducción del diámetro vertical de la caja torácica, y un aumento de los diámetros antero-posterior y transversal del tórax, con una limitación restrictiva de la ventilación. Junto a ello, se produce una calcificación de los cartílagos costales que hace más significativa la rigidez de la caja torácica.

En la musculatura respiratoria se produce cierta pérdida de tono de los músculos abdominales, que puede suponer un déficit funcional en situaciones en las que puede ser necesario recurrir a los músculos auxiliares de la respiración.

MODIFICACIONES FUNCIONALES

Cambios producidos en los volúmenes y capacidades pulmonares.

La capacidad ventilatoria está determinada por la resistencia de las vías aéreas, la elasticidad del parénquima pulmonar, el volumen del pulmón y la fuerza de los músculos respiratorios. En virtud de las modificaciones descritas anteriormente para las mismas, se producen los siguientes cambios en los parámetros espirométricos:

- Capacidad vital (CV): es el volumen total de gas que puede exhalarse después de una inspiración profunda. Desciende entre 19 y 35 ml/año a partir de los 35 años.
- Volumen espiratorio forzado (VEMS): es el volumen de aire exhalado en 1 segundo con una espiración forzada después de una inspiración profunda;

mide la resistencia de las vías aéreas. Desciende 30 ml/año en no fumadores.

- Índice de Tiffenau (VEMS/CV): se observa una reducción de este índice, ya que el descenso del VEMS es superior al de la CV.
- Curva de flujo-volumen: como consecuencia de la pérdida del retroceso elástico pulmonar, esta curva en el anciano se acerca a la del enfisema. Se afectan los flujos espiratorios, sobre todo los de la última parte de la espiración forzada, dando a la curva una forma cóncava en su parte final.
- Otros parámetros también sufren cambios: aumentan el volumen residual, la capacidad residual funcional y el espacio muerto fisiológico. La capacidad pulmonar total y el volumen pulmonar total no sufren modificaciones.

Cambios producidos en los valores gasométricos.

Se ha observado que la edad no modifica el pH ni la pCO₂; sin embargo, se observa un descenso de la pO₂, estimado en 0,42 mmHg por año, sobre todo en la posición de decúbito.

Cambios producidos en el control de la ventilación.

En los ancianos hay una disminución del 50% en la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia. Este descenso se atribuye a una pérdida en la capacidad de respuesta funcional de los quimiorreceptores tanto centrales como periféricos.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN EL ANCIANO

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del aparato respiratorio constituyen una de las patologías más frecuentes entre la población anciana. Como datos de su incidencia, indicaremos que representan en torno al 17% de las enfermedades que afectan a los ancianos que viven en la comunidad. Si analizamos la población ingresada en un Servicio Hospitalario de Geriátrica, representan el 37% del total de ingresos.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Dado que la clínica de la insuficiencia respiratoria es poco específica, se ha tenido que recurrir a parámetros analíticos para su definición. Se habla de insuficiencia respiratoria cuando en el aire ambiental existe una pO₂ < 60 mmHg, con o sin una pCO₂ > 50 mmHg. Es muy importante distinguir cuándo es una forma crónica y cuándo es aguda, en la cual el organismo no

ha tenido tiempo de poner en marcha sus mecanismos compensadores. La diferenciación se basa en la historia clínica, la exploración física y la comparación de las gasometrías previas con las actuales.

Existen múltiples factores capaces de desencadenar una insuficiencia respiratoria: infección respiratoria (viral o bacteriana), insuficiencia cardíaca izquierda, tromboembolismo pulmonar, depresión del centro respiratorio por fármacos sedantes, cirugía abdominal alta o torácica, neumotórax, fatiga muscular por desnutrición, hipocaliemia o hipomagnesemia, dietas hipercalóricas, alcalosis metabólica, fractura costal, etc. Los pacientes con EPOC son especialmente vulnerables.

Dentro de las manifestaciones clínicas, la más destacada es la disnea con taquipnea y trabajo respiratorio importante; taquicardia, sudoración y normotensión, junto con taquiarritmias, son datos relativamente frecuentes. Suelen existir trastornos de la conciencia y disminución de la capacidad intelectual debido a los efectos de la hipoxemia e hipercapnia.

Ante un paciente con las anteriores características se aconseja la obtención de gasometría arterial, hemograma, glucosa, urea e iones y radiografía de tórax y ECG. El tratamiento se basa en iniciar oxigenoterapia a concentraciones bajas y repetir la gasometría para valorar la evolución y los criterios de gravedad, utilizar broncodilatadores y medidas de fisioterapia y tratar la causa desencadenante de la agudización.

NEUMONÍAS AGUDAS BACTERIANAS EN EL ANCIANO

Las neumonías en el anciano presentan características diferenciales respecto a las del adulto debido a los siguientes motivos:

- Los agentes patógenos más frecuentemente responsables son distintos.
- La susceptibilidad a la infección es diferente.
- Las características clínicas son especiales.
- El diagnóstico es habitualmente más difícil.
- Las complicaciones son más frecuentes, y la letalidad mucho mayor, debido a que en un 50 a 80% de los casos el paciente anciano es portador de una o más enfermedades.
- El tratamiento, casi siempre intrahospitalario, ha de ser estrechamente vigilado.

Las neumonías agudas aparecen en anciano con una frecuencia entre 2 y 6 veces mayor que la que se detecta entre la población adulta.

En cuanto a la etiología, el neumococo es el agente bacteriano más frecuentemente aislado en la neumonía extrahospitalaria del anciano, responsable del 50-60% de los casos. Otros agentes frecuentes son *Klebsiella pneu-*

moniae, *Haemophilus influenzae*, *Bramhamella catarralis*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. En las intrahospitalarias, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* y *Serratia* son los agentes etiológicos más frecuentes.

Las características clínicas de la neumonía en el anciano se apartan de las del adulto: tienen un curso indolente y larvado, y su sintomatología es poco manifiesta, con escasa tos y mínima expectoración; el típico escalofrío inicial no suele presentarse y la fiebre es o muy moderada o inexistente. En los signos clínicos destacan los cambios de conciencia y del estado mental; la somnolencia y la confusión pueden ser el primer y a veces único síntoma. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la radiografía de tórax, y el tratamiento no difiere especialmente del indicado en el adulto; en casi todos los casos debe ser intrahospitalario (antibiótico intramuscular o intravenoso), no debiendo utilizarse la penicilina sola. Debe tenerse en cuenta la mayor frecuencia de reacciones adversas.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Se entiende por esta enfermedad el aumento mantenido de las resistencias al flujo aéreo espiratorio. Los procesos que con mayor frecuencia conducen a este síndrome son: bronquitis crónica, enfisema y asma. Constituye, junto a las neumonías, la expresión clínica más común en la patología respiratoria geriátrica, y representa en torno al 20% de los ingresos hospitalarios en personas mayores de 65 años.

Bronquitis crónica.

Viene definida por criterios puramente clínicos: tos y expectoración mantenida a diario, al menos 3 meses al año, durante 2 años consecutivos. Sigue un curso variable y progresivo, con gran tendencia a la invalidez. Se puede dividir en 2 fases: estable y de agudización. En el anciano, el paso de una fase estable a una agudización no está tan bien marcado como en edades más jóvenes, y la enfermedad evoluciona por ondas de más y menos agudización.

El principal factor etiopatogénico es el tabaco, al igual que en edades más tempranas.

Clínicamente, destacan tos y expectoración matutinas, disnea progresiva, cianosis y aspecto abotargado; con relativa frecuencia, pueden presentar cuadros de infección respiratoria, tanto de vías altas como bajas, de peor pronóstico que en jóvenes. La evolución de estos pacientes es hacia cuadros de insuficiencia cardíaca derecha, llegando a la situación final de cor pulmonale.

Pruebas complementarias

- Los hallazgos de laboratorio más habituales son la elevación de hematíes, hemoglobina y hematocrito, como corresponde a una poliglobulia secundaria.
- En la radiografía de tórax pueden observarse unos campos pulmonares ricos en vascularización, silueta cardiaca aumentada de tamaño e hilios prominentes.
- En el electrocardiograma suele observarse un eje hacia la derecha con crecimiento auricular derecho y presencia de bloqueo de rama derecha.
- Las determinaciones espirométricas muestran un patrón obstructivo con un descenso del VEMS y del índice de Tiffenau. También es útil observar la respuesta a los broncodilatadores.
- La gasometría mostrará la presencia de hipoxemia con hipercapnia, así como una elevación de la diferencia alveolocapilar. Hasta un 80% de los ancianos afectados de bronquitis crónica presentan hipoxia durante el sueño, que puede obedecer a múltiples causas: hipoventilación alveolar, alteraciones de la ventilación/perfusión, apneas centrales, broncoespasmo nocturno, etc., que se traducen por inversión del ritmo del sueño, ronquidos, cefaleas o policitemia. Estas alteraciones son especialmente peligrosas en los ancianos por el riesgo de provocar arritmias.

Enfisema.

Se define como una distensión del espacio aéreo distal a los bronquiolos terminales con destrucción de las paredes alveolares. Según la distribución de la afectación patológica se puede clasificar en centrolobulillar y panlobulillar. En la primera, los cambios destructivos se localizan en las regiones de los bronquiolos respiratorios; esta es la forma más frecuente de enfisema en el anciano. En la forma panlobulillar, todo el acino está involucrado.

El factor etiopatogénico más frecuente en los ancianos lo constituye el tabaco, al alterar el balance de elastasas-antielastasas.

Los síntomas son de aparición tardía; el único claramente atribuible al enfisema es la disnea de esfuerzo. No obstante, debido a su asociación frecuente con la bronquitis crónica, pueden aparecer otros síntomas. Solo un pequeño porcentaje de enfermos presentan enfisema puro. Destaca a la exploración el hábito asténico, un tórax insuflado con aumento del diámetro anteroposterior y atenuación del murmullo vesicular.

La diferenciación con la bronquitis crónica no es fácil, aunque hay unos datos orientativos: la disnea como síntoma predominante, la insuficiencia cardiaca derecha rara, la pCO_2 normal o disminuida y una menor tendencia a la poliglobulia.

Pruebas complementarias

- La radiografía de tórax es útil, aunque no específica. Se observa aumento del espacio retroesternal y retrocardíaco, aumento de la separación intercostal, aplanamiento diafragmático y pérdida de vasos periféricos.
- En el estudio espirométrico encontraremos un descenso del VEMS y de la capacidad vital con un aumento del volumen residual y de la capacidad funcional residual. Como resultado de la destrucción anatómica, la capacidad de difusión y el retroceso elástico están disminuidos.
- Los valores gasométricos se mantienen estables hasta las últimas fases, donde se observará hipoxemia con niveles normales de $p\text{CO}_2$.

Tratamiento.

Podemos considerar el tratamiento de la EPOC desde tres puntos de vista: actuación sobre la enfermedad en sí, modificar los factores de cronificación y tratar las enfermedades asociadas. En este sentido, se debe prestar especial atención sobre los fármacos administrados a los ancianos, debido a los cambios en su absorción, distribución y metabolismo.

La insistencia terapéutica fundamental se debe realizar sobre el abandono del tabaco, y esto incluso en los pacientes ancianos.

Las medidas higiénicas necesarias son mantener una buena ventilación, temperatura uniforme y humedad adecuada en el domicilio del paciente.

Deben prevenirse en lo posible las situaciones que pudiesen agravar su cuadro respiratorio, sobre todo las de tipo infeccioso. Se debe instituir un tratamiento precoz de la infección pulmonar, que cuando es bacteriana suele deberse al neumococo. Es importante que se reconozca el aumento de expectoración y su cambio de coloración, el incremento de la disnea y la presencia de fiebre para acudir al médico. Para el tratamiento adecuado de estas infecciones se emplea amoxicilina oral o amoxicilina-clavulánico, durante 7-10 días. Todos los ancianos deben vacunarse anualmente contra la gripe, tengan o no EPOC.

Deben adoptarse las medidas de reentrenamiento de la respiración.

Los broncodilatadores son particularmente útiles en los casos en que la obstrucción bronquial sea parcialmente corregible; son de elección los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) en combinación con beta-2-adrenérgicos inhalados como fármacos de base, utilizándose los corticoides sobre todo en pacientes con un mayor componente asmático –inhalados-, y cuando tiene lugar una insuficiencia respiratoria aguda –endovenosa-. Las teofilinas son fármacos con acción broncodilatadora, estimulante del SNC y del músculo cardíaco, y diurética, aunque su estrecho rango terapéutico y su interacción con múltiples fármacos hacen que su uso suele restringirse a

pacientes con EPOC severo cuya espirometría mejora con el tratamiento, y también subjetivamente.

El tratamiento con oxígeno domiciliario se realizará a través de gafas nasales durante 15 horas diarias que incluyan los periodos de sueño, en pacientes con $pO_2 < 55$ mmHg o entre 55 y 59 mmHg asociada a policitemia, cor pulmonale crónico, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o disfunción mental.

Otros procedimientos terapéuticos incluyen la realización de flebotomías en pacientes con policitemia, con lo cual se obtendrá una mejor respuesta al ejercicio, y la utilización de mucolíticos, aunque es muy debatido, prefiriéndose una buena hidratación y humidificación del aire.

ENFERMEDADES RESTRICTIVAS PULMONARES

Son aquellas en las cuales la expansión del pulmón está restringida por alteraciones del parénquima pulmonar o enfermedades de la pleura, de la pared torácica o del aparato neuromuscular. Se caracterizan por una reducción de la capacidad vital y un pequeño volumen pulmonar, pero la resistencia de las vías aéreas (en relación con el pequeño volumen pulmonar) no está aumentada. Se pueden dividir en:

Alteraciones de la pared torácica.

Comprenden la cifoescoliosis y las lesiones residuales de la tuberculosis pulmonar. La alteración inicial es la disnea de esfuerzo, para más tarde instalarse hipoxemia, debido a un trastorno de la ventilación/perfusión, e hipercapnia. Parte del pulmón se encuentra comprimido y son frecuentes las atelectasias. Estos enfermos tienden a descompensarse durante el sueño, motivo por el cual precisarán una buena oxigenación nocturna.

Alteraciones del aparato neuromuscular.

Comprenden la miastenia gravis, distrofias musculares y enfermedad de Guillain-Barré. Los pacientes presentan deterioro del reflejo de la tos y pérdida de la capacidad ventilatoria, todo lo cual dará lugar a disnea progresiva.

Alteraciones de la pleura.

Incluyen la fibrosis pleural y la asbestosis.

Alteraciones del parénquima pulmonar.

Comprenden la fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, enfermedades del colágeno, vasculitis, enfermedad in-

tersticial asociada a fármacos, venenos y radiación, linfangitis carcinomatosa, etc.

Las enfermedades intersticiales suelen cursar con disnea de esfuerzo, y tos irritativa. Desde el punto de vista radiológico se observará un patrón intersticial en alguna de sus formas: en vidrio deslustrado, nodular, reticular, reticulonodular o en panal de abejas. Para establecer el diagnóstico se requerirá, además de las pruebas funcionales respiratorias y en muchos casos la TAC, pruebas de actividad mediante lavado broncoalveolar e incluso biopsia pulmonar, aunque ésta deberá realizarse cuidadosamente en los ancianos. El tratamiento de estas entidades dependerá básicamente del grado de actividad de la alveolitis y se realizará mediante la utilización de corticoides o fármacos inmunosupresores del tipo de ciclofosfamida o azatioprina; evidentemente, estos fármacos deben ser valorados cuidadosamente en ancianos.

REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

Los fines que se persiguen con las técnicas de rehabilitación respiratoria son:

- Restablecer la elasticidad del parénquima pulmonar.
- Mejorar la función respiratoria en las zonas pulmonares hipofuncionantes.
- Potenciar la cinética diafragmática y costal.
- Conseguir el automatismo diafragmático y una respiración controlada.
- Corregir las alteraciones esqueléticas y musculares.

Los puntos básicos de la rehabilitación son:

- *Educación*: el paciente debe conocer con detalle el tratamiento instaurado, tanto a nivel de medicación como de uso de oxígeno domiciliario. Habrá que adaptar la información al grado intelectual de cada paciente.
- *Soporte psicosocial*: la depresión y la ansiedad contribuyen a desestabilizar la EPOC haciendo al paciente incapaz de realizar los ejercicios o el plan de trabajo para conseguir un progreso.
- *Estado nutricional*: se conoce que los pacientes con EPOC y un peor estado nutricional presentan peor pronóstico. Se prefieren dietas con alto porcentaje de calorías, pero con bajo contenido de carbohidratos de absorción rápida.
- *Técnicas de kinesiterapia*: los ejercicios básicos en el anciano son automatización diafragmática, ejercicios de faja abdominal, ejercicios toracocostales, ejercicios de columna vertebral y reentrenamiento al esfuerzo.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHAUHAN A.J., LEADY B.C., 1996. Pulmonary rehabilitation in the elderly patient. En: CONNOLLY M.J. (Ed). *Respiratory Disease in the Elderly Patient*. Chapman and Hall.
2. GIL GREGORIO P., 1994. Patología respiratoria en Geriatria. En: *Manual de Geriatria*, 2ª edición., Masson-Salvat págs. 225-242.
3. KRIEGER B.P., 1994. Respiratory failure in the elderly. *Clin Geriatr Med* 10: 103-119.
4. KRUMPE P.E., KNUDSON R.J., PARSONS G., et al., 1985. The aging respiratory system. *Clin Geriatr Med* 1: 143-175.
5. WADE J.F., KANG T.E., 1993. Infiltrative and interstitial lung disease in the elderly patient. *Clin Chest Med*. 14: 501-521.
6. WEBSTER J.R., Jr., CAIN T., 1997. Pulmonary Disease. En: *Geriatric Medicine*, 3rd edition., Springer, pp. 653-665.

DIABETES EN EL ANCIANO

J. Salvador

*Departamento de Endocrinología
Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra*

INTRODUCCIÓN

El colectivo correspondiente a la tercera edad, considerando la misma por encima de los 65 años, constituye un grupo de población de alto crecimiento en términos de prevalencia en los últimos años. En el momento actual representa un porcentaje superior al 12% de los ciudadanos en los Estados Unidos, donde se prevé que en el año 2040 el número de habitantes incluidos en este intervalo de edad se sitúe en torno al 22%¹¹². Paralelamente, la tasa de población de las personas más ancianas, con edad superior a 85 años, se incrementará en este país desde los 3 millones actuales a 13 millones⁴⁹.

La necesidad de otorgar a la diabetes mellitus una trascendencia especial en las edades avanzadas deriva no solo del hecho según el cual el trastorno muestra una prevalencia progresivamente creciente con la edad⁵⁵, sino porque cursa con particularidades que afectan significativamente al manejo del control glucémico así como al impacto socioeconómico, reconocimiento diagnóstico y tratamiento de sus complicaciones^{17, 125}.

En líneas generales, la diabetes en edades avanzadas muestra características diferenciales respecto a su curso en edades jóvenes. Entre las más destacables figuran un alto grado de comorbilidad, la frecuencia de deterioro de la capacidad funcional de los pacientes, que obliga a implicar activamente en su manejo a familiares y acompañantes, y una gran vulnerabilidad frente a la hipoglucemia^{58, 119}.

A pesar de estas evidencias, la problemática que suscita la diabetes mellitus en el anciano ha sido escasamente tratada en la literatura, donde el número de publicaciones dedicadas a este tema representa menos del 5% entre los años 1978 y 1988¹¹⁵. Aún cuando se han establecido nuevos objetivos en el manejo de la diabetes en el anciano¹¹⁷, la necesidad de realizar un esfuerzo organizativo para mejorar la detección y atención de esta entidad clínica es obvia.

EPIDEMIOLOGÍA

Las primeras observaciones que describen una prevalencia aumentada de diabetes mellitus o intolerancia hidrcarbonada en edades avanzadas datan de 1920 ¹²².

Aproximadamente 40% de individuos de edad comprendida entre 65 y 74 años y 50% de las personas de edad superior a 80 años tienen intolerancia hidrcarbonada o diabetes mellitus⁸¹. Desde otra perspectiva, 60% de los diabéticos conocidos poseen una edad superior a 60 años⁹¹. En general, los estudios epidemiológicos muestran que mientras la prevalencia de diabetes aumenta con la edad, el incremento tiene lugar especialmente hasta los 65 años, permaneciendo las tasas estables entre 65 y 85 años^{15, 129}. No obstante existen excepciones al respecto⁴¹. El estudio más amplio empleando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue realizado en USA, en el que como parte del estudio NHANES II se llevó a cabo una sobrecarga oral de glucosa en 3.772 individuos. La prevalencia de diabetes en el grupo de edad de 20-44 años fue de 2%, aumentando a 17,7% en el grupo de 65-74 años⁵⁵. La correspondiente a la intolerancia hidrcarbonada, que fue de 6,4% a los 20-44 años, ascendió a 22,8% a los 65-74 años. En general, la tasa de individuos con diagnóstico previo fue similar a la descubierta en el desarrollo del estudio, sugiriendo que existe un importante colectivo de diabéticos sin diagnosticar.

Las tasas de prevalencia varían entre países, observándose cifras de 17% en individuos de raza blanca y alrededor de 25% en otros colectivos raciales¹¹⁶. Las cifras correspondientes a un determinado colectivo o país se han visto también incrementadas a lo largo del tiempo. Tanto la mayor supervivencia como la frecuencia de obesidad y hábitos sedentarios justifican esta tendencia. No obstante, la metodología empleada, así como la mayor frecuencia de exploraciones diagnósticas, parece contribuir significativamente al aumento de la prevalencia que tiene lugar con el paso de los años. La aplicación de los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) puede modificar las tasas de prevalencia con tendencia a la baja respecto a las normas establecidas por la OMS¹⁰⁴. Este fenómeno se debe a que la glucemia postprandial aumenta mucho más que la glucemia basal con la edad. El carácter oligosintomático con que habitualmente cursa la diabetes en la etapa senil explica que aproximadamente el 50% del total de diabéticos se encuentran aún sin diagnosticar y enfatiza la necesidad de promocionar los programas de despistaje especialmente en los grupos de riesgo. Los pacientes que desarrollan diabetes por encima de los 65 años de edad se caracterizan en el 90-95% de casos por ser insulino-independientes⁶⁶. No es, pues, sorprendente que tanto la historia familiar como la coexistencia de obesidad, hipertensión arterial y sedentarismo, constituyan factores de riesgo para el desarrollo de diabetes en el anciano^{55, 88, 95}.

EFFECTOS DE LA EDAD SOBRE EL METABOLISMO HIDROCARBONADO

La alteración del metabolismo hidrocarbonado que tiene lugar con la edad se manifiesta especialmente en la glucemia postprandial, más que en la concentración basal o en ayunas. Se estima que por cada década la glucemia basal aumenta en 1 mg/dl, mientras que la postprandial se incrementa entre 6 y 13 mg/dl^{18, 63}. Se ha sugerido que el deterioro puede ser mayor en el sexo femenino⁶³.

Numerosos factores pueden verse implicados en el efecto deletéreo que el paso de los años ejerce sobre la tolerancia hidrocarbonada (figura 7.1). Tanto las alteraciones en la secreción como en la acción de la insulina, alimenta-

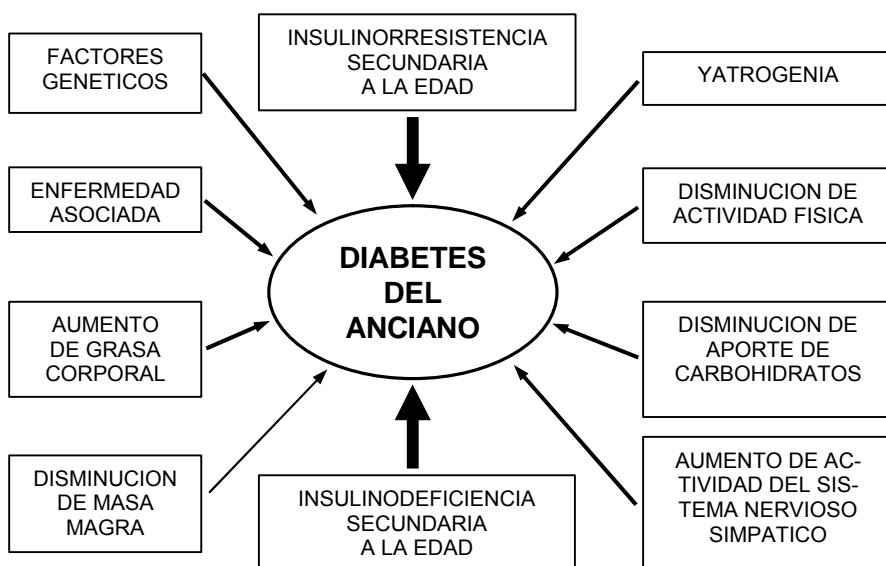


Figura 7.1. Factores que influyen en la diabetes del anciano.

ción inadecuada, sobrepeso y sedentarismo son, entre otros, elementos probablemente comprometidos en el efecto hiperglucemiante de la edad.

EFFECTOS SOBRE LA SECRECIÓN DE INSULINA

En estudios llevados a cabo en experimentación animal es evidente una reducción comparativa en la secreción de insulina en ratas macho Sprague-Dawley entre la edad de 2-4 meses y 12 meses. Este efecto parece tener lugar especialmente en islotes de pequeño tamaño, que es el tipo predominante en ratas jóvenes. En ratas Fischer 344 la secreción de insulina estimada en páncreas total perfundido no se deteriora con la edad, aunque la reducción en la capacidad secretora es evidente si se expresa como producción por célula beta^{102,123}. Se ha observado disminución en la marginación de vesículas secretoras de insulina en respuesta al estímulo con glucosa y reducción de la producción de AMP cíclico². Los efectos parecen tener lugar especialmente sobre la liberación de insulina preformada más que sobre la síntesis de novo².

Los estudios en humanos han permitido observar con frecuencia retardo en la secreción de insulina estimulada por glucosa^{18,21}. Se ha sugerido un aumento de la sensibilidad de la célula beta al polipéptido inhibidor gástrico²⁶. No obstante, es conveniente tener en cuenta que algunos estudios han puesto de manifiesto una reducción del aclaramiento de insulina con el envejecimiento que complica las conclusiones acerca de la función de célula beta extraídas de la valoración de sus niveles circulantes³¹. La valoración de la secreción de péptido C, que en contraste con la insulina carece de extracción hepática, no permite establecer diferencias en la capacidad secretora de la célula beta en relación con la edad⁴⁸. La respuesta insulínica a la administración intravenosa de glucosa o de arginina se ha observado deficiente en su primera fase^{12,97}, aunque este hallazgo no es universal. La coexistencia de alteraciones en la sensibilidad insulínica complica la interpretación de las pruebas encaminadas a valorar la capacidad secretora de insulina por parte de la célula beta. La insulinoresistencia debe desencadenar hipersecreción compensadora de insulina, lo que sugiere que el mantenimiento de las concentraciones de esta última dentro de la normalidad en dichas circunstancias es indicativa de deficiencia insulínica parcial. Así pues, aunque existen numerosas evidencias sugestivas de una deficiencia parcial de la secreción insulínica asociada a la edad, no parece que tal efecto posea una importancia determinante en la aparición de la diabetes senil. Sin embargo, este factor puede reducir la magnitud de la respuesta insulínica secundaria a la insulinoresistencia.

La participación de un componente autoinmune dirigido contra los islotes de Langerhans parece restringida a un subgrupo muy concreto de pacientes⁷⁷.

La observación de depósitos de amiloide más extensos en los ancianos puede representar un factor que contribuya a promocionar la insulinoresistencia muscular así como a disminuir la reserva insular pancreática, si bien no se disponen de datos confirmatorios en este sentido.

EFFECTOS SOBRE LA ACCIÓN DE LA INSULINA

Han sido numerosos los estudios que han demostrado la existencia de insulinoresistencia asociada a la edad. Tanto en ratas Sprague-Dawley como en ratas Wistar se han descrito con la edad una reducción en la actividad tirosina-quinasa estimulada por insulina en tejido muscular, así como en la autofosforilación del dominio tirosina quinasa del receptor insulínico^{5,70}.

Los estudios en humanos llevados a cabo mediante la aplicación de clamp euglicémico hiperinsulinémico han revelado que la utilización tisular de glucosa se reduce con la edad^{31,20,108}, si bien puede alcanzar su máximo nivel a concentraciones elevadas de insulina. Similares conclusiones se obtienen con la técnica de la toma frecuente de muestras tras sobrecarga intravenosa de glucosa¹⁰. Parece que disminuye el metabolismo glucídico no oxidativo³⁵. Las diferencias en la sensibilidad insulínica persisten aun cuando se ajustan por kilogramo de masa magra^{29,108}, descartando que este factor pueda desempeñar un papel básico en la insulinoresistencia que acompaña al envejecimiento.

Los estudios orientados a conocer la capacidad de unión de la insulina a receptores en eritrocitos, adipocitos, linfocitos o monocitos han sido controvertidos y poco concluyentes^{29,57,98}, por lo que no se considera que las alteraciones en la unión de la insulina a sus receptores tengan una influencia preponderante en la disminución de la sensibilidad insulínica. El origen de la insulinoresistencia parece radicar en los eventos postreceptor, dado que no hay evidencias que indiquen que la edad de lugar a una disminución en el número o afinidad de los receptores de insulina⁷⁸.

ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE DE GLUCOSA

Se ha descrito una reducción en la velocidad máxima del transporte de glucosa en adipocitos aislados con la edad³², advirtiéndose correlación con el grado de intolerancia hidrocarbonada³⁰. Es el transportador de glucosa GLUT 4 el más frecuentemente implicado en este fenómeno⁷³. Estas alteraciones en el transporte intracelular de glucosa deben considerarse como posibles mediadores de la alteración en la acción insulínica.

ABSORCIÓN DE GLUCOSA

Aunque la absorción de glucosa puede encontrarse ligeramente retrasada⁶⁴, no parece que este factor contribuya a alterar su disponibilidad orgánica, por lo que no se le considera desde el punto de vista etiológico como participante en la génesis de la diabetes del anciano.

PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA

Ni la producción hepática de glucosa ni su supresión por efecto de la insulina se han demostrado alteradas en la edad avanzada, si bien este último fenómeno se ha observado ligeramente retrasado en comparación con los datos obtenidos en edades más jóvenes^{64,106}. No obstante, no parece que esta mínima alteración contribuya de forma significativa a la intolerancia hidrocarbonada de la ancianidad.

HORMONAS CONTRAINSULARES

Tanto la secreción basal como estimulada de glucagón no muestra variaciones con la edad⁵¹. Sin embargo, se ha sugerido que en personas de edad avanzada existe una sensibilidad aumentada a la administración de glucagón en lo que se refiere a su efecto hiperglucemiante debido a la estimulación de la producción hepática de glucosa¹¹⁴.

Dado que la secreción de hormona de crecimiento, de reconocido efecto hiperglucemiante, disminuye con la edad, es descartable su implicación como elemento promotor de intolerancia hidrocarbonada⁴. Similar consideración merece la secreción de cortisol que no se ve alterada significativamente con la edad¹³⁰.

La posible contribución del sistema nervioso simpático es materia de controversia. Mientras que los niveles circulantes de noradrenalina se elevan con la edad¹²⁴, no se ha conseguido establecer correlación entre este parámetro y la hiperglucemia o insulinoresistencia del anciano¹². Por otra parte, no se observado reducción en el efecto estimulador del isoproterenol sobre la secreción de insulina con la edad⁸⁶. No obstante, la infusión de adrenalina en individuos de edad avanzada induce mayor hiperglucemia que la observada en personas jóvenes, sugiriendo una mayor sensibilidad al efecto hiperglucemiante por parte de las catecolaminas en la población añosa en situaciones de estrés⁸⁵. Así pues, la secreción de catecolaminas puede desempeñar un cierto papel en el desarrollo de diabetes en el anciano merced a su mayor capacidad para inducir hiperglucemia en situaciones de estrés.

OTROS ELEMENTOS RELACIONADOS CON LA EDAD DE IMPORTANCIA CAUSAL

Conforme avanza la edad, se suceden una serie de cambios en la composición corporal, actividad física y patrón de alimentación, así como la aparición de diversas patologías que ya sea en sí mismas o debido a los tratamientos que precisan pueden contribuir a deteriorar la tolerancia hidrocarbonada.

Masa magra.

La masa magra disminuye con la edad, de modo que en la séptima década aproximadamente el 30% de la masa muscular se ha perdido, alcanzando un decremento de 40-45% en la octava década¹³. Aun cuando la reducción en la masa muscular pudiera dar lugar a una menor capacidad de captación y almacenamiento tisular de glucosa, los estudios en los que se ha tenido en cuenta esta variable han demostrado que a pesar de realizar una corrección en base a la masa magra las personas de edad avanzada continúan mostrando peor tolerancia hidrocarbonada que los individuos más jóvenes³⁶. Así pues, no existen datos para sustentar la hipótesis según la cual la reducción de la masa grasa atribuible a la edad desempeña un papel determinante en la aparición de diabetes mellitus.

Masa y distribución grasa.

Tanto la masa grasa total como visceral aumentan con la edad^{28,69}, tal y como documenta el aumento en el cociente cintura/cadera. Es bien conocido que la obesidad de predominio abdominal propende a la insulinoresistencia, probablemente debido a un elevado flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado⁹. Existen numerosos estudios que han evaluado la relación entre edad, distribución de grasa corporal y tolerancia hidrocarbonada^{8,68,111}. Los resultados son variables. Mientras algunos autores encuentran relación directa entre la distribución adiposa y la capacidad de utilización de glucosa independientemente de la edad¹¹¹, otros encontraron subgrupos de pacientes sin obesidad con clara insulinoresistencia⁶⁸. Es por tanto plausible sugerir que las alteraciones en la distribución de la grasa corporal que acompañan a la edad participan en la disminución de la sensibilidad insulínica, no siendo descartable un efecto ligado al envejecimiento propiamente dicho.

Actividad física.

La actividad física favorece la insulinosensibilidad en personas de edad avanzada⁸⁰. No obstante, es preciso tener en cuenta que las personas más activas poseen menor porcentaje de grasa corporal y en muchas ocasiones menor acúmulo adiposo abdominal, así como niveles más elevados de GLUT 4 muscular⁶⁰. De hecho, la actividad física es junto a la distribución adiposa los factores más determinantes de la sensibilidad insulínica en ancianos sanos⁸⁰. Desde el punto de vista terapéutico, el entrenamiento físico se ha mostrado eficaz en mejorar la insulinosensibilidad estimada mediante clamp euglicémico hiperinsulinémico en personas de edad avanzada¹²⁸. A largo plazo, este efecto no puede separarse de sus acciones sobre la composición corporal. En general, las personas diabéticas son capaces de realizar ejercicio físico moderado que mejora la insulinosensibilidad sin llegar a normalizarla por completo. Hay consenso para considerar que la inactividad física no explica totalmente la patología en el metabolismo de los hidratos de carbono que acompaña al envejecimiento.

Factores nutricionales.

La reducción en la ingesta de carbohidratos que declaran algunas personas ancianas puede dar lugar a una disminución en la tolerancia hidrocabonada¹¹. De acuerdo con esta hipótesis, el aumento en el contenido de carbohidratos de la dieta hasta un 85% del valor calórico total durante 3-5 días aumenta la insulinosensibilidad en ancianos, pese a lo cual persiste la alteración metabólica atribuible a la edad¹¹. Por tanto, la reducida proporción de carbohidratos de la dieta puede favorecer la aparición de diabetes en el anciano, si bien este factor no parece representar un papel etiopatogénico primordial.

Fármacos.

Ya que la población añosa se encuentra frecuentemente sometida a tratamiento farmacológico, es necesario considerar este factor, dado el amplio número de medicamentos con efecto hiperglucemiante. Especialmente los fármacos antihipertensivos, entre los que se encuentran diuréticos y beta bloqueantes⁷⁴, y los antiinflamatorios de estructura esteroidea, son los que más pueden contribuir a deteriorar el metabolismo hidrocarbonado.

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de pacientes ancianos en los que se diagnostica diabetes mellitus expresa una alteración del metabolismo hidrocarbonado del tipo de la diabetes tipo 2 en el que la insulinoresistencia, y en menor medida la deficiencia insulínica, juega un papel fisiopatológico definido. Por consiguiente,

un porcentaje elevado de personas de edad avanzada en las que se diagnostica diabetes mellitus no requerirán inicialmente tratamiento insulínico. No obstante, existe un subgrupo de individuos con diabetes mellitus clasificada inicialmente como tipo 2 que muestran signos de autoinmunidad caracterizados por anticuerpos antiislete y otros dirigidos contra el enzima glutámico decarboxilasa. El término LADA (diabetes latente autoinmune del adulto), sirve para identificar este colectivo. La evidencia bioquímica de autoinmunidad pancreática puede interesar al 10-33% de pacientes de pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2^{100,136}. La presencia de autoinmunidad dirigida contra los islotes se asocia con defectos en la secreción insulínica, lo que permite delimitar un subgrupo de pacientes ancianos en los que los mecanismos fisiopatológicos que conllevan al desarrollo de diabetes mellitus poseen elementos comunes con la clásica diabetes tipo 1¹⁰⁰.

La insulinodependencia inicial puede tener lugar en relación con diabetes secundarias a pancreopatías, endocrinopatías (hipercortisolismo, hipertiroidismo, acromegalia), elevación de hormonas contrain-sulares secundaria a procesos intercurrentes, o yatrogenia farmacológica relacionada con la administración de corticoides, diuréticos o beta-bloqueantes. La tabla 7.1 muestra una clasificación de la diabetes en la ancianidad.

Clásicamente, los estudios epidemiológicos realizados sobre poblaciones con alta prevalencia de diabetes no diagnosticada muestran que la cifra de 200 mg/dl separa correctamente la población normoglucémica de la diabética tanto en el colectivo de personas jóvenes como ancianas^{3,23}. De acuerdo con esta observación, los criterios internacionalmente aceptados para el diagnóstico de la diabetes propuestos por el National Diabetes Data Group⁹⁰ o más recientemente por la ADA¹²⁶ no consideran el factor edad.

Tabla 7.1. *Clasificación de las alteraciones de la tolerancia hidrocarbonada en la ancianidad.*

Primaria

- Insulinodependiente
 - No insulinodependiente:
 - Sin obesidad
 - Con obesidad
 - Insulinotratada
-

Secundaria

- Yatrogénica:
 - Glucocorticoides
 - Diuréticos
 - Beta agonistas
 - Diazóxido
 - Pentamidina
 - Pancreopatía
 - Endocrinopatía:
 - Acromegalia
 - E. Cushing
 - Hipertiroidismo
 - Hiperaldosteronismo
 - Feocromocitoma
 - Glucagonoma
-

Intolerancia hidrocarbonada

Anomalía de la glucemia basal

Los nuevos criterios propuestos por la ADA (tabla 7.2) basan el diagnóstico en la estimación de los niveles de glucemia basal, reduciendo la indicación de la sobrecarga oral de glucosa. De acuerdo con estas normas, la determinación de glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl en dos ocasiones, la confirmación de una cifra aleatoria igual o superior a 200 mg/dl con síntomas sugestivos asociados o la comprobación de un valor de glucemia por encima de 200 mg/dl a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa otorgan el diagnóstico de diabetes mellitus¹²⁶.

Tabla 7.2. Criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes.

- **Diabetes mellitus:**

- Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) con glucemia plasmática aleatoria igual o superior a 200 mg/dl; *o bien*
- Glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dl en dos ocasiones; *o bien*
- Glucemia plasmática a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa igual o superior a 200 mg/dl.

- **Intolerancia hidrocarbonada:**

- Glucemia en ayunas inferior a 126 mg/dl con glucemia plasmática a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa inferior a 200 mg/dl y superior a 140 mg/dl.

- **Anomalía de la glucemia basal**

- Glucemia plasmática en ayunas superior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl.
-

La frecuencia de intolerancia hidrocarbonada entre las personas ancianas, que sólo puede ser diagnosticada mediante curva de glucemia, hace que esta estrategia diagnóstica basada en la glucemia basal tienda a subestimar la prevalencia de diabetes en dicho colectivo de edad^{72,104}. Aun cuando los pacientes con glucemia en ayunas inferior a 126 mg/dl y valor superior a 200 mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa (hiperglucemia aislada tras sobrecarga) puedan tener mayor riesgo macrovascular que los estrictamente normales, es posible que los que ostenten esta condición sean los que muestran cifras en ayunas superiores a 110 mg/dl (anomalía de la glucemia basal). En general, se admite que la aplicación de los criterios de la ADA son suficientes para identificar los pacientes con riesgo vascular derivado de la alteración en el metabolismo hidrocarbonado¹⁰⁴, aunque estos extremos deben confirmarse en estudios prospectivos.

Por otra parte, la estimación de la glucemia en ayunas como método de despistaje y diagnóstico ofrece una fiabilidad y reproductibilidad superior a

la curva de glucemia y varía menos que esta última prueba en relación con la edad, actividad, dieta previa o los tratamientos farmacológicos¹²⁰. En condiciones dudosas que requieren elevada precisión diagnóstica (protocolos, seguros), puede aplicarse la sobrecarga oral de glucosa cuando las cifras basales son inferiores a 126 mg/dl.

La confirmación diagnóstica puede tener lugar en tres condiciones:

10. Cuando el paciente se encuentra en buena situación clínica y muestra dos glucemias en ayunas superiores a 126 mg/dl o aleatoria superior a 200 mg/dl con síntomas sugestivos asociados.
11. Cuando el paciente se encuentra en situación grave por sufrir un proceso intercurrente (infarto de miocardio, accidente cerebro-vascular, gastroenteritis...) puede presentar hiperglucemia transitoria atribuible a estrés. Esta situación obliga a reconsiderar el diagnóstico seis semanas después del alta hospitalaria, ya que hasta en el 50% de casos la tolerancia hidrocarbonada se normaliza, pudiendo ser catalogado el cuadro en tal circunstancia con el término de anomalía previa de la tolerancia a la glucosa¹⁶.
12. Si la forma de presentación cursa con una descompensación comatosa, ya sea hiperosmolar no cetósica o cetoacidótica, el diagnóstico es evidente.

La aplicación de otros procederes diagnósticos como la glucosuria, hemoglobina glicosilada o fructosamina muestra una sensibilidad variable, por lo que no pueden ser considerados como pruebas infalibles^{14,107}. Aunque en escasa magnitud, la edad es responsable de un incremento del 0,11-0,15% por década del nivel de hemoglobina glicosilada⁹⁴.

Se estima que, por término medio, la duración de la diabetes en el momento del diagnóstico es de 5-7 años⁵⁶. Dado el frecuente carácter asintomático de la diabetes mellitus tipo 2, se recomienda llevar a cabo despistaje mediante glucemia basal a la edad de 45 años y cada tres años a partir de entonces¹²⁶.

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

El espectro de la presentación clínica varía desde las formas asintomáticas, que hacen imprescindible el despistaje sistemático, hasta cuadros derivados de disfunciones orgánicas agravadas por el desarrollo de la diabetes. En este apartado merece mención la pérdida de peso, incontinencia urinaria, deshidratación, alteraciones cognitivas y las manifestaciones derivadas de la afectación de grandes arterias.

Desde el punto de vista específico cabe destacar la periartritis escápulo-humeral, las manifestaciones de neuropatía diabética periférica con diseste-

sias y amiotrofia y la bullosis diabeticorum¹¹⁰. Con frecuencia se observan complicaciones en el momento del diagnóstico como catarata, retinopatía, nefropatía, enfermedad vascular periférica o ulceraciones en extremidades inferiores^{110,115}.

En algunos casos el debut se produce en forma de coma diabético¹¹⁰.

En general, los diabéticos ancianos muestran respuestas oligosintomáticas a las infecciones, siendo habitual la ausencia de hipertermia o incluso de dolor, como puede ocurrir en la necrosis papilar renal^{79,110}.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

La expectativa de vida se encuentra reducida en los pacientes diabéticos de forma proporcional a la edad de comienzo de la diabetes, así que cuanto más precoz es la aparición, mayor es su decremento respecto a la población no diabética, aunque este efecto no ocurre cuando el diagnóstico tiene lugar en edades superiores a 70 años⁹⁹.

La prevalencia de complicaciones vasculares en el diabético anciano aumenta en la medida que tanto la edad como la duración de la diabetes son factores que incrementan el desarrollo de las alteraciones vasculares y neuropáticas¹⁰¹. La presencia de enfermedades crónicas asociadas dificulta la adaptación a las complicaciones metadiabéticas, empeorando el pronóstico de las mismas en relación al observado en diabéticos de edades más jóvenes.

OFTALMOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética es la causa más frecuente de ceguera en USA entre las edades de 25 y 74 años. En comparación con la diabetes tipo 1, la afectación ocular en la diabetes tipo 2 tiene lugar a más corto plazo con respecto al diagnóstico, pero aumenta con el paso del tiempo menos dramáticamente que en diabéticos jóvenes⁶⁷. La patología ocular más frecuente está constituida por catarata, degeneración macular, glaucoma de ángulo abierto y retinopatía diabética. La trombosis de la arteria central de la retina y las trombosis venosas se han aceptado como complicaciones derivadas de la diabetes^{24,92}. Tanto la catarata senil (19,1% frente al 11,1%) como la degeneración macular (10,5% frente al 5,2%) se muestran más prevalentes entre la población diabética³⁴. La catarata, similar morfológicamente a la de los individuos no diabéticos, constituye la causa más frecuente de disminución significativa de visión en la diabetes tipo 2.

La oclusión capilar juega un papel básico en el desarrollo de retinopatía, dando lugar a dilataciones (microaneurismas), exudados y zonas de hipoperfusión retiniana que conducen a la proliferación vascular (retinopatía proliferante). En diabéticos ancianos la retinopatía se encuentra presente al dia-

gnóstico en el 10,5% de casos¹²¹. Al igual que en otras complicaciones de la diabetes, existen evidencias indicativas de que el control metabólico deficiente, así como el nivel elevado de lipoproteína (a), favorece el desarrollo y la progresión de la retinopatía^{83,89,93}. Son los valores de HbA1c inferiores al 7% los que se asocian con menores tasas de progresión⁸². La ausencia de sintomatología en fases iniciales aconseja llevar a cabo una evaluación oftalmológica al diagnóstico, y posteriormente con frecuencia mínima anual, que permitan indicar la necesidad de tratamiento específico, como es la foto-coagulación. La valoración fotográfica de la retina alcanza una sensibilidad de detección de retinopatía del 89%, mientras que la de la oftalmoscopia directa es de 65%⁵³. El deterioro visual en el diabético anciano posee grandes implicaciones sobre el control metabólico, así como sobre el impacto, desarrollo y tratamiento de otras complicaciones como es la neuropatía sensitivo-motora y el pie diabético.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La afectación renal inducida por la diabetes en el anciano se ve favorecida por la disminución en la masa renal y función que acompañan al envejecimiento, así como por la mayor prevalencia de otras enfermedades que comprometen la función del riñón tales como arteriosclerosis, hipertensión arterial, infecciones, neoplasias y yatrogenia farmacológica¹⁰⁹. En el momento del diagnóstico, el 8% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan proteinuria, lo que constituye un heraldo de la progresión hacia la insuficiencia renal⁶¹. No obstante, es conveniente recordar que la descompensación hiperglucémica, hipertensión arterial e infección urinaria son causa de proteinuria no necesariamente ligada a nefropatía diabética. Por otra parte, algunos estudios muestran que hasta el 32% de los casos con insuficiencia renal en pacientes diabéticos se deben a causas no relacionadas con la hiperglucemia⁴⁷. El hiperaldosteronismo hiporeninémico tiene lugar con más frecuencia en diabéticos ancianos que en los de edad más joven²². Las fases del establecimiento de la nefropatía diabética son similares a las que tienen lugar en edades más precoces evolucionando desde la microalbuminuria a la retención nitrogenada e insuficiencia renal terminal. Desde el punto de vista terapéutico, los esfuerzos deben dirigirse a optimizar el control metabólico y de las cifras tensionales, así como a evitar la nefrotoxicidad de los fármacos (antibióticos, antiinflamatorios) y contrastes yodados.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética se asocia con el tiempo de evolución de la diabetes, encontrándose en 36% de los pacientes con duración superior a 10 años. En el intervalo de edad de 70 a 79 años puede afectar al 44% de los pacientes¹³⁵. No obstante, algunos rasgos clínicos propios de la neuropatía diabética, como la alteración en la sensibilidad vibratoria y la abolición de reflejos

osteotendinosos, son comunes en personas no diabéticas de edad avanzada. La neuropatía sensitivo-motora constituye el tipo más frecuente de neuropatía. Se caracteriza por parestesias y dolor insidioso en extremidades inferiores y pies que se exacerba por la noche. A la exploración es frecuente la abolición de reflejos osteotendinosos, ausencia de sensibilidad vibratoria, térmica y dolorosa. Son típicos de la edad avanzada el síndrome de amiotrofia diabética y el de caquexia neuropática¹¹⁰. El primero se caracteriza por debilidad y pérdida de masa muscular asimétrica en región proximal de extremidades inferiores, acompañado a veces de dolor, que habitualmente se resuelve de forma espontánea¹²⁷. La caquexia neurológica cursa con neuropatía dolorosa, pérdida de peso y depresión, planteando el diagnóstico diferencial con neoplasia²⁷.

La hipotensión ortostática, gastroparesia diabetorum, caracterizada por vómitos y control metabólico irregular, impotencia, estreñimiento pertinaz, diarreas de predominio nocturno y falta de reconocimiento de las hipoglucemias, son manifestaciones propias de neuropatía autonómica. La cardioneuropatía puede cursar con alteraciones en el ritmo cardíaco que eventualmente conducen a muerte súbita. Cuando se afecta la inervación de la vejiga urinaria puede cursar con incontinencia, tenesmo u obstrucción que plantean el diagnóstico diferencial con cuadros de prostatismo.

Otra posible complicación de la diabetes a nivel del sistema nervioso central consiste en el desarrollo de alteraciones de la función cognitiva que implican a la concentración mental, capacidad de memoria y atención^{45,65} que tienen lugar con más frecuencia en la población diabética en edades avanzadas. Estos trastornos pueden encontrarse etiológicamente relacionados con la glicosilación proteica, neuropatía periférica, atrofia cortical o enfermedad vascular cerebral¹¹⁶. Observaciones aisladas han mostrado una mejoría de la capacidad intelectual con la optimización del control metabólico⁴³.

Algunos estudios han sugerido que la depresión, que de por sí afecta al 10% de la población anciana, tiene lugar con mayor frecuencia en los diabéticos³⁹, contribuyendo al deterioro en las funciones cognitivas.

Las alteraciones de las funciones superiores dificultan de forma significativa el control de la diabetes, afectando a la totalidad de recursos de seguimiento así como terapéuticos, donde se incluyen la dieta, el ejercicio físico, el tratamiento farmacológico y la asimilación y aplicación de la educación diabetológica.

MACROANGIOPATÍA DIABÉTICA

La diabetes mellitus constituye uno de los factores de riesgo vascular, junto a la hipercolesterolemia, obesidad, sedentarismo, hábito tabáquico, hipertensión arterial y factores genéticos para el desarrollo de arteriosclerosis, que posee traducción clínica en diferentes territorios vasculares.

La enfermedad macrovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica) es más frecuente entre la población diabética anciana, en la que es responsable del 50-70% de los fallecimientos^{99,132}. La insuficiencia coronaria lidera las causas de mortalidad en este capítulo. El pronóstico vital tras infarto de miocardio es significativamente más infausto en los diabéticos, entre los que el *shock* cardiogénico, insuficiencia cardíaca, riesgo de reinfarto y mortalidad en general sucede con tasas de prevalencia superiores a los de la población no diabética¹. Adicionalmente, el infarto de miocardio puede cursar sin dolor, circunstancia que ocurre hasta en un 26% de diabéticos de edad superior a 60 años⁶², dificultando su reconocimiento precoz y consecuentemente su evolución.

Similares consideraciones aplican a la enfermedad vascular cerebral, ya que los diabéticos ancianos presentan mayor prevalencia y peor pronóstico, en probable relación con afectación arteriosclerótica más intensa y extensa que la correspondiente a la población no diabética⁹⁶. Existen datos que sugieren que la hiperglucemia, *per se*, constituye un factor que empeora el pronóstico de los accidentes vasculares⁴⁴.

PIE DIABÉTICO

La interacción de neuropatía periférica, microangiopatía y enfermedad vascular arteriosclerótica aumentan la probabilidad de que se desarrollen alteraciones en los pies del tipo de callosidades, deformidades y ulceraciones, que pueden derivar en amputación parcial de la extremidad inferior afecta. De hecho, la frecuencia de amputación en el colectivo de personas diabéticas es 15 veces superior a la correspondiente a la población no diabética⁸⁷. La consiguiente mortalidad de los pacientes amputados se eleva al 41-70% en el período que se extiende 5 años tras la cirugía¹¹³, lo que expresa el riesgo vascular en que se encuentran estos pacientes. Los principales factores de riesgo de amputación incluyen la enfermedad vascular periférica y la neuropatía, cuya frecuencia aumenta con la edad. Existen otros factores que aumentan la probabilidad de ulceración (tabla 7.3). La reducción en el débito arterial y la autorregulación deficiente del flujo capilar, junto a las alteraciones en la sensibilidad térmica, nociceptiva y propioceptiva favorecen las alteraciones en el tono muscular que promocionan las deformaciones, con incremento de la presión y mayor probabilidad de ulceración. Las callosidades pueden favorecer la aparición de úlceras que muestran una evolución

tórpida debida a alteraciones en el desarrollo del tejido de granulación que comprometen la cicatrización. La descompensación metabólica y la inmunosupresión concomitante promueven el asiento de infecciones que complican la evolución. La educación diabetológica, en el marco de un abordaje terapéutico multidisciplinar, posee un papel determinante en inculcar al paciente y a los que le rodean el cuidado de los pies, donde las estrategias preventivas se han mostrado claramente eficaces para reducir el número de amputaciones y la comorbilidad asociada²⁵.

Tabla 7.3. *Factores que favorecen la ulceración del pie del diabético.*

- Neuropatía sensitivo-motora
 - Neuropatía autonómica
 - Macroangiopatía diabética
 - Movilidad articular limitada
 - Alteraciones en la distribución de la presión plantar
 - Callosidades plantares
 - Consumo de tabaco y/o alcohol
 - Historia previa de patología de los pies
-

COMPLICACIONES METABÓLICAS AGUDAS

COMA DIABÉTICO HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

Este tipo de descompensación hiperglucémica ocurre prácticamente de forma exclusiva en diabéticos tipo 2, aunque puede tener lugar en diabéticos insulino dependientes. Con cierta frecuencia (33-60%) constituye la primera manifestación de la diabetes, especialmente en diabéticos ancianos⁷⁵. La escasa pero presente reserva insulínica explica la ausencia de cetosis, lo que contribuye a que el cuadro clínico sea dominado por la hiperglucemia y la deshidratación. La concentración de sodio puede ser elevada y no se observan cuerpos cetónicos en orina. El factor precipitante más frecuente es la infección, que se identifica en 32-60% de casos, siendo la neumonía por gram negativos el tipo más frecuente, seguida por las infecciones urinarias^{75,110}. Otras causas precipitantes incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, uremia y la yatrogenia farmacológica. Entre los fármacos implicados con más frecuencia, destacan los diuréticos tiazídicos, corticoides y fluidoterapia con alto contenido en dextrosa⁷⁵. Clínicamente cursa con historia previa de poliuria y polidipsia que se sigue de síntomas de deshidratación, con evolución hacia la letargia y coma. Ocasionalmente se advierten signos de focalidad neurológica. El tratamiento se basa en la corrección de la deshidratación mediante administración de suero fisiológico isotónico o hipotónico junto con infusión de insulino terapia intravenosa a dosis bajas, con objeto de normalizar la glucemia progresivamente. Debe prestarse atención

a la evolución de la frecuente uremia y del desequilibrio hidroelectrolítico. Es conveniente añadir heparina a dosis profiláctica para evitar la aparición de fenómenos trombóticos en el marco de la hiperosmolaridad circulante⁴⁰. La mortalidad, debida a cardiopatía, accidente cerebro-vascular o infección, es elevada, alcanzando el 50% de casos^{75,110}.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Aunque es más frecuente en edades más jóvenes, puede ocurrir en pacientes ancianos³⁷. La sintomatología clínica y el tratamiento no difieren de la situación que se manifiesta en la juventud. Específicamente conviene monitorizar la presión venosa central para evitar la sobrecarga cardiocirculatoria debida a una rehidratación excesivamente vigorosa, prevenir los accidentes tromboembólicos inducidos por la hiperosmolaridad y vigilar la aparición de procesos intercurrentes de causa infecciosa.

HIPOGLUCEMIA

Es una complicación del tratamiento con antidiabéticos orales del tipo de las sulfonilureas o de la insulino-terapia. La reducción en la función renal que tiene lugar en el anciano junto a la disminución en el tono adrenérgico que dificulta su reconocimiento son circunstancias que favorecen la aparición de hipoglucemias y complican su evolución, especialmente en pacientes con deterioro cardiovascular o neurológico. Con frecuencia, las crisis hipoglucémicas se manifiestan únicamente con sintomatología neuroglucopénica, como confusión o focalidad transitoria (hemiparesia)³⁸, lo que hace necesario mantener un umbral de sospecha muy sensible ante la aparición de sintomatología neurológica inespecífica.

TRATAMIENTO

Las numerosas evidencias que ponen de manifiesto el efecto perjudicial que un control metabólico deficiente ejerce sobre la prevalencia y evolución de cardiopatías, accidentes cerebro-vasculares, retinopatía, nefropatía, ulceraciones y disfunción cognitiva, junto a la mayor expectativa de vida del paciente anciano, obligan a considerar la optimización del control glucémico como objetivo primordial del tratamiento de la diabetes. No obstante, dada la especial tendencia y gravedad de las crisis hipoglucémicas en el anciano, es necesario considerar cada caso a título individual, con objeto de prevenir las complicaciones derivadas de un ajuste metabólico excesivamente estricto en pacientes que, por sus características clínicas o circunstancias personales, se encuentran en riesgo de desarrollar hipoglucemias graves.

El tratamiento se dirige a evitar las complicaciones metabólicas agudas y la sintomatología derivada de la descompensación hiperglucémica, y a prevenir la aparición o evitar la progresión de las complicaciones vasculares tanto macro como microangiopáticas. Los beneficios de un control glucémico adecuado se traducen en una serie de efectos terapéuticos de indudable utilidad para el paciente diabéticos de edad avanzada (tabla 7.4).

Tabla 7.4. *Beneficios del control glucémico en el diabético anciano.*

- Prevención de descompensación hiperglucémica comatosa.
 - Prevención y reducción en la progresión de complicaciones vasculares:
 - Retinopatía.
 - Nefropatía.
 - Neuropatía periférica y autonómica.
 - Prevención de las crisis hipoglucémicas.
 - Prevención o mejoría de la disfunción cognitiva.
 - Prevención de la sintomatología hiperglucémica (poliuria, nicturia, hipovolemia).
 - Mejoría en la cicatrización de heridas.
 - Mayor resistencia a la infección.
 - Mayor capacidad de recuperación frente a infarto de miocardio o accidente cerebro-vascular.
 - Facilitación del control de la dislipemia.
-

Antes de establecer las líneas básicas del tratamiento a instaurar es necesario realizar un adecuado diagnóstico, no sólo de las características de la diabetes y de la posible patología y yatrogenia asociada, sino también de su estado mental, habilidad para llevar a cabo autocontrol, autoinyección, adaptación al plan nutricional, capacidad de realizar ejercicio, entorno socioeconómico y familiar. Estas circunstancias, entre otras, pueden determinar la evolución del paciente anciano con diabetes a veces con mayor influencia que la se deriva de su tratamiento dietético o farmacológico propiamente dicho. En la tabla 7.5 se recogen los factores más importantes que pueden afectar la evolución de la diabetes en el anciano.

Los objetivos de control metabólico a alcanzar son variables dependiendo de las características de cada individuo. Como indicación general, puede admitirse un nivel de HbA1c menor del 1% por encima del nivel normal, glucemias preprandiales inferiores a 140 mg/dl y postprandiales menores de 180 mg/dl con ausencia de hipoglucemias.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

En la gran mayoría de casos las recomendaciones dietéticas son similares a las correspondientes al tratamiento de la diabetes tipo 2, tipo al que pertenecen la casi totalidad de diabéticos que son diagnosticados después de los 65 años de edad. La prevalencia de obesidad en esa franja de edad es superior a la que se observa en colectivos más jóvenes, interesando a un 70% de las mujeres y 38% de los varones⁵⁴. Así pues, estos pacientes requerirán un consejo dietético encaminado a reducir el exceso de grasa mediante el seguimiento de una dieta hipocalórica equilibrada, que se ha mostrado eficaz en me-

Tabla 7.5. Factores que afectan a la evolución de la diabetes mellitus en el anciano.

- Trastornos en la sensibilidad:
 - Disminución de visión.
 - Alteraciones en la percepción del gusto.
 - Alteraciones en la sensibilidad térmica, nociceptiva y propioceptiva.
 - Dificultades para la alimentación:
 - Anorexia.
 - Temblor.
 - Artropatía.
 - Mal estado dentario.
 - Trastornos en la función gastrointestinal (neuropatía autonómica).
 - Trastornos en el reconocimiento del hambre y la sed.
 - Efectos de enfermedades asociadas:
 - Infecciones, neoplasias, enfermedades degenerativas.
 - Reducción de movilidad y capacidad física.
 - Trastornos neuropsiquiátricos:
 - Disfunción cognitiva.
 - Depresión.
 - Yatrogenia medicamentosa.
 - Factores sociales:
 - Soledad y aislamiento.
 - Escasa solvencia económica.
-

jorar el control metabólico¹⁰³. En primer lugar, se debe concretar el contenido calórico necesario para obtener un balance calórico negativo, teniendo en cuenta las características antropométricas y el ejercicio físico que se va a programar. El reparto de carbohidratos de forma regular en 6 tomas a lo largo del día es fundamental para evitar hipoglucemias cuando se va a instaurar tratamiento con sulfonilureas o insulina. El contenido de principios inmediatos se reparte en 55% de carbohidratos, 30% de grasas y 15% de proteínas.

La anorexia puede resultar un problema frecuente en el anciano, generado por factores orgánicos y funcionales⁸⁴. Ocasionalmente, el mal estado dentario constituye una causa determinante solucionable.

No debe olvidarse la coexistencia de patología asociada (hiperlipemia, hipertensión arterial, enfermedad digestiva, renal, etc.) que haga necesario reajustar el plan nutricional e incorporar nuevas indicaciones. La actuación multidisciplinar que contemple el trabajo conjunto de endocrinólogo, dietista, asistente social y educador en diabetes se hace imprescindible para indicar un tratamiento personal y específico así como para conseguir una adecuada adherencia al mismo.

La educación diabetológica dirigida hacia el paciente y sus familiares se presenta como un elemento fundamental para adaptar la dieta al paciente así como para hacerle comprender la utilidad de realizar variaciones en sus hábitos dietéticos anteriores.

EJERCICIO FÍSICO

Constituye uno de los pilares del tratamiento de la diabetes. También se ha mostrado eficaz en su prevención³³. La actividad física mejora la sensibilidad insulínica, reduce la hipertensión arterial, mejora el rendimiento miocárdico, facilita la conservación de la masa muscular y es un coadyuvante para el tratamiento de la obesidad y de las dislipemias^{77,131}. En ausencia de contraindicación (cardiopatía isquémica aguda, trastorno musculoesquelético) el ejercicio físico debe ser recomendado a todo diabético. Sin embargo, es importante adaptarlo a las circunstancias de cada paciente. Complicaciones tales como la cardiopatía isquémica, neuropatía periférica o autonómica y retinopatía proliferante limitan las posibilidades de la realización de ejercicio, pero no contraindican habitualmente la realización de paseos por terreno llano que ayudan a mejorar el control metabólico. En cualquier caso el ejercicio debe ser moderado, no sobrepasando el 60% de la frecuencia cardíaca máxima. Ha de practicarse 3-5 veces por semana, si bien lo más adecuado es realizarlo diariamente para que pueda ajustarse el tratamiento hipoglucemiante cotidiano y evitar así el riesgo de hipoglucemia. Es aconsejable realizar mediciones mediante autocontrol de glucemia capilar

antes y después de la realización de ejercicio a fin de valorar la conveniencia de modificar el tratamiento dietético o farmacológico.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

Inhibidores de alfa-glucosidasas.

Acarbosa y miglitol son inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales cuyo efecto consiste en retardar y reducir la absorción de carbohidratos complejos^{71,77,110}. Su administración se encuentra indicada en los casos que muestran hiperglucemia leve especialmente manifiesta en el período postprandial. Su absorción es prácticamente nula. Dado que no estimulan la secreción de insulina no producen hipoglucemias, lo que les hace interesantes para su uso en el anciano. Deben administrarse con el inicio de la correspondiente toma de alimento. Es aconsejable comenzar con dosis de 50 mg para aumentar progresivamente hasta una dosis máxima de 100 mg en cada comida. Como efectos secundarios pueden producir flatulencia y diarrea, síntomas que se encuentran relacionados habitualmente con una excesiva ingesta de carbohidratos en la dieta. Pueden emplearse en régimen de monoterapia o asociados a sulfonilureas o insulina con objeto de mejorar la excursión glucémica postprandial^{71,77,110}.

Sulfonilureas.

Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina por parte de la célula beta mediante la inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP⁶, lo que induce despolarización celular, aumento del calcio citoplasmático y secreción insulínica. Se encuentran indicadas en los pacientes diabéticos en los que la hiperglucemia se debe fundamentalmente a hipoinsulinemia, aunque es preciso que exista alguna reserva pancreática para que estos fármacos actúen⁷⁷. En el anciano conviene evitar los preparados de acción retardada como, clorpropamida y glibenclamida. El empleo de la primera, especialmente, se ha relacionado con el desencadenamiento de graves y prolongadas hipoglucemias. Por otra parte, la clorpropamida posee un efecto estimulador de la secreción de vasopresina que puede causar hiponatremia dilucional^{42,77,110} e inducir un cuadro neurológico florido. Las sulfonilureas de acción más corta, como gliclazida, glipizida o gliquidona, son más manejables en pacientes de edad avanzada, y el riesgo de hipoglucemia es menor⁴². Recientemente se ha comercializado la repaglinida, que se une a un receptor diferente al de las otras sulfonilureas en la célula beta y posee un efecto rápido afectando únicamente al período postprandial¹³⁴. El efecto secundario más grave de las sulfonilureas es la hipoglucemia. En este sentido, es necesario tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas potenciadoras del efecto de las sulfonilureas. Los salicilatos, warfarina, sulfamidas y alcohol pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados

con sulfonilureas⁵². La insuficiencia renal o hepática contraindica su empleo, dado el riesgo de hipoglucemia que conlleva el aumento en la vida media del fármaco o sus metabolitos, lo que obliga a iniciar insulino terapia en estos casos si el control metabólico así lo requiere.

Biguanidas.

Las biguanidas son antidiabéticos orales que actúan reduciendo la producción hepática de glucosa, su absorción intestinal y mejorando la sensibilidad insulínica a través de inducir traslocación de los transportadores de glucosa desde la fracción microsomal a la membrana de las células hepáticas y musculares⁷⁶. El fármaco que expresa mayor seguridad de uso es la metformina. Dado que no aumenta la liberación de insulina, no puede causar hipoglucemia⁷⁷. Su administración se encuentra indicada en casos de obesidad en los que el componente de insulinoresistencia es importante en la determinación de la hiperglucemia. En contraste con las sulfonilureas, no induce aumento de peso y contribuye a mejorar los elementos asociados al síndrome metabólico como el perfil lipídico, los parámetros de función plaquetaria y fibrinolisis^{19,46}. Puede emplearse en monoterapia o asociada a insulina o sulfonilureas. Su efecto secundario más importante es el desarrollo de acidosis láctica, que tiene lugar con una frecuencia de uno por cada 20.000 pacientes por año. Esta es la razón por la que su uso se encuentra contraindicado en la insuficiencia renal, fallo hepático, insuficiencia respiratoria, alcoholismo, enfermedad arterial severa o proceso infeccioso agudo. Es imprescindible contar con la normalidad de las pruebas funcionales hepáticas y renales antes de considerar su administración. La disminución en el aclaramiento de creatinina que acompaña al envejecimiento obliga a ser cauto en su indicación por encima de los 65 años de edad, si bien no parece que dé lugar a efectos perjudiciales en el anciano libre de contraindicaciones⁴⁶.

Tiazolidinedionas.

Es un grupo de fármacos que reducen la resistencia insulínica mediante la unión al receptor gamma activador del proliferador peroxisomal⁵⁹. La troglitazona fue el compuesto inicial que presentó un perfil de acción muy satisfactorio en pacientes diabéticos hiperinsulinémicos. Ha sido recientemente retirado del mercado norteamericano por producir hepatotoxicidad significativa. Próximamente está prevista la comercialización en España de rosiglitazona y pioglitazona, cuyo perfil de seguridad parece adecuado. No obstante deberán medirse los niveles de transaminasas y bilirrubina periódicamente para asegurar la integridad de la función hepática. Su uso tanto en monoterapia como asociado a secretagogos de insulina o a la propia insulino terapia parece prometedor^{77,110}.

INSULINA

Se utiliza cuando las medidas previas (dieta, ejercicio, antidiabéticos orales) no son suficientes para lograr los objetivos propuestos referentes al control metabólico. Así pues, se encuentra indicada en situaciones de hiperglucemia franca en el diagnóstico (glucemia superior a 300 mg/dl), cuando se produce fallo secundario a antidiabéticos orales y en situaciones especiales como la preparación quirúrgica, enfermedades intercurrentes e insuficiencia renal o hepática. Aquellos pacientes con diabetes de etiología autoinmune precisarán con frecuencia insulino terapia desde el diagnóstico. Las dosificaciones y pautas son muy variadas. Los pacientes ancianos pueden beneficiarse de dos dosis de insulina intermedia (NPH), aunque a veces es imprescindible incluir una pequeña fracción de insulina regular. Ocasionalmente puede ser suficiente comenzar con una dosis nocturna, que reduce la producción hepática de glucosa, y mantener durante el tratamiento antidiabético oral previo¹⁰⁵. El tratamiento insulínico intensivo consiste en la inyección de tres o más dosis diarias. Su aplicación consigue más fácilmente la optimización del control glucémico⁵⁰, pero el riesgo de hipoglucemia es más elevado por lo que solo se puede indicar en pacientes que realicen correctamente un autoanálisis exhaustivo y se encuentren libres del riesgo de hipoglucemia grave, lo que no es frecuente en ancianos. La disponibilidad de análogos de insulina puede favorecer la aplicación de planes de optimización en el paciente anciano. La aparición en el mercado de jeringas precargadas o bolígrafos de insulina ha simplificado notablemente la técnica de administración y la exactitud de la dosis, favoreciendo su uso en ancianos^{7,118}. El efecto secundario más importante de la insulino terapia es la hipoglucemia. El paciente debe conocer en la medida posible el perfil de acción de la insulina, lo que facilita la prevención de las crisis hipoglucémicas evitando la realización de ejercicio en los períodos de máximo efecto hipoglucemiante. Las tomas intermedias de alimento (media mañana, merienda y recena) son especialmente interesantes con este fin. El aumento de peso y un posible y aún no claramente demostrado efecto promotor de la arteriosclerosis son otros efectos adversos de la insulino terapia¹³³. La educación diabetológica es especialmente necesaria en el aprendizaje del paciente tanto de la técnica de inyección como de los métodos de autoanálisis y autocontrol. Debe valorarse la destreza en la técnica de inyección y las dificultades de calibración de la dosis, así como la existencia de disfunción cognitiva que puede llevar a olvidos de la inyección. En los casos en que el propio paciente se ve imposibilitado para llevar a cabo la autoinyección y el autoanálisis, deben estudiarse las posibilidades que pueden ofrecer las personas que se encuentran en su entorno¹¹⁸.

MONITORIZACIÓN Y PLAN TERAPÉUTICO

Cuando es posible, el paciente debe conocer las técnicas de autoanálisis para monitorización de glucemia capilar. Cuando las circunstancias impiden llevar a cabo este procedimiento puede hacerse uso de la estimación de glucosuria, si bien este dato proporciona una información mucho más burda que la resultante del control sanguíneo.

La frecuencia de determinación de glucemia capilar varía con el tipo de diabetes y sus necesidades terapéuticas. Un paciente controlado con tratamiento dietético exclusivo puede precisar de un perfil de seis puntos cada 20-30 días. Un paciente insulino dependiente puede requerir un perfil glucémico semanal o cada 10 días. Cuando se produce una enfermedad intercurrente o es necesario llevar a cabo una extracción dentaria, puede ser necesario obtener perfiles diarios mientras se mantiene la situación anómala. Dependiendo del nivel de conocimientos y habilidad del paciente se le puede instruir en la modificación de las dosis de insulina según los valores glucémicos obtenidos en los perfiles.

Cuando el paciente es diagnosticado, se encuentra libre de síntomas y con niveles glucémicos inferiores a 200 mg/dl, puede iniciarse tratamiento dietético complementado con ejercicio físico valorando la consecución de los objetivos de control metabólico a los 20-30 días. Si éstos no se cumplen puede valorarse la administración de inhibidores de alfa glucosidasas (si existe leve hiperglucemia postprandial) o de sulfonilureas a dosis crecientes (metformina si el paciente es obeso y sugiere insulinoresistencia). Si el control no es óptimo y no existe contraindicación puede asociarse metformina. El fracaso del tratamiento antidiabético oral indicará la conveniencia de iniciar insulino terapia, que en una primera fase puede administrarse combinadamente con antidiabéticos orales. La figura 7.2 ilustra la secuencia habitual de tratamiento farmacológico. Probablemente las tiazolidenedionas ocupen un lugar paralelo al tratamiento con metformina, encontrando su indicación como insulinosensibilizadores.

Cuando existe hiperglucemia franca sintomática, cetosis o enfermedad intercurrente asociada es necesario comenzar con insulino terapia. Si la situación cursa con descompensación grave y trastorno electrolítico asociado puede ser preciso administrar insulina regular cada 4-6 horas o eventualmente en infusión intravenosa continua. De lo contrario, puede iniciarse tratamiento con insulina de acción intermedia exclusiva o mezclada con insulina regular. Las necesidades son muy variables. La dosis de inicio puede ser próxima a 0,2 unidades / kg de peso. Una vez cede el proceso intercurrente puede valorarse la retirada de la insulino terapia si los perfiles glucémicos lo permiten, intentando el control con antidiabéticos orales. No es infrecuente que pacientes que debutan con descompensación hiperosmolar no cetósica puedan controlarse a largo plazo con antidiabéticos orales.

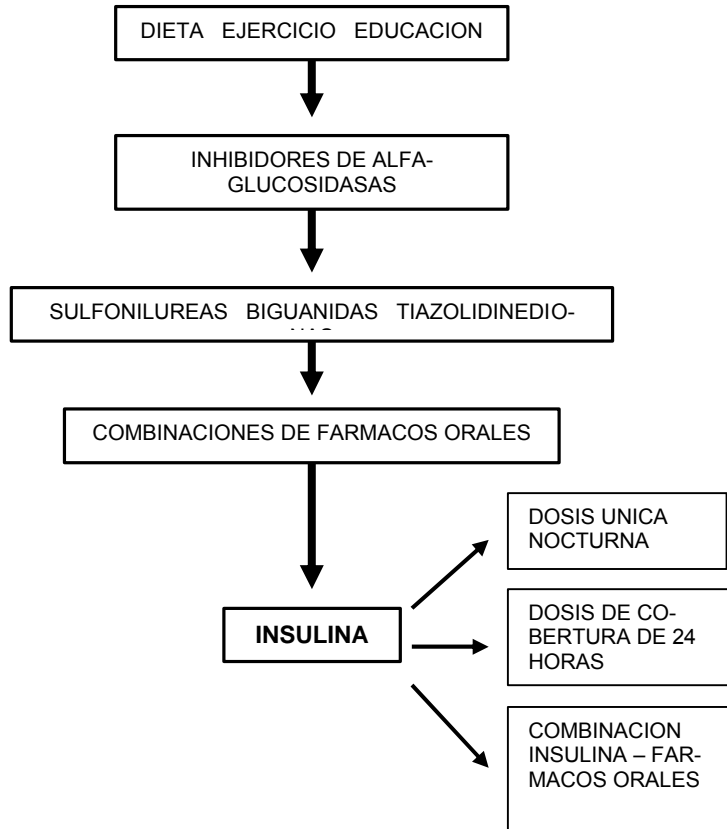


Figura 7.2. Secuencia evolutiva del tratamiento de la diabetes mellitus en el anciano.

EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

Su aplicación es absolutamente imprescindible en el tratamiento integral del anciano diabético. Sin su concurso es virtualmente imposible conseguir una adecuada adherencia al plan terapéutico. Debe dirigirse no sólo al paciente diabético, sino también a todas las personas que en mayor o menor medida van a participar del tratamiento. Los efectos de la educación diabética sobre la prevención tanto de descompensaciones metabólicas agudas como del desarrollo y progresión de las complicaciones vasculares de la diabetes se encuentran ampliamente demostrados. En estos aspectos concretos el beneficio que puede obtenerse en edades avanzadas es cuando menos tan elevado como en edades más jóvenes. Los aspectos dietéticos, la práctica de ejercicio físico, técnicas de autoinyección y autocontrol, prevención y tratamiento de la hipoglucemia y cuidado de los pies representan los capítulos más importantes a tratar.

Por último, no conviene olvidar que el paciente diabético anciano debe ser tratado de forma integral, valorando todas aquellas entidades que actúan sinérgicamente favoreciendo la progresión de la arteriosclerosis, así como la afectación renal, retiniana o neurológica. Es, pues, imprescindible mantener una visión panorámica que permita controlar no sólo la diabetes mellitus, sino también todos los factores de riesgo tan frecuentemente asociados como la dislipemia e hipertensión arterial, así como el impacto de otras enfermedades propias de esta época de la vida que comprometen la calidad de vida del anciano. Con seguridad, el futuro cercano traerá consigo nuevos avances terapéuticos dirigidos a optimizar el manejo clínico de la diabetes. Sin embargo, estas perspectivas favorables no pueden desviar el interés de llevar a cabo un diagnóstico y tratamiento precoz, objetivo que debe abordarse sin demora.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABBOTT R.D., DONAHUE R.P., KANNEL W.B., WILSON P.W.F., 1988. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs. women. The Framingham study. *JAMA* 260: 3456-3460.
2. ADELMAN R., 1989. Secretion of insulin during aging. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 983-990.
3. AL SAYEGH H., JARRETT R.J., 1979. Oral glucose-tolerance tests and the diagnosis of diabetes. *Lancet* 1979 ii: 431-433.
4. ARVAT E., GIORDANO R., GIANOTTI L., BROGLIO F., CAMANNI F., GHIGO E., 1999. Neuroendocrinology of the human growth hormone-insulin-like growth factor I axis during ageing. *Growth Horm IGF Res* 9 (suppl A): 111-115.
5. BARNARD R.J., LAWANI L.O., MARTIN D.A., YOUNGREN J.F., SINGH R., SCHECK S.H., 1992. Effect of maturation and aging on the skeletal muscle glucose transport system. *Am J Physiol* 262: E619-E626.
6. BLOOMGARDEN Z.T., 1996. New and traditional treatment of glycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 19: 295-299.

7. BOHANNON N.J., 1999. Insulin delivery using pen devices. Simple-to-use tools may help young and old alike. *Postgrad Med J* 106: 61-64.
8. BUSBY M.J., BELLANTONI M.F., TOBIN J.D., MULLER D.C., KAFONEK S.D., BLACKMAN M.R., ANDRES R., 1992. Glucose tolerance in women: the effects of age, body composition and sex hormones. *J Am Geriatr Soc* 40: 497-502.
9. CAREY D., JENKINS A., CAMPBELL L., FREUND J., CHISHOLM D, 1996. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 45: 633-638.
10. CHEN M., BERGMAN R.N., PACINI G., PORTE D., 1985. Jr. Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 13-20.
11. CHEN M., HALTER J.B., PORTE D., 1987. The role of dietary carbohydrate in the decreased glucose tolerance of the elderly. *J Am Ger Soc* 35: 417-424.
12. CHEN M., HALTER J.B., PORTE D. JR., 1986. Plasma catecholamines, dietary carbohydrate and glucose intolerance: A comparison between young and old men. *J Clin Endocrinol Metab* 162: 1193-1198.
13. COHN S.H., VARTSKY D., YASUMURA S., SAWITSKY A., ZANZI I., VASWANI A., ELLIS K.J., 1980. Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium and calcium. *Am J Physiol* 239: E524-E530.
14. CROXSON S., ABSALOM S., BURDEN A.C., 1991. Fructosamine in diabetes screening of the elderly. *Ann Clin Biochem* 28: 279-282.
15. CROXSON S.C.M., BURDEN A.C., BODINGTON M., BOTHA J.L., 1991. The prevalence of diabetes in elderly people. *Diabetic Med* 8: 28-31.
16. CROXSON S.C.M., KEIR S., IBBS L., 1997. Admission plasma glucose and diabetes mellitus in elderly admissions to hospital. *Diabet Med* 14: 381-385.
17. DAMSGAARD E.M.S., 1990. Known diabetes and fasting hyperglycaemia in the elderly. Prevalence and economic impact upon health services. *Dan Med Bull* 37: 530-546.
18. DAVIDSON M.B., 1979. The effect of aging on carbohydrate metabolism: a review of the english literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism* 28: 1039-1057.
19. DAVIDSON M.B., PETERS A.L., 1997. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 102: 99-110.
20. DE FRONZO R.A., 1979. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 28: 1095-1101.
21. DE FRONZO R.A., 1980. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 17: 118-134.
22. DE FRONZO R.A., 1981. Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care* 4: 493-501.
23. DORF A., BALLINTINE E.J., BENNETT P.H., MILLER M., 1976. Retinopathy in Pima Indians: relationships to glucose level, duration of diabetes, age at diagnosis of diabetes and age at examination in a population with a high prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes* 25: 554-560.
24. DUKER J.S., SIVALINGAM A., BROWN G.C., REBER R., 1991. A prospective study of acute central retinal artery obstruction. *Arch Ophthalmol* 109: 339-342.
25. EDMONDS M.E., BLUNDELL M.P., MORRIS M.E., THOMS E.M., COTTON L.T., WATKINS P.J., 1986. Improved survival of the diabetic foot: The role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 60: 763-771.
26. ELAHI D., ANDERSEN D.K., MULLER D.C., TOBIN J.D., BROWN J.C., ANDRES R., 1984. The enteric enhancement of glucose-stimulated insulin release: the role of GIP in aging, obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 33: 950-957.
27. ELLENBERG M., 1974. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 23: 418-423.
28. ENZI G., GASPARO M., BIONDETTI P.R., FIORE D., SEMISA M., ZURLO F., 1986. Subcutaneous

- and visceral fat distribution according to sex, age and overweight evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 44: 739-746.
29. FINK R.I., KOLTERMAN O.G., GRIFFIN J., OLEFSKY J.M., 1983. Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest* 71: 1523-1535.
 30. FINK R.I., KOLTERMAN O.G., KAO M., OLEFSKY J.M., 1984. The role of the glucose transport system in the postreceptor defect in insulin action associated with human aging. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 721-725.
 31. FINK R.I., REVERS R.R., KOLTERMAN O.G., OLEFSKY J.M., 1985. The metabolic clearance of insulin and the feedback inhibition of insulin secretion are altered with aging. *Diabetes* 34: 275-280.
 32. FINK R.I., WALLACE P., OLEFSKY J.M., 1986. Effects of aging on glucose-mediated glucose disposal and glucose transport. *J Clin Invest* 77: 2034-2041.
 33. FOLSOM A.R., KUSHI L.H., HONG C.P., 2000. Physical activity and incident diabetes mellitus in postmenopausal women. *Am J Public Health* 90: 134-138.
 34. FRAMINGHAM EYE STUDY, 1980. The four major diseases and blindness. *Surv Ophthalmol* 24 (suppl): 458-462.
 35. FRANSSILA-KALLUNKI A., SCHALIN-JANTTI C., GROOP L., 1992. Effect of gender on insulin resistance associated with aging. *Am J Physiol* 263: E780-E785.
 36. FUKAGAWA N.K., MINAKER K.L., ROWE J.W., MATTHEWS D.E., BIER D.M., YOUNG V.R., 1988. Glucose and aminoacid metabolism in aging man: differential effects of insulin. *Metabolism* 37: 371-377.
 37. GALE E.A.M., DORNAN T.L., TATTERSALL R.B., 1981. Severely uncontrolled diabetes in the over fifties. *Diabetologia* 21: 25-28.
 38. GALE EA. Hypoglycaemia. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 3: 461-475.
 39. GAVARD J.A., LUSTMAN P.J., CLOUSE R.E., 1993. Prevalence of depression in adults with diabetes. *Diabetes Care* 16: 1167-1178.
 40. GILL G.V., ALBERTI K.G.G.M., 1985. Hyperosmolar nonketotic coma. *Practical Diabetes* 1985; 2: 30-35.
 41. GLATTHAAR C., WELBORN T.A., STENHOUSE N.S., GARCIA-WEBB P., 1985. Diabetes and impaired glucose tolerance. A prevalence estimate based on the Busselton 1981 survey. *Med J Aust* 143: 436-440.
 42. GRAAL M.B., WOLFFENBUTTEL B.H., 1999. The use of sulphonylureas in the elderly. *Drugs Aging* 15: 471-481.
 43. GRADMAN T.J., LAWS A., THOMPSON L.W., REAVEN G.M., 1993. Verbal learning and/or memory improves with glycaemic control in older subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 41: 1305-1312.
 44. GRAY C.S., TAYLOR R., FRENCH J.M., ALBERTI K.G., VENABLES G.S., JAMES O.F., SHAW D.A., CARLIDGE N.E., BATES D., 1987. The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke. *Diabet Med* 4: 237-240.
 45. GREGG E.W., YAFFE K., CAULEY J.A., ROLKA D.B., BLACKWELL T.L., NARAYAN K.M., CUMMINGS S.R., 2000. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 160: 174-180.
 46. GREGORIO F., AMBROSI F., MANFRINI S., VELUSSI M., CARLE F., TESTA R., MERANTE D., FILIPPONI P., 1999. Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: The effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Med* 16: 1016-1024.
 47. GRENFELL A., BEWICK M., PARSONS V., SNOWDEN S., WATKINS P.J., PARSONS V., 1988. Non-insulin-dependent diabetes and renal replacement therapy. *Diabet Med* 5: 172-176.
 48. GUMBINER B., POLONSKY K.S., BELTZ W.F., WALLACE P., BRECHTEL G., FINK R.I., 1989. Effects of aging on insulin secretion. *Diabetes* 38: 1549-1556.
 49. GURALNIK J.M., FITZSIMMONS S.C., 1986. Aging in America: a demographic perspective.

Cardiol Clin 4: 175-183.

50. HALTER J., ANDERSON L., HERMAN W., 1993. Intensive treatment safely improves glycemic control of elderly patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 42 (suppl 1): 146A.
51. HALTER J.B., 1995. Aging and carbohydrate metabolism. En: MASORO E.J. (ed). *Handbook of Physiology*. Volume on Aging. New York. Oxford University Press. 119-137.
52. HANSEN J.M., CHRISTENSEN L.K., 1977. Drug interactions with oral sulphonylurea hypoglycemic agents. *Drugs* 13: 24-34.
53. HARDING S.P., BROADBENT D.M., NEOH C., WHITE M.C., VORA J., 1995. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: The Liverpool Diabetic Eye Study. *Br Med J* 311: 1131-1135.
54. HARRIS M.I., 1990. Epidemiology of diabetes mellitus among the elderly in the United States. *Clin Geriatr Med* 6: 703-719.
55. HARRIS M.I., HADDEN W.C., KNOWLER W.C., BENNETT P.H., 1987. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 years. *Diabetes* 36: 523-534.
56. HARRIS M.I., KLEIN R., WELBORN T.A., KNUIMAN M.W., 1992. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15: 815-819.
57. HELDERMAN J.H., 1980. Constancy of pharmacokinetic properties of the lymphocyte insulin receptor during aging. *J Gerontol* 35: 329-334.
58. HENDRA T.J., SINCLAIR A.J., 1997. Improving the care of the elderly diabetic patients: the final report of the St Vincent Joint Task Force for Diabetes. *Age Ageing* 26: 3-6.
59. HENRY R.R., 1997. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 553-573.
60. HOUMARD J.A., EGAN P.C., NEUFER P.D., FRIEDMAN J.E., WHEELER W.S., ISRAEL R.G., 1991. Elevated skeletal muscle glucose transporter levels in exercise-trained middle-aged men. *Am J Physiol* 261: E437-E443.
61. HUMPHREY L.L., BALLARD D.J., FROHNERT P.P., CHU C.P., O'FALLON W.M., PALUMBO P.J., 1989. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 111: 788-796.
62. INOBUCHI T., YAMASHITA T., UMEDA F., MIHARA H., NAKAGAKI O., TAKADA K., KAWANO T., MURAO H., DOI T., NAWATA H., 2000. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 47: 37-44.
63. JACKSON R.A., 1990. Mechanisms of age-related glucose intolerance. *Diabetes Care* 13 (suppl 2): 9-19.
64. JACKSON R.A., HAWA M.I., ROSHANIA R.D., SIM B.M., DI SILVIO L., JASPAN J.B., 1988. Influence of aging on hepatic and peripheral glucose metabolism in humans. *Diabetes* 37: 119-129.
65. JAGUSCH W., CRAMON D.Y., RENNER R., HEPP K.D., 1992. Cognitive function and metabolic state in elderly diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 5: 265-274.
66. KILVERT A., FITZGERALD M.G., WRIGHT A.D., NATTRASS M., 1986. Clinical characteristics and aetiological classification of insulin-dependent diabetes in the elderly. *Q J Med* 60: 865-872.
67. KLEIN R., KLEIN B.E.K., MOSS S.E., 1984. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 91: 1-9.
68. KOHRT W.M., KIRWAN J.P., STATEN M.A., BOUREY R.E., KING D.S., HOLLOSZY J.O., 1993. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 42: 273-281.
69. KOHRT W.M., MALLEY M.T., DALSKY G.P., HOLLOSZY J.O., 1992. Body composition of healthy sedentary and trained young and older men and women. *Med Sci Sports Exer* 24: 832-837.
70. KONO S., KUZUYA H., OKAMOTO M., NISHIMURA H., KOSAKI A., KAKELI T., OKAMOTO M., INOUE G., MAEDA I., IMURA H., 1990. Changes in insulin receptor kinase with aging in rat

- skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 259: E27-E35.
71. LEBOVITZ H.E., 1997. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26: 539-551.
 72. LEE E.T., HOWARD B.V., GO O., SAVAGE P.J., FABSITZ R.R., ROBBINS D.C., WELTY T.K., 2000 Prevalence of undiagnosed diabetes in three american indian populations. A comparison of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria and the 1985 World Health Organization diagnostic criteria: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 23: 181-186.
 73. LIN J.-L., ASANO T., SHIBASAKI Y., TSUKUDA K., KATAGIRI H., ISHIHARA H., TAKAKU F., OKA Y., 1991. Altered expression of glucose transporter isoforms with aging in rats. Selective decrease in GLUT 4 in the fat tissue and skeletal muscle. *Diabetologia* 34: 477-482.
 74. LITHELL H.O.L., 1991. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 14: 203-209.
 75. LORBER D., 1995. Non ketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 79: 39-51.
 76. MAHLER R.J., 1995. Metformin: Actions and indications for use in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Endocr Pract* 1: 418-422.
 77. MAHLER R.J., ADLER N.L., 1999. Type 2 diabetes mellitus: Update on diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1165-1171.
 78. MCCONELL J.G., BUCHANAN K.D., ARDILL J., STOUT R.W., 1982. Glucose tolerance in the elderly: the role of insulin and its receptor. *Eur J Clin Invest* 12: 55-61.
 79. MENEILLY G.S., TESSIER D., 1995. Diabetes in the elderly. *Diabet Med* 12: 949-960.
 80. MEYERS D.A., GOLDBERG A.P., BLEECKER M.L., COON P.J., DRINKWATER D.T., BLEECKER E.R., 1991. Relationship of obesity and physical fitness to cardiopulmonary and metabolic function in healthy older men. *J Gerontol* 46: M57-M65.
 81. MINAKER K.L., 1990. What diabetologists should know about elderly patients. *Diabetes Care* 13 (suppl 2): 34-46.
 82. MORISAKI N., WATANABE S., KOBAYASHI J., KANZAKI T., TAKAHASHI K., YOKOTE K., TEZUKA M., TASHIRO J., INADERA H., SAYTO Y., 1994. Diabetic control and progression of retinopathy in elderly patients: Five-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 42: 142-145.
 83. MORISAKI N., YOKOTE K., TASHIRO J., INADERA H., KOBAYASHI J., KANZAKI Y., SAITO Y., YOSHIDA S., 1994 Lipoprotein (a) is a risk factor for diabetic retinopathy in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 42: 965-967.
 84. MORLEY J.E., MOORADIAN A.D., SILVER A.J., HEBER D., ALFIN-SLATER R.B., 1988. Nutrition in the elderly. *Ann Intern Med* 109: 890-904.
 85. MORROW L.A., MORGANROTH G.S., HERMAN W.H., BERGMAN R.N., HALTER J.B., 1993. Effects of epinephrine on insulin secretion and action in humans. Interaction with aging. *Diabetes* 42: 307-315.
 86. MORROW L.A., ROSEN S.G., HALTER J.B., 1991. Beta-adrenergic regulation of insulin secretion in the elderly: Evidence of heterogeneity of beta-adrenergic responsiveness. *J Gerontol Med Sci* 46: M108-M113.
 87. MOST R.S., SINNOCK P., 1983. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 6: 87-91.
 88. MYKANNEN L., LAAKSO M., UUSITUPA M., PYORALA K., 1990. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care* 13: 1099-1105.
 89. NATHAN D.M., SINGER D.E., GODINE J.E., HARRINGTON C.H., PERLMUTER L.C., 1986. Retinopathy in older type II diabetics: Association with glucose control. *Diabetes* 35: 797-801.
 90. NATIONAL DIABETES DATA GROUP, 1979. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039-1057.
 91. NEIL H.A.W., THOMPSON A.V., THOROGOOD M., FOWLER G.H., MANN J.I., 1989. Diabetes in

- the elderly: the Oxford community diabetes study. *Diabet Med* 6: 608-613.
92. NEWELL F.W., 1986. *Ophthalmology: Principles and Concepts*. Mosby, St Louis. 308-345.
 93. NGUYEN H.T., LUZIO S.D., DOLBEN J., WEST J., BECK L., COATES P.A., OWENS D.R., 1996. Dominant risk factors for retinopathy at clinical diagnosis in patients with type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 10: 211-219.
 94. NUTTALL F.Q., 1999. Effect of age on the percentage of hemoglobin A1c and the percentage of total glycohemoglobin in non-diabetic persons. *J Lab Clin Med* 134: 451-453.
 95. OHLSON L.O., LARSSON B., ERIKSSON H., SVARDSUDD K., WELIN L., TIBBLIN G., 1987. Diabetes mellitus in Swedish middle aged men. *Diabetologia* 30: 386-393.
 96. OLSSON T., VIITANEN M., ASPLUND K., ERIKSSON S., HAGG E., 1990. Prognosis after stroke in diabetic elderly patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 33: 244-249.
 97. PACCINI G., BECCARO F., VALERIO A., NOSADINI R., CREPALDI G., 1990. Reduced beta-cell secretion and insulin hepatic extraction in healthy elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 38: 1283-1289.
 98. PACCINI G., VALERIO A., BECCARO F., NOSADINI R., COBELLI C., CREPALDI G., 1988. Insulin sensitivity and beta-cell responsivity are not decreased in elderly subjects with normal OGTT. *J Am Ger Soc* 36: 317-323.
 99. PANZRAM G., 1987. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30: 123-131.
 100. PIETROPAOLO M., BARINAS-MITCHELL E., PIETROPAOLO S.L., KULLER L.H., TRUCCO M., 2000. Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 32-38.
 101. PIRART J., 1978. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-188.
 102. REAVEN E.P., GOLD G., REAVEN G.M., 1979. Effect of age on glucose-stimulated insulin release by the beta cell of the rat. *J Clin Invest* 64: 591-599.
 103. REAVEN G.M., 1985. Beneficial effect of moderate weight loss in older patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus poorly controlled with insulin. *J Am Geriatr Soc* 33: 93-95.
 104. RESNICK H.E., HARRIS M.I., BROCK D.B., HARRIS T.B., 2000. American diabetes association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles. *Diabetes Care* 23: 176-180.
 105. RIDDLE M.J., 1993. Combined therapy with insulin plus a sulfonylurea? *The Endocrinologist* 3: 103-107.
 106. ROBERT J.J., CUMMINS J.C., WOLFE R.R., DURKOT M., MATTHEWS D.E., ZHAO X.H., BIER D.M., YOUNG V.R., 1982. Quantitative aspects of glucose production and metabolism in healthy elderly subjects. *Diabetes* 31: 203-211.
 107. ROHLFING C.L., LITTLE R.R., WIEDMEYER H.M., ENGLAND J.D., MADSEN R., HARRIS M.I., FLEGAL K.M., EBERHARDT M.S., GOLDSTEIN D.E., 2000. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the US population. *Diabetes Care* 23: 187-191.
 108. ROWE J.W., MINAKER K.L., PALLOTTA J.A., FLIER J.S., 1983. Characterization of the insulin resistance of aging. *J Clin Invest* 71: 1581-1587.
 109. ROY A.T., JOHNSON L.E., LEE D.B.N., BRAUTBAR N., MORLEY J.E., 1990. Renal failure in older people. *J Am Ger Soc* 38: 239-253.
 110. SAMOS L.F., ROOS B.A., 1998. Diabetes mellitus in older persons. *Med Clin North Am* 82: 791-803.
 111. SHIMOKATA H., MULLER D.C., FLEG J.L., SORKIN J., ZIEMBA A.W., ANDRES R., 1991. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 40: 44-51.
 112. SIEGEL J.S., 1980. Recent and prospective trends for the elderly population and some implications for health care. En: HAYNES S., FEINLEIB M. (eds). *Second Conference on the Epidemiology of Aging*. DHHS (NIH) publication 80-969. Washington DC: US Govern-

- ment Printing Office.
113. SILBERT S., 1952. Amputation of the lower extremity in diabetes mellitus. *Diabetes* 1: 297-299.
 114. SIMONSON D.D., DEFRONZO R.A., 1983. Glucagon physiology and aging: Evidence for enhanced hepatic sensitivity. *Diabetologia* 25: 1
 115. SINCLAIR A.J., 1995. Initial management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. En: FINUCANE P. Y SINCLAIR A.J. (eds). *Diabetes in old age*. Wiley. Chichester. 181-201.
 116. SINCLAIR A.J., 1998. Diabetes Mellitus. En: PATHY M.S.J. (ed). *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. John Wiley and sons. Chichester. 1321-1340.
 117. SINCLAIR A.J., BARNETT A.H., 1993. Special needs of elderly diabetic patients. *Br Med J* 306: 1142-1143.
 118. SINGH I., MARSHALL M.C., 1995. Diabetes mellitus in the elderly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24: 255-272.
 119. SINGH N.P., PUGAZHENDHI V., DAS A.K., PRAKASH A., AGARWAL S.K., 1999. Clinical and laboratory profile of diabetes in the elderly. *J Indian Med Assoc* 4: 124-128.
 120. SIPERSTEIN M.D., 1975. The glucose tolerance test: a pitfall in the diagnosis of diabetes mellitus. *Adv Int Med* 20: 297-323.
 121. SOLER N.G., FITZGERALD M.G., MALINS J.M., SUMMERS R.O., 1969. Retinopathy at diagnosis of diabetes with special reference to patients under 40 years of age. *Br Med J* 3: 567-569.
 122. SPENCE J.C., 1920-21. Some observations on sugar tolerance with special reference to variations found at different ages. *Q J Med* 14: 314-326.
 123. STARNES J.W., CHEONG E., MATSCHINSKY F.M., 1991. Hormone secretion by isolated perfused pancreas of aging Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 260: E59-E66.
 124. SUPIANO M.A., LINARES O.A., SMITH M.J., HALTER J.B., 1990. Age-related differences in norepinephrine kinetics: effect of posture and sodium-restricted diet. *Am J Physiol* 259: E422-431.
 125. TATTERSALL R.B., 1984. Diabetes in the elderly –a neglected area? *Diabetologia* 27: 167-173.
 126. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 1997. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197.
 127. THOMAS P.K., WARD J.D., WATKINS P.J., 1982. Diabetic neuropathy. En: KEEN H, JARRETT J (eds). *Complications of diabetes*. Edward Arnold. London. 117-118.
 128. TONINO R.P., 1989. Effect of physical training on the insulin resistance of aging. *Am J Physiol* 256: E352-E356.
 129. TUOMILEHTO J., NISSINEN A., KIVELA S.-L., PEKKANEN J., KAARSALO E., WOLF E., ARO A., PUNSAR S., KARVONEN M.J., 1986. Prevalence of diabetes mellitus in the elderly men aged 65 to 84 years in eastern and western Finland. *Diabetologia* 29: 611-615.
 130. WALTMAN C., BLACKMAN M.R., CHROUSOS G.P., RIEMANN C., HARMAN S.M., 1991. Spontaneous and glucocorticoid-inhibited adrenocorticotropin hormone and cortisol secretion are similar in healthy young and old men. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 495-502.
 131. WHEAT M.E., 1987. Exercise in the elderly. *West J Med* 147: 477-480.
 132. WILSON P.W.F., ANDERSON K.M., KANNEL W.B., 1986. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham study. *Am J Med* 80 (suppl 5^a): 3-9.
 133. WINGARD D.L., BARRET-CONNOR E.L., FERRARA A., 1995. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 18: 1299-1304.
 134. WOLFFENBUTTE B.H.R., NIJST L., SELS J.P.J.E., MENHEERE P.P.C.A., MULLER P.G., NIEUWENHUIJZEN-KRUSEMAN A.C., 1993. Effect of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharma-*

col 130: 113-116.

135. YOUNG M.J., BOULTON A.J.M., MACLEOD A.F., WILLIAMS D.R.R., SONKSEN P.H., 1993. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 36: 150-154.
136. ZIMMET P.Z., TUOMI T., MACKAY I.R., ROWLEY M.J., KNOWLES W., COHEN M., LANG A., 1994. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 11: 299-303.

PSICOFARMACOLOGÍA GERIÁTRICA

J. J. Velasco

*Sección de Farmacia y Dietética
Centro Psicogeriátrico "San Francisco Javier", Pamplona*

INTRODUCCIÓN

Los psicofármacos constituyen el tercer grupo de fármacos más utilizados por los mayores de 65 años, después de los fármacos cardiovasculares y de los analgésicos. Aproximadamente, el 20% de la población mayor de 65 años utiliza algún psicofármaco, y su utilización ha aumentado considerablemente en los últimos años. A ello contribuye, sin duda, el envejecimiento progresivo de la población (con un 15,4% de personas mayores de 65 años, en España, en 1996; 16,8% en Navarra), la elevada prevalencia de trastornos psiquiátricos en los ancianos (15-20%), la cada vez mayor detección y tratamiento de casos en la Atención Primaria y la disponibilidad de nuevos psicofármacos con mejor perfil de tolerancia.

Dentro del grupo de "psicofármacos" incluimos a los medicamentos que tienen como indicación principal el tratamiento de distintos trastornos de tipo psiquiátrico, ya sea porque depriman, estimulen o alteren la conducta o las respuestas emocionales –en general, la actividad psíquica– de una persona. Los más utilizados son los ansiolíticos, los hipnóticos, los antidepresivos y los antipsicóticos. Otros fármacos, que también podemos considerar como psicofármacos, cuantitativamente menos utilizados son los reguladores del humor (litio, carbamazepina, etc.), los medicamentos contra la enfermedad de Alzheimer (rivastigmina, donepezilo, etc.) y los psicotónicos (metilfenidato, citicolina, etc.) No suelen incluirse como psicofármacos los de acción sobre el sistema nervioso central, cuyo objetivo principal no sea la modificación de la actividad psíquica (por ejemplo, los anestésicos, analgésicos, anti-epilépticos, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, etc.)

Aunque es evidente que no puede considerarse como un grupo homogéneo a las personas mayores de 65 años, sí que podemos destacar algunos aspectos característicos de la utilización de los psicofármacos en los ancianos.

Con el envejecimiento se producen cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos que contribuyen a que los ancianos sean más susceptibles de experimentar los efectos terapéuticos o tóxicos de los psicofármacos.

Los cambios farmacodinámicos asociados al envejecimiento aumentan, en general, la sensibilidad o la respuesta a un determinado nivel plasmático de psicofármaco. Así, la administración de benzodiazepinas produce en el anciano efectos más pronunciados (sedación, disminución del rendimiento psicomotor, etc.) que en personas jóvenes.

Los fármacos antidepresivos también producen más frecuentemente en el anciano algunos efectos adversos, como la sedación, la hipotensión ortostática y los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, taquicardia, etc.)

Los ancianos también son más sensibles a los efectos de los fármacos antipsicóticos o neurolépticos. Por ejemplo, la frecuencia con que se producen síntomas extrapiramidales aumenta con el envejecimiento y la administración de fármacos antipsicóticos produce más fácilmente la aparición de estos síntomas.

Con el envejecimiento también disminuye la actividad del sistema colinérgico, lo que afecta a la memoria y a otras funciones cognitivas. Esta disminución puede contribuir a la aparición de delirium cuando se administran fármacos con actividad anticolinérgica, como son muchos antipsicóticos, antidepresivos y correctores de síntomas extrapiramidales (anticolinérgicos-antiparkinsonianos).

Desde el punto de vista farmacocinético, la mayoría de los psicofármacos son sustancias liposolubles (excepto el litio), que se absorben bien por vía oral, con biodisponibilidad variable, debido al efecto "primer paso" por el hígado, con elevado grado de unión a proteínas plasmáticas y alto porcentaje de metabolización hepática.

La absorción de psicofármacos no parece alterarse en pacientes de edad avanzada. Los fármacos con acción anticolinérgica pueden disminuir la motilidad intestinal y retrasar la absorción.

Los psicofármacos se unen a proteínas plasmáticas en elevada proporción. La concentración de albúmina sérica puede estar disminuida en el anciano, lo que aumentaría la fracción libre de fármaco y por tanto, el riesgo de efectos adversos. Además, la fracción libre de un psicofármaco puede verse aumentada por la acción de otros fármacos que compiten por los lugares de unión.

La mayor proporción de grasa corporal en el anciano produce un aumento del volumen aparente de distribución (V_d) de sustancias liposolubles, como los psicofármacos. Ello contribuye a aumentar la vida media y, por tanto, a prolongar los efectos terapéuticos o tóxicos de estos fármacos.

Con el envejecimiento disminuye el riego sanguíneo y la capacidad metabólica del hígado. Dado que muchos psicofármacos se metabolizan en gran proporción en el hígado, su vida media es mayor en ancianos y tiende a producirse acumulación o mayores niveles de fármaco en el organismo, y mayor riesgo de toxicidad. En este sentido, resultan menos afectados los psicofármacos que se metabolizan por conjugación, como son algunas benzodiazepinas (oxacepan, loracepan y temacepan).

La disminución de la función renal con el envejecimiento también puede reducir la eliminación de algunos psicofármacos, principalmente la de los más hidrosolubles, como el litio.

Como consecuencia de los cambios farmacocinéticos que se pueden producir en los ancianos, la variabilidad de los niveles plasmáticos es mayor que entre pacientes más jóvenes, para una misma dosis de psicofármacos. Y esta mayor variabilidad hace más difícil el cálculo de la dosis óptima.

En resumen, los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos asociados al envejecimiento dan lugar a mayores y más prolongados niveles plasmáticos de medicamentos, mayor intensidad y duración de los efectos farmacológicos y mayor riesgo de acumulación y de efectos adversos. Como consecuencia, se recomienda que, en general, las dosis de psicofármacos que se utilizan en ancianos sean menores (en muchos casos, la mitad) que las correspondientes a adultos más jóvenes. Las dosis iniciales deben ser bajas, y después se aumentan o disminuyen en función de la respuesta clínica y de los efectos adversos que se presenten. Los incrementos de dosis deben ser también pequeños. Si revisamos los prospectos y monografías de psicofármacos, podremos comprobar que en algunos casos la dosificación no está claramente establecida, aunque el laboratorio fabricante suele recomendar el empleo de dosis menores en ancianos.

La disminución de respuestas homeostáticas que se produce en el anciano aumenta también el riesgo de efectos adversos, que podrían ser compensados en individuos más jóvenes. Por ejemplo, la disminución de la homeostasis cardiovascular en individuos de edad avanzada favorece la hipotensión ortostática secundaria a la administración de algunos fármacos, entre los que se encuentran los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.

La administración de varios fármacos simultáneamente al mismo paciente (“polimedicación”) aumenta el riesgo de que se produzcan efectos adversos. Por ejemplo, la administración simultánea de un antipsicótico y de un antidepresivo puede potenciar los efectos sedantes y anticolinérgicos. La mayor morbilidad que presenta la población anciana tiene como consecuencia la utilización de más medicamentos durante periodos de tiempo más prolongados, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas e interacciones.

Aunque nos referiremos más adelante a la distinta capacidad de los psicofármacos para producir efectos adversos, los más frecuentes son de tipo neurológico (sedación, síntomas extrapiramidales, confusión, etc.), la hipotensión ortostática, los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, etc.) y las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, etc.)

UTILIZACIÓN DE PSICOFÁRMACOS EN NAVARRA

Aunque una parte considerable del consumo de psicofármacos se realiza en el medio hospitalario, la mayor parte se genera en las consultas de Atención Primaria y de Especialidades, y son dispensados por las Oficinas de Farmacia. Según datos proporcionados por el Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea sobre la utilización de psicofármacos en 1999 (incluyendo los grupos N05A: Antipsicóticos, N05B: Tranquilizantes, N05C: Hipnóticos y sedantes, y N06A: Antidepresivos), se dispensaron en las Oficinas de Farmacia de Navarra, financiados por ese Servicio, un total de 902.957 envases de psicofármacos de los grupos citados, con un coste de 1.542 millones de pesetas. Este consumo supone un 12,3% del total de envases y el 10,7% del coste total de los medicamentos financiados.

Del total de envases de psicofármacos dispensados, la mayor parte corresponde a los grupos de fármacos ansiolíticos e hipnóticos, y el resto (poco más de un tercio) a fármacos antidepresivos y antipsicóticos; aunque debido al mayor precio de los nuevos fármacos, más de la mitad del coste (en pesetas) de los psicofármacos corresponde a los antidepresivos (figura 8.1).

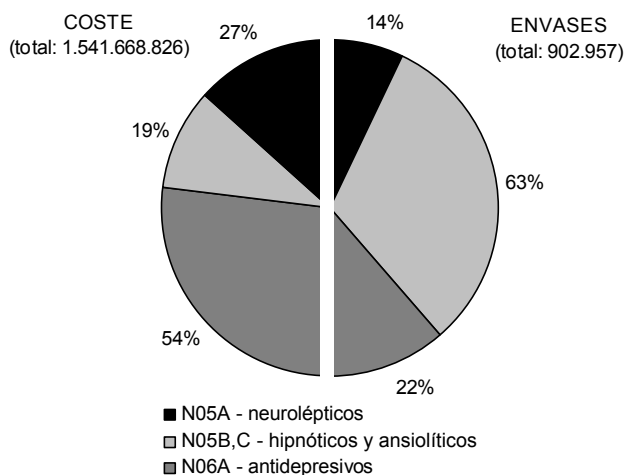


Figura 8.1. Consumo de psicofármacos en Navarra durante 1999. A la derecha, reparto del número de envases; a la izquierda, reparto de los costes (pesetas).

La utilización de psicofármacos en Navarra se ha duplicado en los siete últimos años (figura 8.2). En efecto, utilizando como parámetro de medida las DHD (número de Dosis Diarias Definidas –DDD– de fármacos utilizadas por 1.000 habitantes y día) se ha incrementado el consumo desde 52 DHD utilizadas en 1993 hasta 103 DHD en 1999. Este último dato se puede interpretar de la siguiente manera: 103 de cada 1.000 personas utilizaron cada día una Dosis Diaria Definida (DDD) de algún psicofármaco en Navarra, en 1999. Pero teniendo en cuenta que es muy frecuente que se utilicen dosis menores que las DDD es lógico pensar que la proporción de personas que utilizan algún psicofármaco es bastante mayor, aunque muchos pacientes utilicen más de uno. También se puede interpretar el dato de otra forma: por cada 1.000 personas se utilizaron 103 DDD cada día, en Navarra, durante 1999.

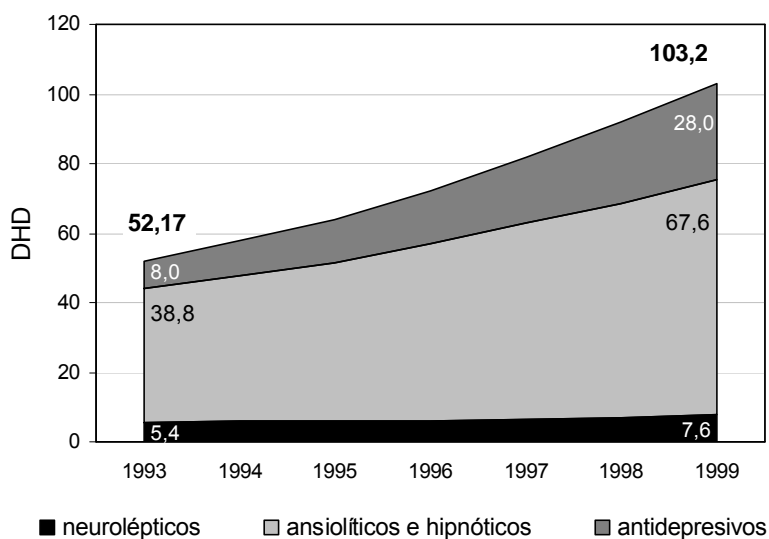


Figura 8.2. Utilización de psicofármacos en Navarra: dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día (DHD) entre 1993 y 1999.

Si analizamos el uso de psicofármacos por grupos, podemos apreciar que en los últimos años se ha incrementado considerablemente la utilización de fármacos ansiolíticos-hipnóticos y de fármacos antidepresivos, siendo pequeño el incremento en el caso de los antipsicóticos (figura 8.2). En los últimos siete años (1993-1999) casi se ha duplicado la utilización de ansiolíticos-hipnóticos y se ha triplicado la de antidepresivos (utilizando como parámetro de comparación las DHD). Entre los factores que pueden contribuir a este considerable incremento se encuentran: el aumento de pacientes que acuden

a consulta, el aumento de recursos de salud mental y de atención primaria, el aumento de la detección y tratamiento de casos en atención primaria y la disponibilidad de nuevos fármacos con mejor tolerancia.

A pesar de este consumo considerable, existen muchos casos de trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, insomnio, etc., que no son detectados ni tratados (sobre todo, en ancianos). Desde este punto de vista, y teniendo en cuenta la elevada prevalencia de estos trastornos (trastornos depresivos: 5-10%; de ansiedad: 2-8%; insomnio: 15%; etc.), puede aumentar todavía más la utilización de los psicofármacos que son útiles en su tratamiento. Por otra parte, es deseable una reducción del consumo inadecuado que a veces se produce (por ejemplo, los tratamientos excesivamente prolongados con benzodiazepinas).

Según datos del INSALUD, en 1996, el gasto estimado de medicamentos originado por los mayores de 65 años (15% de la población) en España, supuso alrededor del 48% del total. Con los datos disponibles, hemos estimado que en Navarra, en 1999, el gasto en psicofármacos originado por la población mayor de 65 años es aproximadamente el 43% del gasto total en psicofármacos.

En los ancianos son frecuentes los distintos tipos de trastornos psiquiátricos, principalmente delirium, demencias, insomnio, ansiedad, depresión, trastornos maníacos, esquizofrénicos, delirantes, adaptativos, hipocondríacos, paranoicos, etc., en cuyo tratamiento se emplean estos psicofármacos. De manera global, puede estimarse que del 15 al 25% de los mayores de 65 años tiene algún problema de salud mental.

El tratamiento farmacológico es fundamental en los trastornos esquizofrénicos, manía y depresión mayor. Pero es importante recordar que en otros trastornos crónicos (ansiedad, fobias, distimias, insomnio, etc.) pueden ser más eficaces a largo plazo otros tipos de tratamiento (psicoterapias y tratamientos psicosociales).

FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Las benzodiazepinas son los fármacos más utilizados en el tratamiento farmacológico del insomnio y de la ansiedad. Con el fin de conseguir una utilización adecuada de estos fármacos, es fundamental conocer las principales características de los trastornos a tratar y de los tratamientos alternativos o complementarios.

EL INSOMNIO

Es el más frecuente de los trastornos del sueño, tanto en la población adulta como entre los ancianos. Casi la mitad de los mayores de 65 años se queja de una inadecuada cantidad o calidad del sueño.

El sueño es una necesidad fisiológica primaria. Es una conducta caracterizada por una postura de inmovilidad y por una disminución de la sensibilidad, hasta llegar a la inconsciencia, que es temporal y fácilmente reversible. Pero no es algo simple y pasivo, sino que por el contrario es un proceso activo, complejo y reparador del cansancio físico y psíquico.

La necesidad de sueño varía entre las personas. La mayoría de los adultos duermen entre 5 y 9 horas, siendo lo más frecuente unas 7-8 horas. Con la edad se producen cambios en el sueño de las personas: desde la infancia, en la que el sueño es prolongado y profundo hasta la ancianidad, en que es más superficial, fragmentado y corto. Con el envejecimiento disminuye el tiempo total de sueño, el sueño profundo (delta), el sueño REM, y aumenta la dificultad para conciliar el sueño, el número de despertares nocturnos, la dificultad para volverse a dormir, el tiempo que se pasa despierto en la cama, y las siestas diurnas. Todo ello conduce a una disminución de la calidad del sueño y a que se produzcan quejas.

Con el término *insomnio* se denomina la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o bien la falta de sueño reparador. Para establecer el diagnóstico de insomnio, según la OMS, la alteración debe presentarse por lo menos tres veces a la semana durante al menos un mes; debe existir una preocupación del paciente por el hecho de no dormir y sus consecuencias, y que la alteración del sueño produzca malestar general o interfiera con las funciones sociales y ocupaciones del paciente.

No debe considerarse como insomnio el dormir poco tiempo si la calidad del sueño es buena y no se afecta la actividad ni el estado de alerta diurnos. Con frecuencia, personas que se quejan del sueño tienden a exagerar el tiempo que tardan en dormirse y a infravalorar el tiempo total de sueño.

Según su forma de presentación se clasifica el insomnio en tres tipos: de inicio o dificultad para dormirse; de mantenimiento o despertares nocturnos; y despertar precoz. Y según su duración, en: transitorio (si dura unas pocas noches); de corta duración (si dura menos de tres semanas); y crónico o de larga duración (si dura más de tres semanas, meses o años).

Con el fin de orientar el diagnóstico y tratamiento del insomnio es fundamental averiguar su etiología. Los insomnios transitorios y los de corta duración suelen estar producidos por diversas circunstancias ambientales y situaciones de estrés, por ejemplo, la pérdida de un familiar, el dolor, la hospitalización, el cambio de residencia, los viajes, el uso de fármacos o de sustancias estimulantes, el ruido, etc. Al desaparecer estas causas, lo hace también el insomnio. En muchos casos, este tipo de insomnio puede ser autolimitado, en el sentido de que la misma falta de sueño aumenta la tendencia a dormir.

Muchos casos de insomnio en el anciano se asocian a patología mental. Entre uno y dos tercios de pacientes con insomnio crónico presentan un trastorno psiquiátrico, principalmente ansiedad y depresión. Los estados de ansiedad suelen asociarse a la dificultad para dormirse, mientras que el despertar precoz se relaciona más frecuentemente con los trastornos depresivos. El insomnio también forma parte de los síntomas que se presentan en otros cuadros psiquiátricos, como son las psicosis, demencias, delirium, trastornos adaptativos, etc.

Otra causa frecuente de insomnio en el anciano son diversos trastornos orgánicos, tales como los que producen dolor o malestar (enfermedades reumáticas, cefaleas, úlceras, etc.), dificultades respiratorias (EPOC, asma, etc.), hipertiroidismo, accidente cerebro-vascular, enfermedad de Parkinson, etc. También la necesidad de orinar durante la noche es causa frecuente por la que la persona anciana se despierta.

Otra causa de insomnio es la apnea durante el sueño (6% de los pacientes referidos a centros del sueño, aunque el 30% de los ancianos pueden presentar apnea subclínica). El paciente típico con este trastorno es varón, obeso, roncador, hipertenso y presenta somnolencia diurna.

También pueden ser causa de insomnio las mioclonías nocturnas, que se manifiestan habitualmente en forma de contracciones o tirones en las piernas.

Algunos fármacos y otras sustancias que afectan al SNC pueden perjudicar el sueño: la cafeína, contenida en el café, té y bebidas de cola, puede interferir con el sueño del anciano, incluso 12 horas después de su ingestión; la nicotina, que perjudica la calidad del sueño en los fumadores; el alcohol, que puede favorecer el inicio del sueño, pero produce una fragmentación del mismo, ya sea por privación y síntomas de abstinencia o por producir efectos somáticos, como cefaleas, dolor gástrico, poliuria, etc. Muchos fármacos de uso frecuente en ancianos pueden interferir con el sueño, especialmente si se toman a última hora de la tarde. Por ejemplo, los antidepresivos con efecto estimulante (fluoxetina), antiasmáticos (teofilina, estimulantes β_2 -adrenérgicos: salbutamol, terbutalina, etc.), psicoestimulantes (metilfenidato, citicolina, etc.), corticoides, hormonas tiroideas, metildopa, etc. También puede producirse insomnio por efecto rebote de la administración de fármacos hipnóticos.

Otras causas de insomnio en el anciano pueden ser: el deterioro de la función cognitiva; las preocupaciones y temores, que suelen intensificarse por la noche; el aburrimiento, que puede favorecer las siestas diurnas, etc.

TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

Si no se detecta una causa que lo justifique, el insomnio se diagnostica como primario (10-20% de los casos). Pero lo más frecuente es que el insom-

no sea un síntoma o la consecuencia de numerosos trastornos orgánicos o psíquicos, o de otros factores externos, que es preciso detectar. Siempre que sea posible el tratamiento del insomnio debe ser etiológico. En muchos casos puede ser necesaria la remisión del paciente a centros o servicios especializados.

En primer lugar debe valorarse si existe un problema de insomnio, en función de la pauta de sueño del paciente, y si existe, cuáles son las causas. Si dormir poco no ocasiona problemas a la persona y su rendimiento diurno es normal, probablemente no será necesario un tratamiento. Pero el no poder dormir puede producir irritación y quejas durante el día, como cansancio, somnolencia, dificultad para concentrarse, dificultad para recordar, menor tolerancia a pequeños problemas, disminución del rendimiento en el trabajo, empeoramiento de relaciones familiares y sociales, dormirse a destiempo o inoportunamente, disminución de la sensación de bienestar, accidentes más frecuentes (incluidos los de tráfico), etc.

Higiene del sueño.

Parte fundamental del tratamiento del insomnio son las medidas de “higiene del sueño” o pautas de comportamiento que conducen al sueño. Independientemente de que se utilicen fármacos hipnóticos, siempre deberán aplicarse otras medidas de tratamiento no farmacológico, especialmente en pacientes con insomnio crónico. Estas medidas de “higiene del sueño” pueden reducir o evitar la utilización de hipnóticos, potencian su eficacia y facilitan su retirada. Entre ellas se encuentran:

- Tener unas expectativas de sueño realistas. Puede tranquilizar al paciente saber que puede ser normal dormir poco si durante el día no está cansado o somnoliento, que el tiempo de sueño disminuye con la edad, y que muchas veces el insomnio es autolimitado, es decir, que se termina sin hacer nada especial.
- Dormir lo necesario pero no demasiado, puesto que la permanencia prolongada en la cama puede dar lugar a un sueño fragmentado y poco profundo. Restringir el tiempo que se pasa en la cama mejora el sueño.
- Seguir un horario regular levantándose a la misma hora cada mañana, aunque se duerma mal e incluso los fines de semana. Es frecuente que personas ancianas se acuesten demasiado pronto, por lo que se despiertan de madrugada, habiendo dormido ya lo necesario. Por tanto, puede ser recomendable acostarse más tarde.
- Seguir las instrucciones de la técnica de *control de estímulos* que persiguen el objetivo de que el paciente asocie el irse a la cama con el hecho de dormirse rápidamente. Son las siguientes:
 1. Ir a la cama cuando se tiene sueño.

2. No realizar en la cama actividades como trabajar, leer, comer o ver la televisión. La única excepción es la actividad sexual.
 3. Si no consigue conciliar el sueño en un rato (por ejemplo, 10-30 minutos, aunque no debe estar pendiente del reloj), el paciente debe levantarse y salir de la habitación, realizar alguna actividad y cuando empiece a tener sueño volver a la habitación a dormir. Así se trata de asociar la cama y el dormitorio con el hecho de dormirse rápidamente.
 4. Repetir lo anterior las veces que sea necesario. Será menos necesario conforme se vaya asociando el dormitorio con el sueño.
 5. Poner el despertador y levantarse todos los días a la misma hora, independientemente de lo que se haya dormido cada noche, con el fin de conseguir y mantener un determinado ritmo del ciclo sueño-vigilia.
 6. No dormir siestas durante el día.
- El ejercicio físico moderado favorece el sueño; el ejercicio intenso y esporádico lo perjudica.
 - Evitar las bebidas que contienen cafeína (café, té y bebidas de cola), especialmente a partir del mediodía, ya que pueden producir insomnio o disminuir la profundidad del sueño.
 - Evitar la administración de fármacos con efectos estimulantes del SNC, tales como antidepresivos de tipo estimulante, broncodilatadores, preparados tiroideos, etc. Si son necesarios, administrarlos por la mañana.
 - Evitar el alcohol, ya que aunque produce somnolencia, da lugar a un sueño fragmentado.
 - No ir a la cama con hambre. A veces un vaso de leche puede favorecer el sueño.
 - Evitar cenas copiosas que pueden ocasionar molestias digestivas que dificultan el sueño.
 - Evitar la ingesta excesiva de líquidos y de diuréticos al final del día, que pueden producir el llenado de la vejiga urinaria y necesidad de orinar que despierta al paciente, sobre todo si es anciano con menor capacidad vesical.
 - Procurar que el dormitorio sea confortable. Es decir, sin ruidos, temperatura mayor de 15 grados y menor de 25, con ropa, colchón, etc., que resulten cómodos.

Tratamiento farmacológico.

En el paciente anciano debe tenerse en cuenta que la duración del sueño disminuye con el envejecimiento y no siempre deberá prescribirse un hipnótico ante una queja de sueño corto.

El tratamiento farmacológico con hipnóticos puede estar indicado en los insomnios de tipo transitorio y en los de corta duración. En el insomnio crónico pueden estar indicados de manera intermitente, pero en estos casos es fundamental identificar la causa que lo produce y aplicar un tratamiento etiológico. En cualquier caso se recomienda una duración corta del tratamiento (días o semanas) ya que con los tratamientos prolongados disminuye la eficacia (tolerancia) y aumenta el riesgo de dependencia.

Los fármacos más utilizados como hipnóticos son las benzodiazepinas y análogos. Otros fármacos también utilizados como hipnóticos, aprovechando el efecto sedante que tienen son: clometiazol, antihistamínicos, antidepresivos y antipsicóticos.

Benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas (tabla 8.1) disminuyen el tiempo que pasa hasta que se inicia el sueño, disminuyen los despertares nocturnos, aumentan el tiempo total de sueño y la satisfacción por el mismo. Sin embargo, aumentan la proporción de sueño superficial (fase 2) y disminuye la proporción de sueño profundo (delta) y de sueño REM.

Tabla 8.1. Benzodiazepinas y análogos, ordenadas aproximadamente de mayor a menor vida media de eliminación. Vida media: vida media plasmática del compuesto original o de sus metabolitos (horas); T máx.: tiempo en que se alcanza la concentración máxima tras la absorción oral (horas); D.R.: dosis recomendadas.

Benzodiazepina	Nombres registrados	Vida media	T máx.	D.R. en el adulto	D. R. en el anciano
Flurazepan	DORMODOR	50-100	1	H: 15-30 mg	H: 15 mg
Ketazolán	MARCEN, SEDO-TIME	50-100	-	A: 15-60 mg/día (Máx.: 90 mg/día)	A: 15 mg/día
Clorazepato dipotásico	TRANXILIUM, NANSIUS, DOR-KEN	30-60	1-3	A: 5-15 mg/6-12 h. (Máx.: 100 mg/día)	A: 5-15 mg/día (Máx.: 40 mg/día)
Diazepan	VALIUM, CALMA-VEN DIAZEPAN, ETC.	15-60	0,5-2	A: 2-10 mg/6-12 h. ó 5-10 mg/día (noche); Máx: 60 mg/día	A: 2-2,5 mg/12-24 h.
Medazepan	NOBRITOL (con amitriptilina)	26-53	1-2	A: 15-30 mg/día (Máx.: 40 mg/día)	A: 5-15 mg/día
Quazepan	QUIEDORM	43-57	2	H: 15 mg	H: 7,5 mg
Clonazepan	RIVOTRIL	20-40	1-2	A: 0,5-8 mg/día	
Halazepan	ALAPRYL	15-35	1-3	A: 20-40 mg/6-8 h. (Máx.: 160 mg/día)	A: 20 mg/12-24 h.

<i>Benzodiazepina</i>	<i>Nombres registrados</i>	<i>Vida media</i>	<i>T máx.</i>	<i>D.R. en el adulto</i>	<i>D. R. en el anciano</i>
Nitrazepan	SERENADE	18-30	1-2	H: 5-10 mg	H: 2,5-5 mg
Clobazán	CLARMYL, NOIA-FREN	9-30	1-2	A: 20-30 mg/día (Máx.: 60 mg/día)	A: 10-15 mg/día
Clordiazepóxido	HUBERPLEX, OMNALIO	5-30	1-4	A: 5-25 mg/6-8 h.	A: 5 mg/6-12 h.
Flunitrazepan	ROHIPNOL	15-24	1	H: 0,5-2 mg	H: 0,5-1 mg
Bromazepan	LEXATIN	8-20	1-4	A: 1,5-6 mg/8 h. (Máx.: 36 mg/día)	A: 1,5-3 mg/8-24 h. (Máx.: 18 mg/día)
Pinazepan	DUNA	15-17		A: 2,5-10 mg/12 h.	
Alprazolán	TRANKIMAZIN, ALPRAZOLAN	12-15	1-2	A: 0,25-1 mg/8 h. (Máx.: 10 mg/día)	A: 0,25-0,5 mg/8-12 h.
Lorazepan	ORFIDAL, PLACINORAL, IDALPREM, ETC.	10-15	2	A: 1-2 mg/8 h. (Máx.: 10 mg/día); H: 2-4 mg	A: 1-2,5/12-24 h.
Lormetazepan	NOCTAMID, LORAMET, ETC.	8-10	2-3	H: 1-2 mg	H: 0,5-1 mg
Oxazepan	ADUMBRAN	7-10	2-4	A: 10-30 mg/6-8 h.	A: 10 mg/8 h. (Máx.: 60 mg/día)
Loprazolán	SOMNOVIT	4-15	1-2	H: 1-2 mg	H: 0,5-1 mg
Brotizolán	SINTONAL	4-8	1-2	H: 0,25-0,5 mg	H: 0,125-0,25 mg
Clotiazepan	DISTENSAN	4-18	1-2	A: 5-15 mg/8-24 h. (Máx.: 60 mg/día)	A: 5-10 mg/12-24 h. (Máx.: 30 mg/día)
Zopiclona	LIMOVAN, DATOLAN, SIATEN	3,5-6	1,4	H: 7,5 mg	H: 3,75 mg
Bentazepan	TIADIPONA	3-5	1	A: 25 mg/8 h. (Máx.: 150 mg/día)	A: 25 mg/12-24 h.
Triazolán	HALCION	1,5-5,5	2	H: 0,125-0,250 mg	H: 0,125 mg
Zolpidem	STILNOX, DALPARAN, CEDROL	2	2	H: 10 mg	H: 5 mg
Midazolán	DORMICUM	2	1	H: 7,5-15 mg	H: 7,5 mg

NOTAS.

1. En principio, todas las benzodiazepinas pueden utilizarse como ansiolíticos o como hipnóticos, pero se indican en la tabla las dosis en su indicación más frecuente como ansiolíticos (A) o como hipnóticos (H).
2. Como orientación, en los ancianos las dosis iniciales y de mantenimiento, y los incrementos de dosis deben ser aproximadamente la mitad de los de adultos. Pueden incrementarse según necesidad y tolerancia.
3. La duración del tratamiento con benzodiazepinas debe ser lo más corta posible: en el insomnio unos pocos días o semanas, con uso intermitente mejor que diario.
4. El comienzo de la acción farmacológica se produce antes de *T máx.*
5. La vida media indica el tiempo que tarda en reducirse el nivel plasmático de un fármaco a la mitad. Puede no coincidir con la duración de la acción farmacológica, ya que ésta depende también de otros factores como la dosis, el régimen de dosificación (dosis únicas o dosis repetidas), la velocidad de absorción y la de distribución. Con las benzodiazepinas de acción corta, el riesgo de acumulación (y de efectos adversos como sedación, confusión, ataxia, etc.) es menor, y por ello son de elección en el anciano.
6. Zopiclona y Zolpidem son análogos de las benzodiazepinas.

Todas las benzodiazepinas producen los mismos efectos farmacológicos: ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos y miorelajantes, variando solamente la intensidad con que los producen. En general, la acción ansiolítica se produce con dosis inferiores a las necesarias para producir las acciones hipnótica y miorelajante.

Las benzodiazepinas tienen el mismo mecanismo de acción primario para ejercer sus efectos. Se diferencian principalmente en sus propiedades farmacocinéticas que determinan el comienzo y la duración de la acción farmacológica. Estas propiedades (y la política comercial de los laboratorios fabricantes) son las que principalmente determinan la orientación de cada fármaco como ansiolítico o como hipnótico.

Para su empleo como hipnóticos interesa que la absorción sea rápida, especialmente en la dificultad para conciliar el sueño. En general, las benzodiazepinas se absorben rápidamente en el tracto digestivo, se distribuyen ampliamente a los tejidos y se metabolizan en el hígado, dando lugar en muchos casos a la formación de metabolitos con actividad farmacológica. No tiene sentido asociar distintas benzodiazepinas ya que su mecanismo y sus acciones farmacológicas son los mismos; muchos compuestos originan los mismos metabolitos responsables en gran parte de las acciones farmacológicas. En el anciano, aumenta la vida media de las benzodiazepinas que se metabolizan por procesos de oxidación, hidroxilación, etc., resultando menos afectadas las que se metabolizan por conjugación (oxazepan, lorazepan, temazepan).

Las benzodiazepinas se clasifican según la duración de acción, que depende de la vida media de los fármacos, pero también de otros factores como la dosis administrada, del régimen de administración, absorción, distribución, etc. En la bibliografía nos encontramos con distintas clasificaciones según los valores de vida media que se utilicen, según el número de grupos de benzodiazepinas que se consideren (de acción larga, intermedia, corta, ultracorta) y según los límites que se utilicen para definir los grupos. Además, existe una variación interindividual, de manera que una benzodiazepina puede ser de acción larga en un paciente y de acción corta en otro. Por tanto, estas clasificaciones tienen un carácter orientativo.

Una característica importante de las benzodiazepinas es su seguridad en casos de ingestión de dosis muy altas de manera accidental o en intentos de suicidio. Se dispone actualmente de un antídoto o antagonista específico, el flumazenilo (ANEXATE), que compite con ellas en la unión a los receptores.

En general, las benzodiazepinas son fármacos bien tolerados. La sedación excesiva es su efecto adverso más frecuente. Se manifiesta como somnolencia, disminución de la capacidad de atención y de concentración, alteración de la coordinación motora (ataxia), de funciones cognitivas: confusión, alte-

ración de la memoria (pudiendo producir amnesia anterógrada) y de la capacidad de decisión.

Estos efectos remiten cuando se disminuye la dosis o se suprime el medicamento, pero también el organismo desarrolla tolerancia. Por tanto, aunque se presenten al principio del tratamiento, pueden disminuir su intensidad o desaparecer en unos días (1-2 semanas).

En los ancianos es mayor la incidencia de estos efectos adversos de benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central. A ello pueden contribuir, entre otros factores, una mayor sensibilidad del sistema nervioso central a estos fármacos, y los mayores niveles plasmáticos que se consiguen como consecuencia del aumento de la vida media del fármaco producido por la disminución de las funciones hepática y renal. Ello aumenta el riesgo de caídas y fracturas óseas, sobre todo con benzodiazepinas de acción larga. Suele recomendarse, por tanto, en este grupo de población, el empleo de benzodiazepinas de acción corta o intermedia, la reducción de la dosis a la mitad en relación a la de los adultos y el aumento del intervalo de dosificación.

Las benzodiazepinas aumentan el riesgo de accidentes al conducir automóviles o manejar maquinaria peligrosa. Factores que incrementan este riesgo son la toma simultánea de alcohol, la acumulación por dosis repetidas de benzodiazepinas de vida media larga, la toma de dosis altas, y también la propia ansiedad no tratada. Debe advertirse a los pacientes para que se aseguren de los efectos del fármaco, sobre todo en los primeros días de tratamiento (1-2 semanas) ya que suele producirse tolerancia; y también para que eviten la asociación de benzodiazepinas y alcohol.

Aunque las benzodiazepinas producen normalmente un efecto antiagresivo, pueden producir en ocasiones una "reacción paradójica" que consiste en una desinhibición de la conducta agresiva (agitación e irritabilidad intensas o aumento del nivel general de hostilidad).

Los efectos de las benzodiazepinas sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca son mínimos. A veces pueden producir hipotensión, palpitaciones y vasodilatación coronaria. Igualmente es escasa la incidencia de trastornos respiratorios tanto en dosis habituales como en intoxicaciones, pero pueden producir depresión respiratoria en pacientes con trastornos previos como bronquitis crónica, enfisema, etc., por lo que es preciso utilizarlas con precaución en estos casos. Están contraindicadas en pacientes con apnea del sueño.

En muchos casos de uso prolongado de benzodiazepinas se pueden producir fenómenos de tolerancia (en alrededor de 1-2 semanas para la sobredosificación y de seis meses para el efecto ansiolítico) que se manifiestan en forma de una disminución de los efectos terapéuticos y adversos, y en la necesidad de aumentar la dosis para inducir el sueño o mantener el efecto ansiolítico.

Este fenómeno es una de las principales razones para limitar el tiempo de utilización de estos compuestos, para indicar su empleo intermitente y si es necesario sustituirlos por otros fármacos que no presenten tolerancia cruzada con ellas (antihistamínicos, etc.)

La administración de benzodiazepinas a dosis altas y durante un periodo de tiempo prolongado puede producir un estado de dependencia psíquica y física del fármaco, con la aparición de un síndrome de abstinencia cuando se interrumpe bruscamente su administración. Entre los síntomas de rebote o de abstinencia más frecuentes se encuentran ansiedad, insomnio, tensión, temblor, sudor, palpitaciones, etc. La aparición de estos síntomas dificulta en muchos casos la suspensión del hipnótico.

Como medidas de prevención o alivio de los síntomas de abstinencia de benzodiazepinas se recomienda:

- Utilizar la dosis más baja que sea eficaz.
- No prolongar la duración del tratamiento más de 4-6 meses (si es posible no pasar de un mes y evaluar periódicamente la supresión del tratamiento). La circular informativa nº. 3/2000 de la Agencia Española del Medicamento comunica los cambios que se deben introducir en la ficha técnica y en los prospectos de benzodiazepinas y análogos con respecto a la duración adecuada del tratamiento: 8-12 semanas si se utilizan como ansiolíticos, y en el caso de su empleo como hipnóticos, desde varios días a 2 semanas, con duración máxima de 4 semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.
- Reducir gradualmente la dosis (por ejemplo, reducir primero la mitad de la dosis, después una cuarta parte y por fin la otra cuarta parte en un periodo de tiempo total de 2-4 semanas; también, para evitar o aliviar el insomnio de rebote producido por tratamientos cortos con benzodiazepinas de acción corta o ultracorta se ha recomendado reducir paulatinamente la dosis durante cuatro noches).
- Psicoterapia de apoyo durante el periodo más molesto de la abstinencia que suele ser de unas dos semanas.
- Sustituir las benzodiazepinas por otros fármacos (si se están utilizando benzodiazepinas de vida media corta, sustituir las por una de vida media larga; o sustituir las por otros fármacos con efecto sedante: propranolol, antihistamínicos, etc.)

En el tratamiento sintomático del insomnio en el anciano se consideran de elección, en general, las benzodiazepinas y análogos de acción corta o intermedia. Con respecto al tipo de insomnio, si el problema es conciliar el sueño y debe evitarse la sedación diurna se recomiendan hipnóticos de acción corta. Si se producen despertares frecuentes durante la noche o despertar precoz puede estar mejor indicado un hipnótico de acción intermedia o

larga. Si además presenta ansiedad diurna puede estar indicada una benzodiazepina de acción larga, que puede producir un efecto hipnótico tras su administración por la noche, y una vez que han disminuido los niveles plasmáticos de fármaco, actuar como ansiolítico durante el día. Es importante valorar si el paciente requiere un estado de alerta durante el día (en cuyo caso debe evitarse la somnolencia diurna residual); y evaluar después de iniciado el tratamiento si éste es eficaz (si el paciente se duerme más rápidamente, si se despierta menos por la noche, si duerme más tiempo) y si no produce efectos adversos (somnolencia diurna, amnesia, ansiedad de rebote, etc.) En general, el riesgo de acumulación y de efectos residuales es mayor con las benzodiazepinas de acción más prolongada, mientras que las de acción más corta se asocian a un mayor riesgo de producir síntomas de abstinencia, insomnio de madrugada, ansiedad al día siguiente y amnesia anterógrada.

En pacientes ancianos debe comenzarse el tratamiento hipnótico con dosis menores que las recomendadas en adultos, generalmente la mitad. Debe valorarse la eficacia y los efectos adversos y modificarse la dosis, si fuere necesario, de manera gradual. El anciano debe recibir la menor dosis eficaz durante el periodo de tiempo más corto posible. La disponibilidad de especialidades farmacéuticas de benzodiazepinas con dosis bajas facilita la correcta dosificación de estos fármacos en los pacientes ancianos. Es necesario insistir en estas recomendaciones porque es frecuente que no se sigan. En efecto, un estudio sobre el uso de hipnóticos realizado en oficinas de farmacia españolas (en 1996) puso de manifiesto que no había diferencias significativas entre las dosis administradas a ancianos con respecto las de adultos, y la duración del tratamiento era mayor de 1 año en el 61% de los pacientes tratados mayores de 65 años.

Otros hipnóticos.

La tabla 8.2 resume los fármacos ansiolíticos e hipnóticos no benzodiazepínicos.

El clometiazol (DISTRANEURINE) es un derivado de tiamina. Tiene acciones sedantes, hipnóticas y anticonvulsivantes. Se utiliza principalmente en el tratamiento del delirium tremens y de la abstinencia alcohólica, así como en estados de agitación y confusión en el anciano, en fases de manía y en cuadros convulsivos (eclampsia). Puede producir irritación nasal y conjuntival, y farmacodependencia por lo que no se recomienda su empleo prolongado. En casos de sobredosis es menos seguro que benzodiazepinas. Aunque algunos autores lo consideran hipnótico de elección en el anciano debido a su vida media corta, para otros es una alternativa en caso de que las benzodiazepinas resulten ineficaces.

Tabla 8.2. Otros fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Vida media: vida media plasmática del compuesto original o de sus metabolitos (horas); T máx: tiempo en que se alcanza la concentración máxima tras la absorción oral (horas); D. R.: dosis recomendadas.

Fármaco	Nombres registrados	Vida media	T máx.	D. R. en el adulto	D. R. en el anciano
Buspirona	BUSPAR, EFFIPLEN, NAROL	2-4	1-2	ANS.: 5-10 mg/8-12 h. (Máx.: 60 mg/día)	ANS.: 5-10 mg/8-12 h. (Máx.: 60 mg/día)
Clometiazol	DISTRANEURINE	5	0,5-1,5	ANS.: 192 mg/8 HIP.: 192-384 mg	ANS.: 192 mg/8 h. HIP.: 192-384 mg
Doxilamina	DORMIDINA, DONORMYL, DUEBIEN, UNISOM	10	1-3	HIP.: 25 mg	HIP.: 25 mg
Difenhidramina	SOÑODOR, DORMPLUS, NYTOL	3-5	1-4	HIP.: 50 mg	HIP.: 50 mg
Hidroxizina	ATARAX	20-40	2-3	ANS.: 25-50 mg/6-8 h. HIP.: 25-50 mg	ANS.: 25-50 mg/6-8 h. HIP.: 25-50 mg

Entre los antihistamínicos con efecto sedante que se utilizan como hipnóticos se encuentran la hidroxizina (ATARAX), la doxilamina (DORMACIL, DORMIDINA, UNISOM, CARIBAN, DONORMYL, etc.), la difenhidramina (BENADRYL, SOÑODOR, etc.) y la prometazina (PSICOSOMA, etc.) Las especialidades que contienen doxilamina y difenhidramina pueden ser dispensadas sin receta médica. Su acción hipnótica es menos potente que la de las benzodicepinas. Pueden presentar efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, confusión, etc.) y somnolencia diurna.

Los fármacos antidepresivos con efecto sedante se utilizan a dosis bajas como hipnóticos. Entre ellos se encuentran trazodona (DEPRAX), mianserina (LANTANON), etc. El insomnio tardío o despertar precoz puede ser un síntoma de un trastorno depresivo. Cuando se utilizan estos fármacos en el tratamiento de pacientes con depresión e insomnio, se recomienda administrar toda la dosis diaria o la mayor parte por la noche, con el fin de aprovechar el efecto hipnótico y evitar la sedación durante el día.

Los neurolépticos o antipsicóticos producen efectos sedantes, sobre todo los llamados *neurolépticos sedantes*, pero no se recomiendan como hipnóticos porque producen efectos adversos con más frecuencia que las benzodicepinas; únicamente están indicados en los casos de pacientes con trastornos psicóticos o del comportamiento (además del insomnio).

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La ansiedad es la manifestación de un estado emocional en el que el individuo se describe con inquietud, temor, nerviosismo, tensión, excesiva preocupación (se anticipan desgracias), por causas concretas o quizás indefinidas. Los síntomas de ansiedad varían de un individuo a otro o en el mismo individuo a lo largo del tiempo. Puede acompañarse de otros síntomas motores (tensión muscular, incapacidad para relajarse, fatiga, temblor, etc.), síntomas vegetativos (palpitaciones, sudoración, mareos, molestias epigástricas, sequedad de boca, diarrea, etc.) o síntomas de hipervigilancia o alerta (insomnio, sobresaltos, irritabilidad, falta de concentración, impaciencia, etc.) Según sus características se encuadra en distintos tipos de trastornos de ansiedad (generalizada, de pánico, mixto de ansiedad-depresión, de adaptación, etc.)

La prevalencia de los trastornos de ansiedad en la población general es del 2-8%. Esta prevalencia tiende a ser menor en la población anciana que entre adultos más jóvenes. El trastorno de ansiedad generalizada es el más frecuente en los ancianos y se presenta en la mayoría de los casos conjuntamente con otros trastornos psiquiátricos u orgánicos. Son menos frecuentes los trastornos de pánico.

La ansiedad puede acompañar a casi todos los trastornos psiquiátricos, de forma especial en el anciano a los trastornos depresivos y a las demencias. Alrededor de 1/3 - 2/3 de los ancianos con ansiedad o depresión presentan síntomas de ambos tipos de trastornos.

Es frecuente que los trastornos de ansiedad estén asociados a diversas enfermedades orgánicas, tales como trastornos cardiovasculares (infarto de miocardio, arritmias, prolapso de válvula mitral, angina de pecho, etc.), neurológicos (epilepsia parcial, demencias, delirium, infarto cerebral, tumores, etc.), endocrinológicos (insulinoma, feocromocitoma, hiper e hipotiroidismo, hiper- e hipoparatiroidismo, enfermedad de Cushing, síndrome carcinoide, menopausia, síndrome premenstrual, etc.), hematológicos (anemia), respiratorios (EPOC, hipoxia), etc.

Diversos medicamentos pueden contribuir a la presentación de ansiedad. Por ejemplo, los antidepresivos estimulantes como la fluoxetina, los broncodilatadores agonistas β -adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, etc.), los derivados de xantinas (teofilina), las hormonas tiroideas, los corticoides, los psicoestimulantes (metilfenidato, citicolina, etc.), digitálicos, anticolinérgicos, etc. Otros cuadros de ansiedad pueden estar inducidos por abuso de sustancias (anfetaminas, cocaína, cafeína, fenciclidina, alucinógenos, etc.) o también por síndromes de abstinencia (alcohol, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, etc.)

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Cierto grado de ansiedad es normal como respuesta a una situación de peligro. Aumenta el rendimiento, el aprendizaje, la motivación, el desarrollo de la personalidad, etc. Pero si supera cierto nivel puede tener un efecto negativo.

En muchas ocasiones la presencia de ansiedad no implica la necesidad de tratamiento. Se requiere éste cuando la ansiedad es lo suficientemente grave como para producir respuestas desproporcionadas que impiden el curso normal de las actividades del individuo o perjudican considerablemente su salud.

El tratamiento de la ansiedad comprende distintos tipos de psicoterapia (de apoyo, cognitivo-conductual, resolución de problemas, sociales, etc.) que han sido poco empleadas en ancianos, pero que pueden ser eficaces. Y también el tratamiento farmacológico. Como ansiolíticos pueden utilizarse distintos tipos de fármacos con actividad ansiolítica como son las benzodiazepinas, los antidepresivos, buspirona, antipsicóticos, bloqueantes β -adrenérgicos, antihistamínicos, etc.

Las benzodiazepinas son los ansiolíticos de elección en los tratamientos de corta duración (hasta 8-12 semanas) de los trastornos de ansiedad generalizada y de los trastornos de adaptación. También se emplean durante las crisis del trastorno de pánico. La duración del tratamiento de los trastornos de ansiedad es un tema debatido: se tiende a prolongar el tratamiento hasta un año, una vez conseguida la mejoría estable, con el fin de evitar recaídas en el trastorno de ansiedad generalizada y en el trastorno de pánico. En el anciano se recomienda el empleo de benzodiazepinas de acción corta, durante el menor periodo posible de tiempo, con dosis menores que las de adultos.

También se utilizan en el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad los fármacos antidepresivos, principalmente en la prevención de crisis de pánico, en casos de trastornos mixtos de ansiedad-depresión, en los casos que no responden a benzodiazepinas y en los que éstas están contraindicadas (dependencia, apnea, miastenia, etc.)

Los efectos adversos que pueden producir los antidepresivos tricíclicos obligan a un empleo prudente, especialmente en los ancianos. Cada vez se están empleando más los nuevos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, etc.), muchas veces asociados a una benzodiazepina al inicio del tratamiento, para conseguir el efecto ansiolítico durante el periodo de latencia de los antidepresivos y para contrarrestar el aumento inicial de ansiedad o insomnio que estos fármacos pueden producir. Cuando ceden los síntomas se suspende la benzodiazepina y se continúa el tratamiento con el antidepresivo durante un periodo de tiempo más prolongado,

generalmente un año, para suspenderlo después gradualmente vigilando la reaparición de los síntomas.

OTROS ANSIOLÍTICOS

La buspirona (BUSPAR, NAROL, etc.) es un ansiolítico de mecanismo de acción diferente (agonista de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}) cuya eficacia parece ser menor que la de benzodiazepinas, sobre todo en pacientes que ya han sido tratados previamente con éstas. La acción ansiolítica comienza tras un periodo de latencia (2 semanas).

Los bloqueantes β -adrenérgicos (propranolol, etc.) no se consideran de elección. Se han utilizado para suprimir síntomas vegetativos de ansiedad (taquicardia, temblor, sudor, etc.) en situaciones concretas de ansiedad anticipatoria (actuaciones, exámenes, etc.) En los ancianos es mayor el riesgo de hipotensión, alteración cognitiva, confusión y delirium; y pueden estar contraindicados en pacientes con asma, fallo cardíaco, bloqueo cardíaco, diabetes, enfermedad renal, enfermedad vascular periférica, etc.

El resto de los fármacos con acción ansiolítica (antipsicóticos, antihistamínicos, etc.) no son de elección, excepto cuando existe simultáneamente otro trastorno para el que sí lo sean. Por ejemplo, será de elección un antipsicótico cuando se presenta la ansiedad asociada a un trastorno psicótico o agitación grave.

UTILIZACIÓN DE ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS EN NAVARRA

El grupo de ansiolíticos-hipnóticos es el grupo de psicofármacos más utilizado (en DHD o en número de envases), pero supone menor coste económico que los antidepresivos y que los antipsicóticos, debido al mayor precio de los nuevos fármacos comercializados pertenecientes a estos dos últimos grupos.

De las 103,20 DHD de psicofármacos que se utilizaron en 1999, en Navarra, 67,58 DHD (65,5%) correspondieron a fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Prácticamente se ha duplicado su empleo en los últimos siete años. Dentro de este grupo el mayor consumo y el mayor incremento del consumo corresponde a las benzodiazepinas de acción corta o intermedia, que se utilizan principalmente como hipnóticos (figura 8.3), siendo los más utilizados lormetazepan, alprazolam y lorazepan (tabla 8.3). La utilización de los fármacos de acción larga aumenta sólo ligeramente, siendo los más utilizados clorazepato dipotásico y diazepam (tabla 8.4). El consumo de hipnóticos será, sin duda, mayor de lo que reflejan estos datos, ya que no están contabilizados los que no necesitan prescripción médica (doxilamina, difenhidramina).

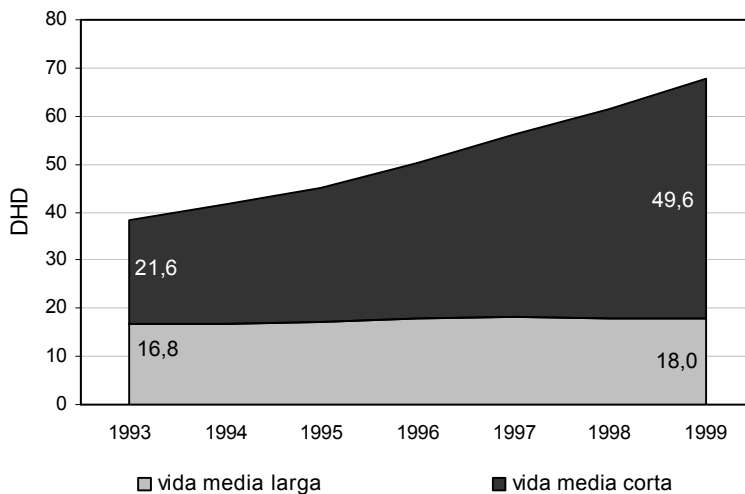


Figura 8.3. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en Navarra: dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día (DHD) entre 1993 y 1999.

Tabla 8.3. Consumo de ansiolíticos - hipnóticos de vida media corta en Navarra en 1999 (DHD).

LORMETAZEPAM	22,75
ALPRAZOLAM	9,86
LORAZEPAM	9,36
ZOLPIDEM	3,00
LOPRAZOLAM	2,59
ZOPICLONA	0,90
CLOMETIAZOL	0,24
BETAZEPAM	0,21
MIDAZOLAM	0,20
TRIAZOLAM	0,16
CLOTIAZEPAM	0,15
BROTIZOLAM	0,14
BUSPIRONA	0,01
OXAZEPAM	0,01

Tabla 8.4. Consumo de ansiolíticos - hipnóticos de vida media larga en Navarra en 1999 (DHD).

CLORAZEPATO	5,90
DIAZEPAM	5,56
FLUNITRAZEPAM	1,77
BROMAZEPAM	1,55
FLURAZEPAM	1,15
KETAZOLAM	0,48
CLOBAZAM	0,42
HIDROXIZINA	0,42
HALAZEPAM	0,38
TETRABAMATO	0,24
MEPROBAMATO	0,04
QUAZEPAM	0,04
PINAZEPAM	0,02
CLORDIAZEPOXIDO	0,01
EXTRACTO PLANTAS SEDANTES	0,01
NITRAZEPAM	0,01

La mayor detección de casos de ansiedad y de insomnio puede inducir un aumento del consumo de estos fármacos. Pero algunos estudios han detectado que en ocasiones se produce un uso inadecuado (prescripción a pacientes que no lo necesitan, prolongación innecesaria del tratamiento, dosis altas en ancianos, etc.) que es deseable evitar.

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

La farmacoterapia antidepresiva es frecuentemente la primera opción del tratamiento de los trastornos depresivos en el anciano. También son eficaces distintos tipos de psicoterapia, especialmente cuando existen factores psicosociales que influyen en el origen y mantenimiento de la depresión, cuando la farmacoterapia es rechazada, mal tolerada o ineficaz. Se obtienen mejores resultados con la asociación de farmacoterapia y psicoterapia.

Uno de los objetivos que se persiguen al tratar la depresión en pacientes con demencia es mejorar los síntomas cognitivos. Los casos en que los déficits cognitivos se resuelven con el tratamiento antidepresivo se diagnostican como *pseudodemencia depresiva*.

Los antidepresivos (tabla 8.5) son fármacos de estructuras químicas diferentes, pero tienen en común que alivian o suprimen los síntomas del trastorno depresivo, mantienen la mejoría, previenen las recaídas y reducen el riesgo de suicidio. Producen aumento de la cantidad de neurotransmisores (noradrenalina, serotonina y dopamina) disponibles en la sinapsis interneuronal por distintos mecanismos (tabla 8.6). Pero también producen otras muchas acciones que son responsables de los efectos secundarios o adversos que pueden producir estos fármacos (tabla 8.7).

La farmacoterapia antidepresiva en el anciano es similar a la de los adultos más jóvenes, pero es preciso tener en cuenta algunas particularidades:

- Los niveles plasmáticos de fármaco que se obtienen en el anciano para una determinada dosis son mayores y más prolongados debido a los cambios farmacocinéticos (disminución del metabolismo hepático y de la función renal, etc.) que se producen con el envejecimiento.
- Con el envejecimiento aumenta la sensibilidad o la respuesta a un determinado nivel de fármaco, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos en el anciano (sedación, hipotensión, efectos anticolinérgicos, etc.).
- Las enfermedades, más frecuentes en ancianos, que contraindican la administración de antidepresivos, o que obligan a reducir la dosis y a utilizarlos con precaución. Por ejemplo, muchos antidepresivos están contraindicados o deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, arritmias, angina de pecho, hipertensión, etc.), epilepsia, glaucoma, hipertrofia prostática, etc.

En términos generales, la eficacia de los distintos tipos de fármacos antidepresivos puede considerarse similar. La elección del fármaco antidepresivo se basa principalmente en la respuesta que el paciente haya presentado al fármaco en episodios anteriores, en el perfil de efectos adversos del fármaco y en la situación clínica del paciente.

Tabla 8.5. Efectos secundarios de los fármacos antidepresivos. Estimación de su intensidad. IMAO: Inhibidores de la MAO; RIMA: inhibidor reversible de la MAO; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidores selectivos de la captación de serotonina y noradrenalina; IRNA: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; 0: no se presenta; +/-: efecto leve-variable; +: leve; ++: moderado; +++: intenso.

Nombres registrados		Sedación	Estimulación, insomnio	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión	Sintomatología serotoninérgica ¹	Aumento de peso ²	Toxicidad, sobredosis
TRICÍCLICOS								
Amineptino	SURVECTOR (retirado)	0	+	+	++	0	+/-	++
Amitriptilina	TRYPTIZOL	+++	0	+++	+++	+/-	+++	+++
Clomipramina	ANAFRANIL	++	0	++	+++	+/-	++	+++
Dosulepina	PROTHIADEN	+++	0	++	++	+/-	++	+++
Doxepina	SINEQUAN	+++	0	+++	++	+/-	++	+++
Imipramina	TOFRANIL	++	0	++	+++	+/-	++	+++
Lofepramina	DEFTAN	++	0	++	+++	+/-	++	+++
Nortriptilina	MARTIMIL, PAXTIBI	++	0	+	+	0	++	+++
Trimipramina	SURMONTIL	+++	0	+++	+++	0	++	+++
IMAO								
Fenelzina	NARDELZINE (retirado)	+/-	+/-	0	++	+/-	++	+++
Tranilcipromina	PARNATE	0	++	0	++	+/-	+/-	+++
RIMA								
Moclobemida	MANERIX	0	+	0	+/-	+	+/-	+
HETEROCÍCLICOS								
Maprotilina	LUDIOMIL	++	0	+	+	0	++	+++
Mianserina	LANTANON	+++	0	+/-	++	0	++	+
Mirtazapina	REXER	++	0	+	+	0	++	+
Nefazodona	RULIVAN, DUTONIN, MENFAZONA	++	0	+/-	+	+	+/-	+
Trazodona	DEPRAX	+++	0	+/-	++	+	+/-	++
Viloxazina	VIVARINT	+/-	+	+	++	0	+/-	++
ISRS								
Citalopram	SEROPRAM, PRISDAL	+/-	+/-	0	0	++	+/-	0
Fluoxetina	PROZAC, RENEURON, ADOFEN, ETC.	0	+	0	0	++	+/-	0
Fluvoxamina	DUMIROX	++	0	0	0	++	+/-	0
Paroxetina	SEROXAT, FROSINOR, MOTIVAN, CASBOL	+	0	+	0	++	+/-	0
Sertralina	BESITRAN, AREMIS	0	0	0	0	++	+/-	0
IRSN								
Venlafaxina	VANDRAL, DOBUPAL	+/-	+/-	0	(3)	++	+/-	0
IRNA								
Reboxetina	NOREBOX	0	+	+	+	0	0	+

Notas: (1) Sintomatología serotoninérgica: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, temblor, sequedad de boca, sudoración, disfunción sexual, etc. (2) Los ISRS pueden producir disminución del apetito y del peso (sobre todo fluoxetina). (3) La venlafaxina puede producir aumento de la presión arterial.

Tabla 8.6. Mecanismo de acción preferente de los antidepresivos. NA: Noradrenalina; 5-HT: Serotonina; DA: Dopamina; MAO = MonoAminoOxidasa.

- Inhibición de la recaptación de NA: desipramina, maprotilina, viloxacina, nortriptilina.
 - Inhibición mixta de la recaptación de NA/5-HT: amitriptilina, clorimipramina, imipramina.
 - Inhibición selectiva de la recaptación de 5-HT (ISRS): citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, nefazodona.
 - Inhibición selectiva de la recaptación de NA/5-HT (IRSN): venlafaxina.
 - Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina (IRNA): reboxetina.
 - Inhibición de la recaptación de DA: amineptino*.
 - Bloqueo de receptores α -2-presinápticos: mianserina, mirtazapina.
 - Inhibición irreversible de la MAO: fenelcina**, trancilpromina.
 - Inhibición reversible de la MAO (isoenzima A) -RIMA-: moclobemida.
-

*Amineptino: Fármaco retirado (SURVECTOR). **Fenelzina: Fármaco retirado (NARDELZINE).

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT) Y AFINES

Los ADT son eficaces en pacientes ancianos, especialmente cuando existen antecedentes de buena respuesta y tolerancia. En estos últimos años, los nuevos antidepresivos (ISRS, etc.) han pasado a considerarse de primera elección, principalmente debido a su mejor tolerancia y aceptación por los pacientes. En la tabla 8.5 se expresa una estimación de la diferente capacidad de los distintos fármacos antidepresivos para producir algunos efectos adversos. Entre los que pueden producir los ADT se encuentran:

- *Cardiotoxicidad.* Los ADT y sus metabolitos hidroxilados prolongan la conducción cardíaca, pueden producir bloqueos de rama y aurículo-ventricular, y están contraindicados en pacientes con arritmias, bloqueo de rama, bloqueo A-V, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio.
- *Hipotensión ortostática.* Debida principalmente al bloqueo de receptores α_1 -adrenérgicos, se manifiesta con mareos, inestabilidad, vértigo y taquicardia compensadora. Los ancianos son más vulnerables a este efecto, sobre todo al principio del tratamiento, lo que aumenta el riesgo de caídas, heridas y fracturas óseas. El efecto sedante puede aumentar el riesgo de caída y la osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas óseas graves.
- *Sedación.* El bloqueo de receptores α_1 -adrenérgicos e histamínicos que producen los ADT tiene como consecuencia una acción sedante y ansiolítica. El mayor efecto sedante de algunos antidepresivos como trazodona (DEPRAX), mianserina (LANTANON), etc., puede aprovecharse en pacientes con ansiedad, insomnio o agitación. En caso de insomnio o agitación nocturna se aprovecha el efecto hipnótico o sedante administrando toda la

dosis diaria o la mayor parte por la noche. La sedación diurna puede ser inconveniente en pacientes ancianos o con inhibición psicomotora, ya que disminuye su estado de alerta y su participación en las actividades de la vida diaria.

- *Efectos anticolinérgicos.* Los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos producidos por ADT son frecuentes, molestos y pueden ser graves, sobre todo en pacientes ancianos. La sequedad de boca puede disminuir la capacidad para comer o favorecer las infecciones fúngicas y las úlceras bucales. Puede aliviarse bebiendo frecuentemente pequeñas cantidades de agua o con soluciones para xerostomías. Otros efectos anticolinérgicos periféricos son la retención de orina (por dificultad de micción) que puede agravar un síndrome prostático, la disminución de la motilidad intestinal (estreñimiento e incluso obstrucción intestinal), visión borrosa y dificultad para la lectura (precaución en pacientes con glaucoma), disfunciones sexuales (retraso o inhibición de la eyaculación, disminución de la libido, etc.), síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipotensión), etc. Los ADT también pueden producir un síndrome anticolinérgico central, que puede manifestarse con confusión, desorientación, disminución de los niveles de conciencia, de memoria y de atención, delirios, alucinaciones, etc. Generalmente, estos síntomas son leves y desaparecen en 24-48 horas, una vez retirados los antidepresivos. Pero pueden ser más graves, especialmente en pacientes con demencia, cuya función colinérgica está disminuida, o cuando se emplean en asociación con otros fármacos con actividad anticolinérgica, como son los antipsicóticos y los anticolinérgicos empleados como correctores de los síntomas extrapiramidales. Entre los antidepresivos con mayor riesgo de producir efectos anticolinérgicos se encuentran (tabla 8.5) amitriptilina, doxepina, trimipramina, imipramina, clorimipramina, etc. Por ello, es poco recomendable -en general- el empleo de estos fármacos en pacientes con enfermedades que pueden resultar agravadas por los efectos anticolinérgicos (hipertrofia prostática, glaucoma, demencia, íleo paralítico, etc.)
- *Otros efectos adversos.* Los ADT pueden producir disminución del umbral convulsivo, facilitando la aparición de crisis, especialmente en pacientes epilépticos o predispuestos a tener crisis, y en casos de sobredosis. Tienen mayor tendencia a producir este efecto -y por tanto, estarán más contraindicados en pacientes epilépticos- maprotilina (LUDIOMIL), amoxapina (DEMOLOX) y clomipramina (ANAFRANIL). Amoxapina (derivado del antipsicótico loxapina) puede producir también síntomas extrapiramidales, por lo que está contraindicado en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los ADT pueden inducir aumento excesivo de peso (sobre todo con amitriptilina). El riesgo de intoxicación aguda por sobredosis es alto, ya que la ingestión de dosis de 1.500-2.500 mg de imipramina (o dosis equivalentes de otros ADT) pueden ser letales.

- *Principales interacciones* que pueden tener importancia:
 - Alcohol: aumento de la sedación.
 - Neurolépticos sedantes y fármacos anticolinérgicos: mayor riesgo de efectos anticolinérgicos.
 - IMAOs: mayor riesgo de efectos neurotóxicos. Al cambiar de un IMAO a otro antidepressivo (o viceversa) se recomienda dejar un intervalo de dos semanas sin medicación (5 semanas en el caso de fluoxetina).
 - Litio: aumento de temblor.
 - Antihistamínicos: Aumento de efectos sedante y anticolinérgicos (sobre todo en ancianos).
 - Antihipertensivos: antagonismo de efectos hipotensores de metildopa, clonidina y reserpina.
 - Dicumarinas: aumento del efecto anticoagulante.
 - Nitroglicerina o nitritos: hipotensión.
 - Antiepilépticos: disminución del umbral convulsivo.

Los antidepressivos heterocíclicos (maprotilina, mianserina, trazodona, viloxazina) pueden producir los mismos efectos adversos que los ADT, pero, en general, con menor intensidad o frecuencia.

Tabla 8.7. Reacciones adversas de los fármacos antidepressivos.

Inhibición de la recaptación o estimulación de receptores:

- *Noradrenalina*: estimulación, insomnio, temblor, taquicardia, disfunción sexual.
- *Serotonina 5-HT₂*: nerviosismo, insomnio, disfunción sexual.
- *Serotonina 5-HT₃*: náuseas, vómitos, diarrea, cefaleas.
- *Dopamina*: activación psicomotriz, efecto antiparkinsoniano, empeoramiento de psicosis.

Bloqueo de receptores:

- *Muscarínicos*: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, taquicardia, déficit cognitivo.
 - *Adrenérgicos α₁*: hipotensión ortostática, taquicardia, vértigo.
 - *Adrenérgicos α₂*: bloqueo efecto hipotensor de clonidina, alfa -metildopa; priapismo.
 - *Histaminérgicos H₁*: sedación, aumento de peso.
 - *Serotoninérgicos 5-HT₂*: hipotensión, disfunción sexual, alivio de migrañas.
 - *Dopaminérgicos D₂*: efectos extrapiramidales, galactorrea.
-

Los efectos adversos de estos fármacos obligan a iniciar el tratamiento con dosis bajas, con incrementos pequeños de la dosis en función de la efica-

cia y de la tolerancia. Los ancianos responden generalmente a dosis menores que los adultos más jóvenes, pero dada la variabilidad metabólica, muchos requieren dosis similares. No debe considerarse fracasado un tratamiento antes de 3-8 semanas, y una vez conseguida la mejoría debe mantenerse durante 6-8 meses. En caso de depresiones recurrentes se continúa el tratamiento durante largos periodos de tiempo (años).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS).

Los ISRS se han convertido en fármacos de primera elección para la mayoría de pacientes ancianos deprimidos. Pueden tener una eficacia comparable a la de ADT, mejor tolerancia y seguridad y mayor comodidad de administración. Producen pocos efectos anticolinérgicos, antiadrenérgicos y antihistamínicos, por lo que su aceptación por los pacientes suele ser mejor que la de ADT. No suelen producir efectos cardiovasculares y son seguros en caso de intoxicación. La menor capacidad de producir efectos sedantes y anticolinérgicos disminuye el riesgo de producir deterioro cognitivo, lo que es importante en ancianos y pacientes con demencia.

Tienen indicaciones similares a los ADT: trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, bulimia, etc. La fluoxetina puede ser especialmente útil en casos de depresión con inhibición psicomotriz, cansancio e hipersomnolencia. La fluvoxamina y la paroxetina pueden ser de elección en casos de depresión con síntomas de ansiedad, insomnio, inquietud psicomotriz, irritabilidad, etc. Sertralina y citalopram parecen tener el menor riesgo de interacciones con otros medicamentos.

Los efectos adversos más frecuentes de los ISRS son de tipo gastrointestinal (náuseas, diarrea, etc.), ansiedad, insomnio, cefaleas, disminución de la libido, retraso de la eyaculación, anorexia, etc. El insomnio, la ansiedad y la disminución del apetito y del peso corporal son más frecuentes con fluoxetina, la somnolencia con fluvoxamina y leves efectos anticolinérgicos con paroxetina. Estos efectos suelen ser menos problemáticos que los efectos adversos de ADT. Así, las tasas de abandono del tratamiento por efectos adversos del fármaco antidepressivo son menores con ISRS que con ADT. La aparición de ansiedad con ISRS al comienzo del tratamiento no es un problema persistente; de hecho se utilizan en el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad.

La reacción adversa más grave de los ISRS es el *síndrome serotoninérgico*, que puede aparecer en caso de sobredosificación o por interacción con otros fármacos. Se produce por una hiperactividad serotoninérgica y se manifiesta con síntomas neuromusculares (temblor, hiperreflexia, mioclonías), síntomas centrales (confusión, ansiedad, agitación, inquietud psicomotriz, hipomanía), síntomas autonómicos (fiebre, sudoración) y síntomas gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal). El inicio de los síntomas es progresivo

(entre 30 minutos y 48 horas) y suele desaparecer sin secuelas, aunque puede evolucionar a delirium, coma y muerte. Entre las medidas terapéuticas de este síndrome se encuentran la retirada del antidepresivo y medidas de soporte y mantenimiento de las funciones vitales.

La vida media de eliminación de los ISRS es prolongada, lo que permite la administración de la dosis diaria en una sola toma. Ello contribuye a simplificar el régimen posológico y a mejorar el cumplimiento. En el caso de fluoxetina se recomienda administrar la dosis a la mañana, con el fin de evitar el insomnio que pudiera producir, y en el de fluvoxamina, que tiene más efecto sedante, puede aprovecharse el efecto hipnótico y evitar la sedación diurna administrándola a la noche.

En los pacientes ancianos puede estar disminuida la velocidad de metabolización de los ISRS, por lo que puede ser recomendable comenzar el tratamiento con dosis menores que las de adultos (la mitad). No obstante, en muchos casos no es necesaria la escalada de dosis y puede iniciarse el tratamiento con la dosis diaria, dada la mejor tolerancia de estos fármacos. Como en el caso de los ADT, no debe considerarse fracasado el tratamiento antes de 3-8 semanas. Una vez conseguida la mejoría, debe mantenerse durante 6-8 meses y en caso de depresión recurrente, se mantiene durante años o indefinidamente.

Los fármacos ISRS son inhibidores de determinados isoenzimas del citocromo P-450 hepáticos. Esta acción puede aumentar la vida media y los niveles plasmáticos de otros fármacos metabolizados por los mismos isoenzimas, dando lugar a interacciones que pueden tener importancia clínica. En lo que se refiere a otros psicofármacos, los ISRS pueden inhibir el metabolismo de otros antidepresivos, de antipsicóticos, benzodiazepinas y antiepilépticos, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos de estos fármacos. También interaccionan con otros fármacos que se administran frecuentemente a personas ancianas, como digoxina, antihipertensivos, antiarrítmicos, algunos antibióticos, etc. De los ISRS, parecen presentar menor riesgo de interacciones citalopram y sertralina.

Una interacción que puede ser grave es la de un ISRS con IMAO, que puede dar lugar a un aumento de los niveles de serotonina y al síndrome serotoninérgico antes descrito. Por ello, está contraindicada la asociación de ambos tipos de antidepresivos y debe tenerse precaución al sustituir un fármaco por otro (periodo de lavado).

OTROS ANTIDEPRESIVOS

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como fenelzina (NARDELZINE), ya retirado en España, y tranilcipromina (PARNATE) se han dejado prácticamente de utilizar, debido a sus efectos adversos e interacciones. Se

emplean sólo en casos de depresión resistente a otros antidepresivos. Los pacientes tratados con estos fármacos debían seguir una dieta pobre en tiramina, restringiendo los alimentos que la contienen (quesos, yogurt, cerveza, chocolate, habas, etc.) La moclobemida es un inhibidor reversible de la MAO (RIMA) que presenta mejor tolerancia que los primeros.

Entre los nuevos fármacos antidepresivos comercializados recientemente podemos destacar venlafaxina, nefazodona, mirtazapina y reboxetina. Aunque se tiene menos experiencia con estos fármacos, parecen ser eficaces en pacientes ancianos. Su utilización está aumentando, pero sin alcanzar el nivel de los ISRS.

- *Venlafaxina* (VANDRAL, DOBUPAL) inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Produce menos efectos anticolinérgicos que los ADT. Puede producir aumento de la presión arterial en algunos pacientes. Otros posibles efectos adversos son: náuseas, somnolencia, cefalea, sequedad de boca, mareos, estreñimiento, sudor, insomnio, anorexia, etc.
- *Nefazodona* (RULIVAN, MENFAZONA, DUTONIN) tiene estructura química similar a trazodona. Actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y bloqueando el receptor 5-HT₂. Este bloqueo tiende a reducir algunos de los efectos que presentan los ISRS como la ansiedad, insomnio, acatisia y disfunción sexual. Pero puede producir sedación, estreñimiento, confusión, náuseas, mareo, inestabilidad, etc.
- *Mirtazapina* (REXER) tiene estructura química similar a mianserina. Actúa mediante bloqueo de receptores alfa₂-adrenérgicos presinápticos, lo que produce un aumento de la liberación de serotonina y noradrenalina. También es antagonista de receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, por lo que se reducen los efectos que se derivan de la estimulación de estos receptores (ansiedad, insomnio, disfunción sexual y efectos gastrointestinales). Tiene propiedades antihistamínicas, por lo que produce sedación y aumento de peso. Otros posibles efectos adversos son: hipotensión, mareo, estreñimiento, sequedad de boca, temblor, edema, mioclonías, etc.
- *Reboxetina* (NOREBOX) es un fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (IRNA) y antagonista de receptores alfa₂-adrenérgicos. Se ha atribuido a este fármaco una mejoría del funcionamiento social de los pacientes (por aumento de energía, motivación, dinamismo). Entre sus efectos adversos se encuentran: taquicardia, hipotensión, sudoración, sequedad de boca, estreñimiento, insomnio, vértigo, etc.
- Por último, el *litio* (PLENUR) que se utiliza en la profilaxis y tratamiento de trastornos bipolares, es un fármaco hidrosoluble que se elimina casi exclusivamente por vía renal, con una vida media de alrededor de 24 horas. En personas ancianas, con función renal disminuida, la vida media del litio puede aumentar (a unas 36 horas), lo que obliga a reducir la dosis y controlar la litemia (0,6-1,2 mEq/l). Algunos fármacos (diuréticos,

ibuprofeno, indometacina, diclofenac, etc.) o la dieta pobre en sal, pueden disminuir la eliminación del litio por vía renal y potenciar su toxicidad. En el anciano tratado con litio debe controlarse la aparición de neurotoxicidad (disartria, nistagmo, ataxia, hiperreflexia, etc.), las funciones cardíaca, tiroidea y renal y el estado de hidratación.

UTILIZACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS EN NAVARRA

Los antidepresivos componen el grupo de psicofármacos que mayor gasto supone. Y es el segundo grupo más utilizado (en envases o en DHD), después de los ansiolíticos-hipnóticos (figura 8.1).

La utilización de antidepresivos ha aumentado considerablemente en los últimos años. En Navarra se ha triplicado en los últimos siete años (figura 8.2). En efecto, si consideramos la dispensación en Oficinas de Farmacia, financiada por el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, se ha pasado de utilizar 8,03 DHD en 1993 a 28,02 DHD en 1999. A este aumento puede contribuir el aumento de detección de casos (sobre todo en Atención Primaria) y la disponibilidad de nuevos antidepresivos con mejor tolerancia.

El aumento de la utilización de antidepresivos se debe a los “nuevos” antidepresivos (figura 8.4). En efecto, de las 28,02 DHD dispensadas de fármacos antidepresivos en Navarra, en 1999, 23,28 (es decir, el 83%) corresponde a los “nuevos” antidepresivos y solamente el 17% restante a los anteriores. De éstos, los más utilizados son amitriptilina y mianserina (tabla 8.8) y de los “nuevos”, los ISRS paroxetina, fluoxetina, sertralina y citalopram (tabla 8.9).

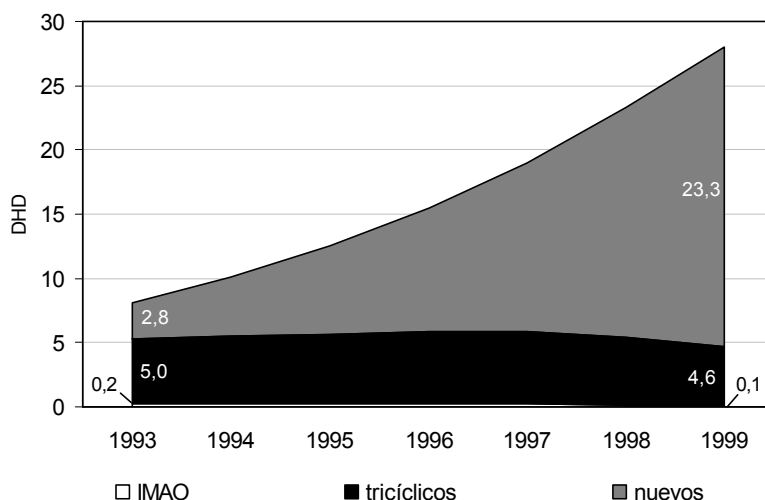


Figura 8.4. Utilización de antidepresivos en Navarra: dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día (DHD) entre 1993 y 1999.

Los “nuevos” antidepresivos son más caros, y por lo tanto, el aumento de su consumo supone un mayor coste. Algunos estudios farmacoeconómicos justifican este mayor gasto en la adquisición de fármacos con el ahorro que se consigue gracias a las menores tasas de abandonos del tratamiento, de recaídas, de consultas médicas, de hospitalizaciones, etc., que se producen en los pacientes tratados con estos fármacos.

Tabla 9.8. Consumo de antidepresivos del grupo N06A1 (tricíclicos y afines) en Navarra en 1999 (DHD).

AMITRIPTILINA	1,39
MIANSERINA	1,14
CLOMIPRAMINA	0,81
MAPROTILINA	0,64
IMIPRAMINA	0,36
AMINEPTINA (retirado)	0,14
LOFEPRAMINA	0,09
DOSULEPINA	0,04
DOXEPINA	0,01
NORTRIPTILINA	0,01
TRIMIPRAMINA	0,01
AMOXAPINA	0,00

Tabla 9.9. Consumo de antidepresivos del grupo N06A3 (inhibidores de la recaptación de la serotonina o noradrenalina) en Navarra en 1999 (DHD).

PAROXETINA	6,82
FLUOXETINA	5,97
SERTRALINA	3,98
CITALOPRAM	2,80
MIRTAZAPINA	1,13
FLUVOXAMINA	1,11
VENLAFAXINA	1,02
TRAZODONA	0,23
REBOXETINA	0,12
NEFAZODONA	0,09
OXITRIPTAN	0,02

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos se utilizan en el tratamiento de distintos trastornos que cursan con síntomas psicóticos. Mejoran el pensamiento lógico, reducen los delirios, las alucinaciones, la ideación paranoide, la agitación y demás síntomas psicóticos. En los pacientes ancianos con síndromes demenciales (enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, etc.), se emplean para combatir los síntomas psicóticos, la confusión aguda o delirium, el insomnio extremo y los trastornos del comportamiento.

La prevalencia de la esquizofrenia en la población anciana es de aproximadamente el 1%. Con el envejecimiento se produce en muchos pacientes una disminución de la gravedad y frecuencia con que se manifiestan crisis con síntomas “positivos” de la enfermedad (delirios, alucinaciones, trastornos del pensamiento, ideación paranoide, confabulaciones, agitación, agresividad, etc.) Esto contribuye a mejorar la adaptación social del paciente y permite reducir la dosis de fármacos antipsicóticos. Por el contrario, con el envejecimiento tienden a empeorar los síntomas “negativos” (falta de comprensión, de orientación, de memoria, de impulsos internos, pobreza de ex-

presión verbal, aislamiento, déficit de atención, inhibición psicomotriz, pasividad, etc.)

Los fármacos antipsicóticos mejoran los síntomas “positivos”, pero no mejoran o lo hacen en menor grado los síntomas “negativos”. La acción antipsicótica se relaciona principalmente con el bloqueo de receptores dopaminérgicos en las vías mesocortical y mesolímbica. En función de sus propiedades farmacológicas, podemos considerar los siguientes grupos de antipsicóticos (tabla 8.10):

- De tipo “*sedante*”: producen más efectos sedantes, anticolinérgicos e hipotensores, pero menos síntomas extrapiramidales. Precisan ser administrados en cantidad alta (del orden de cientos de miligramos por dosis) para lograr el efecto antipsicótico. Se incluyen en este grupo clorpromazina (LARGACTIL), levomepromazina (SINOGAN), tioridazina (MELERIL), zuclopentixol (CLOPIXOL, CISORDINOL), etc.
- De tipo “*incisivo*”: producen menos efectos sedantes, anticolinérgicos e hipotensores, pero más síntomas extrapiramidales. Se administran en cantidades menores por dosis (decenas de miligramos). Se incluyen en este grupo haloperidol (HALOPERIDOL), flufenazina (MODECATE), pimozida (ORAP), trifluoperazina (ESKAZINE), tioproperazina (MAJEPTIL), pipotiazina (LONSEREN), etc.
- “*Polivalentes*”: participan de las propiedades de los dos grupos anteriores: clotiapina (ETUMINA), periciazina (NEMACTIL), loxapina (DESCONEX), perfenazina (DECENTAN), etc.
- “*Atípicos*”: En relación con los grupos anteriores, se caracterizan por el menor riesgo de producir síntomas extrapiramidales y porque mejoran los síntomas “negativos” de la esquizofrenia. Parece ser que estas acciones derivan del bloqueo simultáneo de los receptores D₂ y 5-HT₂. Pertenecen a este grupo clozapina (LEPONEX) y los nuevos antipsicóticos risperidona (RISPERDAL) y olanzapina (ZYPREXA). También se comercializó sertindol (SERDOLECT), pero fue retirado por el riesgo excesivo de producir arritmias ventriculares.

En la selección de un antipsicótico para el tratamiento del paciente anciano, se tiene en cuenta, principalmente:

- el perfil de efectos adversos del antipsicótico, contraindicaciones e interacciones,
- la situación clínica del paciente (enfermedades, medicamentos que toma), y
- la respuesta a tratamientos anteriores (una respuesta anterior positiva indicaría la utilización del mismo fármaco, mientras que si hubiera sido negativa, sería más recomendable utilizar un fármaco de distinto grupo).

Tabla 8.10. Fármacos antipsicóticos ordenados por su potencia antipsicótica o dosis equivalentes (relativas a la de 100 mg de clorpromazina), indicando la dosis aproximada diaria de mantenimiento por vía oral en el tratamiento de trastornos psicóticos en adultos y en ancianos y la intensidad o frecuencia con que producen efectos secundarios (+: baja; ++: moderada; +++: alta). Cifras en mg.

Medicamento	Grupo químico	Dosis equivalentes	Dosis diaria habitual de mantenimiento en trastornos psicóticos		Efectos			
			ADULTOS	ANCIANOS	Sedantes	Hipotensión	Anticolinérgicos	Extrapiramidales
Risperidona (RISPERDAL)	Benzisoxazol	1-2	4-8	2-4	+	++	+	+
Flufenazina (MODECATE)	Fenotiazina piperazínica	2	25 mg depot/ 2-4 semanas	12,5 mg depot/ 2-4 semanas	+	+	+	+++
Haloperidol (HALOPERIDOL)	Butirofenona	2	10-20	1-6	+	+	+	+++
Pimocida (ORAP)	Difenilbutil-piperidina	2	4-12		+	+	+	+++
Olanzapina (ZYPREXA)	Tienobenzo-diazepina	2-3	10-20	2,5-15	+	+	++	+
Trifluoperazina (ESKAZINE)	Fenotiazina piperazínica	5	15-20	4-10	++	+	+	+++
Perfenazina (DECENTAN)	Fenotiazina piperazínica	10	12-24	4-12	++	+	++	++
Tioproperazina (MAJEPTIL)	Fenotiazina piperazínica		30-40		+	+	+	+++
Pipotiazina (LONSEREN)	Fenotiazina piperidínica		100 mg depot/ 4 semanas		+	++	+++	+
PropERICIAZINA (NEMACTIL)	PropERICIAZINA piperidínica		50-200		++	++	++	++
Loxapina (DESCONEX)	Dibenzo-oxazepina	10	20-60	10-50	++	+	++	++
Clotiapina (ETUMINA)	Dibenzo-tiazepina	20	60-80	10-40	+++	++	++	++
Zuclopentixol (CISORDINOL, CLOPIXOL)	Tioxanteno	25	20-50 200 mg depot/ 2-4 semanas	2-20	+++	+	+	+++
Clozapina (LEPONEX)	Dibenzo-diazepina	80	300-450	12,5-125	+++	+++	+++	no
Clorpromazina (LARGACTIL)	Fenotiazina alifática	100	75-300	25-50	+++	+++	+++	++
Levomepromazina (SINOGAN)	Fenotiazina alifática	100	100-200	10-100	+++	+++	+++	+
Tioridazina (MELERIL)	Fenotiazina piperidínica	100	50-600	10-100	+++	+++	+++	+
Sulpiride (DOGMATIL)	Benzamida	400	400-800		+	+	+	+
Tiapride (TIAPRIZAL)	Benzamida	-	-	-	+	+	+	+

NOTAS:

1. La posología de antipsicóticos es muy variable por lo que las dosis indicadas son orientativas, de mantenimiento, en trastornos psicóticos, por vía oral. Las dosis en cada paciente se establecen en función de los resultados obtenidos y de la tolerancia.
 2. Las equivalencias de dosis son orientativas y se refieren a la potencia antipsicótica.
 3. Las dosificaciones en ancianos (dosis inicial, de mantenimiento, incrementos de dosis, etc) suelen ser menores que en adultos (aproximadamente la mitad).
 4. En general, las dosis iniciales deben ser bajas, excepto cuando se utilizan dosis de ataque en crisis.
 5. Las dosis en trastornos no psicóticos (trastornos caracteriales, de comportamiento, movimientos anormales, etc.) son menores que en trastornos psicóticos.
 6. La dosificación en caso de insuficiencia hepática debe disminuirse.
 7. Las dosis por vía parenteral son menores que por vía oral (no sufren el efecto "primer paso" por el hígado).
 8. Se han dejado en blanco las cuadrículas sobre las que no hemos encontrado información en la bibliografía o del laboratorio fabricante. En el caso de tiapride no se indica la dosificación ya que no suele emplearse como antipsicótico.
-

Las reacciones adversas que pueden producir los antipsicóticos son numerosas y con frecuencia molestas y alarmantes. La mayoría de ellas derivan de las acciones farmacológicas y se producen con diferente gravedad y frecuencia según el tipo de antipsicótico, lo que se tiene en cuenta como criterio de elección del fármaco a emplear en cada caso. Analizaremos a continuación las más frecuentes e importantes en relación a la población geriátrica.

- *Sedación*: es uno de los efectos más frecuentes en pacientes ancianos. Se aprovecha para reducir la agitación e inducir el sueño. En pacientes con demencia pueden aumentar la confusión y desorientación. Los antipsicóticos "incisivos" producen menos efectos sedantes y son de elección frente a los de tipo "sedante" en pacientes ancianos que requieren tratamiento prolongado. Entre los "atípicos" el orden de mayor a menor efecto sedante es: clozapina, olanzapina y risperidona. Generalmente se produce tolerancia al efecto sedante en pocas semanas. Se potencia con otros depresores del SNC.
- *Hipotensión ortostática*: es más frecuente en ancianos (5-33%) y puede producir caídas y fracturas. Esto es más peligroso por la noche, si el paciente anciano se despierta con ganas de orinar y se levanta rápidamente. Debe recomendarse evitar cambios bruscos de posición y levantarse lentamente. Es más frecuente con los antipsicóticos de tipo "sedante". Entre los atípicos, el riesgo -de mayor a menor- es: clozapina, olanzapina y risperidona.
- *Efectos anticolinérgicos*: el bloqueo de receptores muscarínicos periféricos tiende a producir efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, estre-

ñimiento, retención urinaria, hipertrofia prostática, etc., que tienden a producirse también con el envejecimiento, por lo que el anciano resulta más sensible a ellos. A nivel central, los fármacos con actividad anticolinérgica pueden producir confusión, pérdida de memoria, desorientación y en casos más graves un cuadro delirante. Estos efectos podrían confundirse con un empeoramiento del trastorno psiquiátrico, lo que podría llevar erróneamente a un aumento de la dosis de antipsicótico, lo que empeoraría la situación. Los efectos anticolinérgicos se producen más frecuentemente con los antipsicóticos de tipo “sedante” (clorpromazina, tioridazina, etc.), por lo que en este aspecto pueden resultar más recomendables los de tipo “incisivo” (haloperidol, etc.) Entre los “atípicos”, la risperidona presenta el menor riesgo de producir sintomatología anticolinérgica (tabla 8.10).

- *Síntomas extrapiramidales*: los más frecuentemente asociados al empleo de antipsicóticos son: distonías agudas, parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía. Las distonías agudas son contracciones involuntarias de músculos, que pueden producir movimientos o posturas anormales, rigidez, tortícolis, etc. El parkinsonismo secundario a neurolépticos se manifiesta con síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson (acinesia, rigidez, temblor, etc.). La acatisia es una sensación subjetiva de intranquilidad o inquietud, con hiperactividad motora o incapacidad de estarse quieto en una posición, aunque sea cómoda. La discinesia tardía puede aparecer tras periodos prolongados de tratamiento (meses o años) y se caracteriza por movimientos involuntarios de la musculatura de la lengua, boca, cara y mandíbula, pudiendo afectar también al tronco y a las extremidades. Los ancianos son más susceptibles de presentar estos efectos (50-60%) y son más frecuentes con dosis altas y con antipsicóticos de tipo “incisivo”. Son menos frecuentes con los de tipo “sedante” y la menor incidencia corresponde a los “atípicos”: la clozapina no los produce, son escasos con olanzapina y algo más frecuentes con risperidona, sobre todo a dosis altas.
- *Otros efectos adversos*: los antipsicóticos pueden producir otros muchos efectos adversos que deben tenerse en cuenta, ya que pueden desaconsejar su empleo en determinado paciente. Entre ellos se encuentran la cardiotoxicidad (clorpromazina, tioridazina, sertindol, etc.), disminución del umbral convulsivo (menos con los de tipo “incisivo” y risperidona), aumento de peso (más con los de tipo “sedante”), ictericia colestática (fenotiazinas), leucopenia y agranulocitosis (clozapina, clorpromazina, etc.), reacciones cutáneas, etc.
- *Interacciones*: los antipsicóticos se administran con frecuencia a pacientes ancianos conjuntamente con otros fármacos, lo que puede dar lugar a interacciones que pueden tener importancia clínica. Por ejemplo:

- Con otros depresores del SNC (alcohol, anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, etc.) se potencia el efecto sedante.
- El riesgo de efectos anticolinérgicos aumenta si se asocian a los antipsicóticos, fármacos con actividad anticolinérgica (correctores de los síntomas extrapiramidales, antidepresivos, atropina, etc.).
- Los antipsicóticos con acción antiadrenérgica pueden potenciar el efecto hipotensor de fármacos antihipertensivos como metildopa y propranolol.
- Algunos antiepilépticos (fenobarbital, difenilhidantoína, carbamazepina) son inductores enzimáticos, aumentan el metabolismo de los antipsicóticos y reducen su efecto terapéutico. Por otra parte, los antipsicóticos (sobre todo los de tipo “sedante”) pueden disminuir el umbral convulsivo, lo que puede requerir un aumento de dosis de antiepiléptico.
- Los antipsicóticos y los antidepresivos pueden inhibir sus metabolismos y potenciar sus efectos.
- La asociación de litio con antipsicóticos puede ser útil, pero se han descrito algunos casos graves de neurotoxicidad y extrapiramidalismos.

Debido a la frecuencia o a la gravedad de las reacciones adversas que pueden producir los fármacos antipsicóticos es aconsejable restringir su empleo para el tratamiento de trastornos graves que no pueden ser tratados con otros tipos de medicamentos. En ocasiones se ha denunciado el uso excesivo de antipsicóticos en residencias de ancianos para controlar trastornos del comportamiento. En Estados Unidos, el Congreso aprobó en 1987 unas guías o recomendaciones para el uso seguro y eficaz de antipsicóticos en residencias de ancianos que disminuyeron el número de pacientes tratados con estos fármacos y los efectos adversos que producían. Algunas de estas recomendaciones son:

- No utilizar fármacos innecesarios.
- Prescribir sólo en caso de indicación documentada (trastornos esquizofrénicos, esquizofreniformes, esquizoafectivos, delirantes, psicosis breve, psicosis inducida por sustancias, crisis maníacas, depresión con síntomas psicóticos, síndromes extrapiramidales -Tourette, Huntington-, síndromes orgánicos mentales -demencias, delirium-, etc.); pero restringir su uso si la indicación es deambulación, aspecto descuidado, inquietud, insomnio, ansiedad, pérdida de memoria, depresión sin síntomas psicóticos, falta de sociabilidad, indiferencia al entorno, nerviosismo, falta de cooperación, comportamiento agitado que no represente peligro para sí o para otros).
- Intentar reducir dosis cada seis meses.

- Suspender el tratamiento cuando sea posible.
- Disponer de tratamientos conductuales alternativos.

Hasta hace unos años se han considerado de elección, en general, los antipsicóticos de tipo “incisivo” (haloperidol, etc.), ya que sus principales efectos adversos (extrapiramidales) pueden ser más fácilmente controlables que los producidos más frecuentemente por los antipsicóticos de tipo “sedante” (sedación, hipotensión, efectos anticolinérgicos, etc.). Pero en los últimos años, los nuevos antipsicóticos “atípicos” (risperidona, olanzapina, etc.) se han situado como fármacos de primera elección, también para el tratamiento de trastornos psicóticos y de comportamiento en el anciano, principalmente por su mejor tolerancia (en general, menor incidencia de síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, efectos anticolinérgicos, alteraciones cognitivas, mejor cumplimiento, etc.)

En general, los ancianos muestran una mayor sensibilidad y variabilidad de respuesta a los fármacos antipsicóticos, en comparación con pacientes más jóvenes. Por ello, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (la cuarta parte o la mitad de las dosis de adultos) y después aumentarlas o disminuirlas gradualmente en función de la respuesta. Al comienzo del tratamiento se recomienda dividir la dosis diaria total en 2-3 tomas, con el fin de mejorar la tolerancia y evitar efectos adversos, que aparecerían más fácilmente o con mayor intensidad si se administrara la dosis total en una sola toma. Si la tolerancia es buena, y teniendo en cuenta que son fármacos de vida media larga, pueden administrarse en una sola toma diaria. En pacientes con agitación nocturna puede aprovecharse el efecto sedante, administrando la dosis diaria con antelación a esa situación.

Al igual que en pacientes más jóvenes, en los ancianos se recomienda utilizar un sólo antipsicótico con el fin de minimizar los efectos adversos y evaluar mejor la eficacia y tolerancia del fármaco.

En pacientes ancianos que no cumplen el tratamiento prescrito por vía oral, pueden ser útiles los preparados de acción prolongada, aunque en los muy delgados, con escasa masa muscular, la administración de estos preparados puede ser dolorosa y la absorción errática. En estos casos, es preferible recurrir a formas orales líquidas (gotas).

UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN NAVARRA

La utilización de antipsicóticos en los últimos años ha sufrido cambios considerables. En la década de los 80 se produjo un aumento de la utilización de los antipsicóticos de tipo “incisivo”, que llegó a sobrepasar a los de tipo “sedante”. Y en la década de los 90 se ha producido un aumento importante de la utilización de los antipsicóticos “atípicos” (risperidona y olanzapina, principalmente) que ha superado ya la de todos los demás antipsicóti-

cos juntos (figura 8.5). Estos datos confirman la tendencia de los médicos prescriptores a utilizar los nuevos antipsicóticos atípicos, a los que se atribuye un mejor perfil de tolerancia y mayor eficacia en los síntomas negativos de la esquizofrenia.

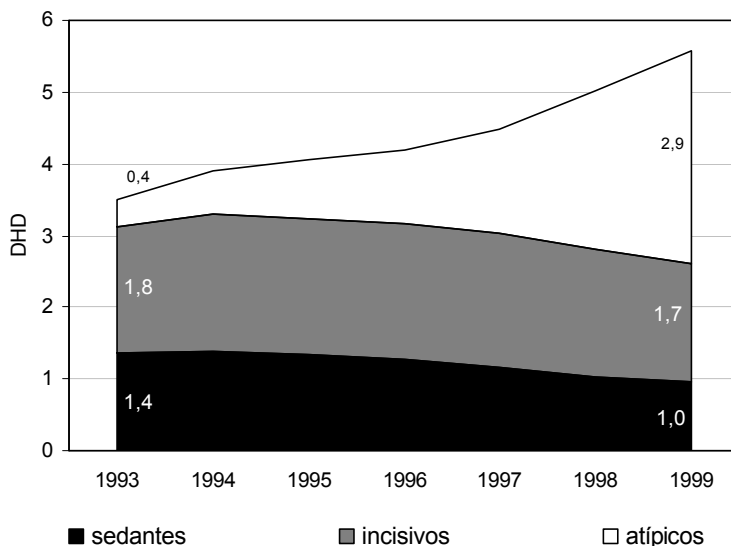


Figura 8.5. Utilización de antipsicóticos en Navarra: dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día (DHD) entre 1993 y 1999.

De los datos de consumo también podría deducirse que los antipsicóticos se utilizan frecuentemente a dosis bajas, menores que las Dosis Diarias Definidas establecidas para el tratamiento de los trastornos psicóticos. En efecto, si utilizamos como parámetro de medida el número de envases, el 14% del total de envases de psicofármacos corresponde a fármacos antipsicóticos. Pero si utilizamos las DHD (número de DDD/1.000 habitantes y día), sólo el 7% corresponden a antipsicóticos. Ello concuerda con el hecho de que haya disponibles presentaciones farmacéuticas con dosis bajas de muchos antipsicóticos y que en algunas indicaciones (trastornos del comportamiento, agitación, etc.) se emplean dosis menores que las antipsicóticas.

CONCLUSIONES

- La utilización de psicofármacos se ha duplicado en los últimos siete años, en Navarra; y es más frecuente en la población anciana que en otros grupos de edad.

- En el paciente anciano se consideran, en general, de elección las benzodiazepinas de acción corta o intermedia, los “nuevos” antidepresivos y los nuevos antipsicóticos “atípicos”, debido principalmente a su mejor perfil de efectos adversos. A estos grupos corresponden los mayores aumentos del consumo de psicofármacos en los últimos años en Navarra.
- Los ancianos presentan mayor riesgo de sufrir efectos adversos producidos por psicofármacos. Es fundamental valorar periódicamente la relación riesgo/beneficio.
- Las dosis de psicofármacos en ancianos deben ser, en general, menores que en adultos más jóvenes. Las dosis iniciales deben ser bajas y los incrementos de dosis, pequeños, en función de la respuesta.
- Entre los criterios de elección de psicofármacos en ancianos debe tenerse en cuenta la respuesta a episodios previos, el perfil de efectos adversos y la situación clínica del paciente.
- En el paciente anciano tratado simultáneamente con varios fármacos debe considerarse la posibilidad de que se produzcan interacciones de importancia clínica.
- En el tratamiento farmacológico del insomnio en la población anciana, es frecuente el empleo de dosis similares a las de adultos y la prolongación excesiva del tratamiento. En general, es preferible emplear en el anciano hipnóticos de acción corta, a dosis bajas y durante poco tiempo (días o semanas).
- Es fundamental tener en cuenta otros problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el paciente anciano (incumplimiento, dificultades físicas, falta de información, complejidad del tratamiento, etc.)

BIBLIOGRAFÍA

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1997. Practical guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154 (Suppl.): 1-63.
2. ASHTON H., 1994. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 48: 25-40.
3. CASANOVA J., VELASCO J.J., 1996. Fármacos antidepresivos. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BIT)* 4: 15-22.
4. CATTERSON M.L., PRESKORN S.H., MARTIN R.L., 1997. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric pharmacology. *Psychiatr Clin North Amer* 20: 205-218.
5. CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS, 1999. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid.
6. DEFILIPPI J.L., CRISMON M.L., 2000. Antipsychotic agents in patients with dementia. *Pharmacotherapy* 20: 23-33.
7. FERNÁNDEZ L.J., 1999. *Aspectos básicos de Salud Mental en Atención Primaria*. Ed. Trotta, Madrid.

8. GAINZA M.C., VELASCO J.J., GENUA E., et al., 1994. Utilización de benzodiazepinas en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp* 18: 151-158.
9. GURPEGUI M., 1996. Identificación y tratamiento de la depresión en Atención Primaria. *Rev Med Univ Navarra* 40: 15-21.
10. GUTIÉRREZ F., SANZ S., RIBERA R., RODRÍGUEZ J.P., 1996. Análisis de la utilización de psicofármacos en pacientes psicogerítricos. *Farm Hosp* 20: 167-172.
11. LANA F., SAIZ J., 1988. Aspectos fisiopatológicos y clínicos del uso de benzodiazepinas en el anciano. *Med Clin (Barc)* 91: 111-116.
12. MAIXNER S.M., MELLOW A.M., TANDON R., 1999. The efficacy, safety and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl. 8): 29-41.
13. MAMDANI M.M., PARIKH S.V., AUSTIN P.C., UPSHUR R.E.G., 2000. Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors. *Am J Psychiatry* 157: 360-367.
14. MARTÍN M., 1999. Trastornos psiquiátricos en el anciano. *Anales Sis San Navarra* 22 (Suppl. 1): 95-107.
15. NAVARRO V., GASTÓ C., 2000. Antidepresivos en el anciano. *Psicofarmacología* 4: 21-34.
16. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, CIE 10, 1992. *Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Ginebra.
17. RAYÓN P., SERRANO M.A., DEL BARRIO H., et al., 1996. Hypnotic drug use in Spain: A cross sectional study based on a network of community pharmacies. *Ann Pharmacother* 30: 1092-1100.
18. SALZMAN C., 1999. Practical considerations for the treatment of depression in elderly and very elderly long-term care patients. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl. 20): 30-33.
19. SCHNEIDER J.K., MION L.C., FRENGLEY J.D., 1992. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am J Hosp Pharm* 49: 90-96.
20. SCHNEIDER L.S., 1996. Overview of generalized anxiety disorder in the elderly. *J Clin Psychiatry* 57 (Suppl. 7): 34-45.
21. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA, 2000. *Geriatría XXI. Análisis de las necesidades y recursos en la atención a las personas mayores en España*. EDIMSA, Madrid.
22. VELASCO J.J., CASANOVA J., 1995. El insomnio y su tratamiento. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BIT)* 3: 9-16.
23. VERMA S.D., DAVIDOFF D.A., KAMBHAMPATI K.K., 1998. Management of the agitated elderly patient in the nursing home: the role of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl. 19): 50-55.
24. ZISOOK S., DOWNS N.S., 1998. Diagnosis and treatment of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl. 4): 80-91.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

M. R. Luquin, E. Pomares y E. Martínez-Vila

*Departamento de Neurología y Neurocirugía
Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), descrita inicialmente por James Parkinson en 1817, es un trastorno neurodegenerativo de causa desconocida cuya incidencia se estima en 4,5-16/100.000 personas/año. Clínicamente, la EP se caracteriza por los síntomas motores: temblor de reposo, rigidez y bradicinesia, así como por su inicio asimétrico. La etiología de la EP es todavía desconocida. En su etiopatogenia han sido implicados factores genéticos y ambientales que, asociados al envejecimiento, actuarían como desencadenantes de posibles mecanismos patogénicos, entre los que se han postulado una disfunción mitocondrial, un aumento del estrés oxidativo y excitotoxicidad o un déficit de factores neurotróficos.

El sustrato neuropatológico de la EP está constituido por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas del tronco cerebral, particularmente las que contienen dopamina en la sustancia negra (*pars compacta*). Esta muerte neuronal progresiva da lugar a un estado de intenso déficit dopaminérgico en los ganglios basales, especialmente en el cuerpo estriado. Además, existen inclusiones intraneuronales eosinófilas, denominadas cuerpos de Lewy cuya presencia es imprescindible para establecer el diagnóstico certero de EP, aunque pueden encontrarse en otras enfermedades neurodegenerativas.

El tratamiento actual de la EP es básicamente sintomático mediante la terapia de reemplazo dopaminérgico. La efectividad terapéutica farmacológica observada durante las etapas tempranas de la enfermedad es habitualmente transitoria. El desarrollo de complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y movimientos involuntarios o disquinesias), así como complicaciones psiquiátricas relacionadas con el tratamiento crónico con levodopa o por la propia progresión de la enfermedad, hacen que el simple tratamiento sustitutivo dopaminérgico sea en la mayoría de las ocasiones insuficiente en las fases avanzadas de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

PRE-LEVODOPA

El primer intento terapéutico de la EP fue realizado en 1892 por Charcot mediante el uso de la hioscina que, junto con la atropina y el estramonio, constituyeron durante muchos años el único tratamiento farmacológico disponible para los pacientes parkinsonianos. Posteriormente, la aparición de los alcaloides de la belladona trajo consigo el empleo de los anticolinérgicos sintéticos. El clorhidrato de caramifeno (Parpanit) fue el anticolinérgico sintético más eficaz y menos tóxico. Posteriormente, en 1947, se introdujo el bezenxol (Artane).

La acción antiparkinsoniana de los anticolinérgicos es discreta y mejoran, por orden decreciente, la rigidez, postura y temblor. Doshay y Constable encontraron una mejoría en 89 de 117 pacientes (76%) y Corbin también obtuvo beneficio en el 77% de los pacientes tratados con este fármaco. La rigidez en general mejoró más que el temblor (75% y 50%, respectivamente). Dado el escaso beneficio motor que aportan, los anticolinérgicos en general son utilizados en pacientes jóvenes (<50 años) con mínimos signos parkinsonianos debido a sus posibles efectos secundarios, especialmente de tipo psiquiátrico (alucinaciones o confusión), pérdida de memoria, y los relacionados con el efecto anticolinérgico (sequedad de boca, visión borrosa y retención urinaria).

LEVODOPA

El descubrimiento de la disminución de la dopamina estriatal en los cerebros de pacientes con EP realizado por Ehringer y Hornykiewicz marcó el punto de partida en el tratamiento de reemplazo dopaminérgico en estos pacientes. La incapacidad de la dopamina para cruzar la barrera hematoencefálica hizo que se utilizara un precursor de la misma: la levodopa.

En 1961, Birkmayer y Hornykiewicz comprobaron una mejoría temporal de la acinesia tras administrar levodopa por vía endovenosa a dosis de 50 a 150 mg a pacientes parkinsonianos. Paralelamente, Barbeau (1962) en un estudio doble ciego encontró una mejoría temporal de la acinesia y rigidez tras administrar levodopa oral a dosis de 200 mg/día. Cotzias y otros (1967) obtuvieron una mejoría mantenida en 8 de 16 pacientes parkinsonianos tratados con levodopa (1,6-16 g/día) por vía oral durante un año. A partir de este estudio, se consideró probada la eficacia de la levodopa en el tratamiento de la EP.

Cuando la levodopa es administrada por vía sistémica, solamente un 1% es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar la circulación cerebral. El 95% restante sufre una gran metabolización periférica que con-

diciona el desarrollo de ciertos efectos secundarios sistémicos, tales como hipotensión, vómitos y taquicardia, que limitan su administración. El metabolismo periférico de la levodopa se produce básicamente por la acción enzimática de dopa-decarboxilasa (DCAA). Actualmente, todos los preparados de levodopa asocian un inhibidor de DCAA periférica: carbidopa o benserazida. Utilizando esta combinación, la producción periférica de dopamina es menor, lo que redundaría en un menor desarrollo de efectos secundarios y en la reducción de la dosis de levodopa en aproximadamente un 70%. Además, a nivel central, la dopamina se metaboliza por las enzimas monoamino-oxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT). Las estrategias farmacológicas utilizadas para prolongar la vida media plasmática de la levodopa y, por tanto, para incrementar su biodisponibilidad, pasan necesariamente por intentar inhibir su metabolismo. Los efectos secundarios periféricos de la dopamina también pueden ser reducidos con la administración de *domperidona* que actúa como antagonista de los receptores periféricos de dopamina.

COMPLICACIONES DE LA LEVODOTERAPIA CRÓNICA

Actualmente, la levodopa es considerado el fármaco sintomáticamente más efectivo en el tratamiento de la EP. Aproximadamente un 90% de pacientes diagnosticados de EP responden espectacularmente al tratamiento con levodopa más inhibidor de la dopa-decarboxilasa durante los primeros años. Sin embargo, alrededor de un 80% de los pacientes presentan, al cabo de 3-5 años de haberse iniciado el tratamiento, complicaciones motoras y un porcentaje elevado desarrollan complicaciones psiquiátricas. Estas complicaciones están relacionadas tanto con el tratamiento crónico como con la progresión de la enfermedad. Las complicaciones motoras ya fueron observadas por Cotzias y otros, en pacientes parkinsonianos que habían sido tratados con levodopa durante más de 2 años. Estos pacientes presentaban un síndrome clínico caracterizado por modificaciones transitorias de la movilidad con la aparición súbita de los signos parkinsonianos durante periodos variables de tiempo, sobre todo vespertinos. Estas fluctuaciones motoras fueron posteriormente confirmadas por diversos autores, introduciendo el término "on-off" para hacer referencia a las fluctuaciones de la movilidad relacionadas con la levodoterapia crónica.

Otro tipo de complicación motora que puede presentar alrededor del 80% de los pacientes parkinsonianos es la presencia de movimientos involuntarios o disquinesias. Los pacientes con respuesta estable a levodopa pueden presentar ocasionalmente disquinesias, particularmente movimientos coreiformes en cara y cuello ante situaciones de estrés o durante la ejecución de tareas manipulativas. Sin embargo, muy a menudo las disquinesias relacionadas con levodopa se observan en pacientes con fluctuaciones diarias de la movilidad.

Existe en la actualidad gran controversia en cuanto al papel que la propia evolución de la enfermedad o el tratamiento crónico con levodopa desempeñan en la aparición de las complicaciones motoras. No se ha conseguido demostrar que la levodopa sea tóxica sobre las neuronas dopaminérgicas y, por tanto, que altere la evolución de la enfermedad. Por el contrario, parece claro que la aparición de fluctuaciones y disquinesias guarda una estrecha relación con factores farmacocinéticos y/o farmacodinámicos de la levodopa, especialmente a nivel central.

Las principales variables que influyen en la farmacocinética cerebral de la levodopa son la velocidad de síntesis de dopamina a partir de levodopa, el tiempo que se precisa para que la dopamina alcance los receptores dopaminérgicos y la velocidad de inactivación de la dopamina a través de su recaptación y metabolización. Estudios *post-mortem* de cerebros de pacientes parkinsonianos han demostrado una reducción de aproximadamente un 90% en la actividad de la dopa-decarboxilasa. Por el contrario, en estos pacientes no se ha detectado una reducción significativa en la actividad de MAO-B, y solamente una reducción del 25% de COMT. La dopa-decarboxilasa, localizada fundamentalmente en las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales, es el principal determinante de la velocidad de la reacción de conversión de levodopa en dopamina. Por tanto, la disminución de la actividad de dopa-decarboxilasa redundaría en una disminución en la síntesis de dopamina a partir de levodopa, dependiente del grado de lesión de la vía nigroestriada. De tal forma que, mientras que la vía de metabolización de la dopamina permanece intacta, su velocidad de síntesis estaría disminuida, lo cual llevaría a un aumento en la velocidad de recambio. En este sentido, la aparición de complicaciones motoras estaría relacionada directamente con la progresión de la enfermedad y no tanto con el tratamiento crónico con levodopa. Además, al progresar la enfermedad disminuye la capacidad de almacenamiento de dopamina a nivel estriatal, se mantiene su metabolismo y consecuentemente aumenta su velocidad de recambio. Esto llevaría a una mayor dependencia de los niveles plasmáticos de levodopa, que a la vez son dependientes de factores farmacocinéticos periféricos, tales como la absorción intestinal y distribución de la levodopa exógena.

La reducción en la intensidad de las fluctuaciones y disquinesias en pacientes tratados mediante infusión intravenosa de levodopa o subcutánea de lisuride o apomorfina sugirió, en un principio, que los factores presinápticos jugaban un papel esencial en el origen de las fluctuaciones motoras. Sin embargo, en algunos pacientes los períodos de bloqueo persisten a pesar de que los niveles plasmáticos de levodopa o lisuride se encuentran por encima del umbral terapéutico. Ello hace suponer que existen otros mecanismos postsinápticos dependientes, probablemente, de modificaciones en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos como consecuencia de su estimulación crónica y pulsátil o, alternativamente, como resultado de un mecanismo

adaptativo postsináptico por el deterioro progresivo del sistema dopaminérgico nigroestriado dependiente del tratamiento. Grandas y otros han demostrado en pacientes con EP que la reducción del beneficio motor inducido tras la administración de bolus repetidos de apomorfina va disminuyendo de forma significativa. En los pacientes estudiados el primer bolus de apomorfina inducía la respuesta de mayor duración, mientras que las respuestas fueron significativamente menos duraderas con los bolus sucesivos. Este fenómeno es mucho más evidente en pacientes con fluctuaciones motoras que en aquellos que no han recibido tratamiento para la EP (pacientes *de novo*).

Aunque tradicionalmente la EP se ha caracterizado por los síntomas motores, con frecuencia la EP se complica con una amplia variedad de trastornos neuropsiquiátricos que incluyen, entre otros, la depresión, la ansiedad y la apatía. Además, los pacientes con EP pueden presentar complicaciones psiquiátricas como efecto secundario de los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Las más frecuentes son alucinaciones, delusiones, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, cuadros confusionales y alteraciones de la conducta sexual. Aunque, en general, todos los fármacos utilizados para el control de los síntomas motores de la EP pueden producir estas complicaciones, quizá los agonistas de receptores dopaminérgicos son los que con mayor frecuencia las producen. Se considera que alrededor del 20% de los pacientes tratados con levodopa pueden llegar a desarrollar algún tipo de complicación psiquiátrica. En la patogenia de estas complicaciones se han implicado mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos. La hipótesis dopaminérgica sugiere que la psicosis está generada por una excesiva estimulación de los receptores dopaminérgicos postsinápticos de los circuitos mesocortical y mesolímbico que se encuentran hipersensibilizados por la dopamina procedente de la levodopa exógena o por los agonistas dopaminérgicos.

TRATAMIENTO DE LA EP CON COMPLICACIONES MOTORAS

A pesar del importante avance producido en el conocimiento de la patogenia de las fluctuaciones motoras en la EP, el manejo terapéutico de las mismas constituye todavía un reto para la neurología clínica. Las opciones terapéuticas farmacológicas están orientadas hacia la manipulación de la respuesta dopaminérgica con el fin de revertir e incluso evitar el desarrollo de las fluctuaciones motoras. Para ello, la combinación de diversos fármacos antiparkinsonianos será en ocasiones necesaria. No se debe olvidar la limitación terapéutica que supone en estos pacientes la presencia de las complicaciones de tipo psiquiátrico.

FORMULACIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA

El objetivo del uso de estas preparaciones es conseguir un incremento gradual de los niveles plasmáticos de levodopa, prolongar su vida media y estabilizar la respuesta clínica. Por el contrario, estas formulaciones poseen una menor biodisponibilidad en comparación con la levodopa convencional ya que presentan una absorción intestinal más lenta y sufren un mayor metabolismo gástrico. Además, el inicio del efecto de la primera dosis se alcanza de forma más lenta que con una dosis de levodopa convencional, lo que, en ocasiones, puede ser intolerable para algunos pacientes.

La efectividad de la levodopa retardada para reducir las fluctuaciones motoras en pacientes con EP avanzada se ha demostrado en varios estudios comparativos con levodopa convencional en condiciones abiertas y doble ciego. El efecto sobre el control de las disquinesias ha sido variable. Las formulaciones de liberación retardada de levodopa pueden mejorar, no variar o incluso empeorar cierto tipo de disquinesias, tales como las disquinesias bifásicas y la distonía de final de dosis. El uso de levodopa retardada desde el inicio de la enfermedad para evitar el desarrollo de las fluctuaciones motoras no parece ser, hasta el momento, esperanzador. En este sentido, el único estudio comparativo, paralelo y triple ciego realizado prospectivamente en pacientes con EP *de novo* no ha mostrado diferencias significativas en relación al desarrollo de fluctuaciones motoras sintomáticas entre los pacientes que fueron tratados con formulaciones convencional o retardada.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los agonistas dopaminérgicos son un grupo heterogéneo de fármacos que comparten su efecto antiparkinsoniano mediante la activación de receptores dopaminérgicos postsinápticos. Estos fármacos poseen dos importantes ventajas farmacocinéticas en comparación a la levodopa: una vida media plasmática mayor y su absorción intestinal no se encuentra influida por factores dietéticos. Por el contrario, los agonistas dopaminérgicos sintomáticamente son menos eficaces que la levodopa. Además, poseen una menor tolerancia en relación a su mayor incidencia de efectos secundarios, especialmente los de origen gastrointestinal (náuseas y vómitos) y psiquiátricos (alucinaciones, psicosis). El desarrollo de estos efectos secundarios es menor con el uso de los nuevos agentes dopaminérgicos (*ropinirol* y *pramipexol*) ya que carecen de la estructura ergólica presente en la mayoría de los agonistas dopaminérgicos (*bromocriptina*, *pergolide*, *lisuride* y *cabergoline*) y responsable de estos efectos adversos.

Apomorfina.

La apomorfina, primer agonista dopaminérgico utilizado en la EP, es un agente dopaminérgico no ergótico que estimula los receptores D1 y D2 de la

dopamina. Sus principales ventajas son su gran potencia antiparkinsoniana y la posibilidad de ser administrada por diferentes vías: subcutánea, endovenosa, intranasal y sublingual. La acción farmacológica aparece a los 5 minutos de su administración y tiene una duración que oscila entre 30 y 90 minutos. Su uso más generalizado es en pacientes parkinsonianos con fluctuaciones motoras que presentan períodos "off" intensos. En estos pacientes, la administración subcutánea de 2-6 mg de apomorfina revierte con rapidez estos períodos de bloqueo, aunque durante un corto tiempo, debido a su corta vida media. En algunos casos, la apomorfina se ha administrado en infusión subcutánea continua en monoterapia o asociada a dosis bajas de levodopa. Los resultados obtenidos en cuanto a eficacia terapéutica son similares a los encontrados en los pacientes tratados con infusiones subcutáneas de lisuride, aunque la incidencia de efectos secundarios de tipo psiquiátrico es menor en los pacientes tratados con apomorfina.

Bromocriptina.

Corrodi y otros, utilizando el modelo rotatorio de la rata, fueron los primeros en demostrar que este alcaloide ergótico producía una estimulación prolongada de los receptores dopaminérgicos. Su eficacia clínica en el tratamiento de los pacientes con EP fue probada en 1970 por Calne y otros. Estos autores encontraron una mejoría del 20% de los síntomas parkinsonianos en el 20% de los pacientes estudiados. La bromocriptina es un alcaloide ergótico, potente agonista de los receptores D2 de la dopamina, y leve antagonista D1. Estudios experimentales han demostrado que la acción dopaminérgica de bromocriptina es dependiente de la dopamina almacenada en las terminales presinápticas y que un metabolito del fármaco puede estar implicado en su acción a nivel estriatal. La bromocriptina posee una vida media de 3 a 6 horas y la dosis habitual oscila entre 10 y 60 mg/día.

Actualmente, la bromocriptina está aprobada como tratamiento adyuvante en pacientes con tratamiento prolongado con levodopa y con fluctuaciones motoras de final de dosis. En general, en los estudios en monoterapia en pacientes *de novo*, la bromocriptina se ha mostrado efectiva para controlar los síntomas de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, al cabo de tres años en monoterapia con bromocriptina solamente el 25% de los pacientes pudieron permanecer satisfactoriamente controlados en monoterapia y a los cinco años las cifras descendieron a un 10-13%.

Lisuride.

El hidrogenomaleato de lisuride es un derivado ergótico semisintético de la familia del ácido isolisérgico utilizado inicialmente en el tratamiento preventivo de la migraña. Su acción como agonista dopaminérgico fue estudiada por Horowski y otros, quienes demostraron que este fármaco tiene una acción inhibitoria de la secreción de prolactina diez veces superior a la de bro-

mocriptina, mientras que su acción como agonista dopaminérgico en modelos experimentales de EP es cien veces mayor que la de bromocriptina. La acción agonista dopaminérgica del lisuride es independiente de la síntesis y almacenamiento de la dopamina presináptica. Estimula los receptores D2, aunque se ha comprobado una acción antagonista de los receptores D1 tan potente como la metoclopramida. Posee una vida media de 1-2 horas y el rango terapéutico es de 1-4 mg/día.

La eficacia del lisuride como tratamiento adyuvante a la levodopa solamente ha sido evaluada en estudios de tipo abierto. En la mayoría de estos estudios, el lisuride consiguió una reducción en las escalas de incapacidad funciona entre el 34 y el 50% y un aumento diario del número de horas "on" de un 70% a 90%. En un estudio controlado y aleatorizado en el que incluyeron 90 pacientes con EP de diagnóstico reciente, de cuatro años de duración, la monoterapia con lisuride produjo menos disquinesias y deterioro de fin de dosis que la levodopa, aunque fue menos efectiva que ésta sobre la incapacidad parkinsoniana.

El lisuride tiene las propiedades de ser altamente soluble en agua y carecer de toxicidad local, lo que le confiere la posibilidad de ser administrado por vía intravenosa o subcutánea. En pacientes parkinsonianos con fluctuaciones motoras, la infusión continua de lisuride por vía subcutánea, asociado a levodopa por vía oral, reduce las fluctuaciones motoras en un 90% y la intensidad de las disquinesias. Sin embargo, en algunos pacientes existe una disminución gradual del beneficio inicial y en un 60% de los pacientes aparecen efectos secundarios de tipo psiquiátrico, por lo que limita su utilidad en la práctica clínica.

Pergolide.

El pergolide es una ergolina sintética, potente agonista D2 y más débil agonista D1, cuya acción es independiente de la síntesis y almacenamiento de dopamina. Pergolide posee una larga vida media que oscila entre 15 a 42 horas y la dosis habitual es de 3 a 6 mg/día. Actualmente, el pergolide está indicado como tratamiento adyuvante a la levodopa en pacientes con fluctuaciones motoras. Al tener una vida media prolongada, el pergolide es de gran utilidad en el control de las disquinesias bifásicas, distonía "off" y mejora significativamente la movilidad nocturna de los pacientes con EP avanzada. El pergolide ha sido poco estudiado como tratamiento de la EP inicial. Actualmente, se encuentra en su recta final un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, a largo plazo (5 años) comparativo de pergolide contra levodopa en pacientes *de novo*, del que hasta el momento se desconocen sus resultados.

Ropinirol.

Ropinirol es un nuevo agonista dopaminérgico no ergolínic, que estimula selectivamente la familia de los receptores D2, mostrando una predominancia por los receptores de los subtipos D2 y D3. Su uso clínico fue aprobado en Europa en 1996. Ropinirol posee una vida media de seis horas y la dosis habitual se encuentra entre 6 y 21 mg./día. Su eficacia ha sido evaluada tanto en monoterapia inicial como en terapia adyuvante a levodopa. En monoterapia inicial frente a placebo no sólo tuvo más efecto de forma significativa sino que retrasó la necesidad de iniciar la terapia con levodopa. En terapia adyuvante con levodopa, ropinirol permitió reducir la dosis de ésta así como el tiempo en "off". Los efectos secundarios observados con ropinirol fueron similares a los otros agonistas dopaminérgicos pero, en general, de carácter más leve.

Pramipexol.

Pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergolínic selectivo de los receptores D2 y D3, con mayor afinidad por D3. Su vida media es de tres horas y la dosis habitual oscila entre 2-5 mg./día. Su papel en la EP avanzada parece ser similar al de los otros agonistas dopaminérgicos. Los estudios realizados han mostrado su eficacia como tratamiento en la EP inicial. Los efectos adversos relacionados con pramipexol son similares a los descritos con otros agonistas dopaminérgicos. Recientemente, se han descrito varios casos de ataques bruscos de sueño irresistible asociados al uso de ropinirol y pramipexol.

(+)-PHNO [(+)-4-propil-9-hidroxi-naftoxazina].

El (+)-PHNO es un agonista dopaminérgico que estimula preferentemente los receptores dopaminérgicos D2. Estudios *in vivo* han demostrado que este agonista estimula débilmente los receptores adrenérgicos y, en menor grado, también los de serotonina. Su acción antiparkinsoniana ha sido demostrada tanto en humanos como en macacos con parkinsonismo inducido por MPTP. En general, el (+)-PHNO ha sido administrado de forma aguda y en monoterapia y su potencia como fármaco antiparkinsoniano es similar a la levodopa. La principal ventaja de este agonista dopaminérgico en relación al resto radica en que puede absorberse a través de la piel y los niveles plasmáticos que se obtienen son estables. A pesar de ser un fármaco potencialmente útil para los pacientes con EP con fluctuaciones complejas, el (+)-PHNO permanece todavía en fase de estudio clínico y no ha sido administrado de forma crónica a pacientes con EP. Por tanto, se desconocen sus efectos secundarios derivados de su utilización.

Cabergolina.

La cabergolina es un agonista dopaminérgico D2 que se encuentra en fase de estudio clínico. Su gran ventaja es su larga vida media que se ha estimado en 72 horas. Los estudios clínicos realizados han demostrado que la cabergolina asociada a levodopa por vía oral reduce de forma significativa las fluctuaciones motoras y las disquinesias. Las dosis de cabergolina utilizadas han oscilado entre 6 y 12 mg./día y, en todos los casos, permitió reducir la dosis total de levodopa que recibían los pacientes. Los efectos secundarios derivados de su utilización crónica son similares a los descritos para otros agonistas dopaminérgicos. Las complicaciones psiquiátricas obligaron a la interrupción del tratamiento en la mayoría de los pacientes.

Agonistas dopaminérgicos D1.

El *SKF 38393* es un agonista dopaminérgico D1 que carece de actividad antiparkinsoniana en macacos tratados con MPTP y en pacientes parkinsonianos y tampoco potencia la acción de la levodopa. Algunos estudios sugieren que el *SKF 38393* tiene una acción antiparkinsoniana y actúa en el sistema nervioso central como un antagonista dopaminérgico.

El *CY 208 243* es el agonista parcial de los receptores D1 más potente disponible en la actualidad, aunque algunos estudios *in vivo* han demostrado que posee una débil afinidad por receptores D2 y los receptores opioides. Sin embargo, su acción es bloqueada selectivamente por el antagonista D1 *SCH 23390* y reducida parcialmente por el antagonista D2, *sulpiride*.

Al contrario de lo que sucede con el *SKF 38393*, el *CY 208 243* revierte el parkinsonismo inducido por MPTP en los primates y mejora los signos parkinsonianos en pacientes con EP. En todos los estudios realizados, ambos fármacos fueron administrados en monoterapia y de forma aguda, por lo que carecemos de información sobre su posible utilidad en el tratamiento crónico de pacientes con fluctuaciones motoras y los efectos secundarios derivados de su administración.

INHIBIDORES DE MONOAMINO-OXIDASA

La *selegilina* (L-deprenilo) es un inhibidor selectivo en dosis inferiores a 20 mg/día e irreversible del enzima MAO-B. Su acción antiparkinsoniana está en relación con la mayor biodisponibilidad de dopamina en el espacio sináptico que produce al inhibir su metabolización.

Existe una gran controversia sobre el posible efecto de la selegilina en retrasar la progresión de la EP y reducir a largo plazo la incidencia y severidad de las disquinesias y fluctuaciones motoras inducidas por levodopa. Varios estudios clínicos prospectivos demuestran que el tratamiento con selegilina retrasa el desarrollo de la incapacidad motora en pacientes parkinso-

nianos *de novo* y, por tanto, el inicio del tratamiento con levodopa. Sin embargo, no parece prevenir la aparición de las complicaciones motoras asociadas al tratamiento con levodopa. La selegilina combinada con levodopa en el tratamiento de pacientes con EP y respuesta motora estable no previene las complicaciones asociadas al tratamiento con levodopa, aunque permite reducir la dosis de ésta. La selegilina tiene un efecto terapéutico moderado y transitorio sobre los deterioros de fin de dosis en pacientes con EP y fluctuaciones motoras. Puede empeorar las disquinesias.

INHIBIDORES DE CATECOL-O-METILTRANSFERASA

La inhibición del enzima COMT constituye una de las últimas estrategias terapéuticas propuestas para incrementar el beneficio farmacológico de la levodopa en la EP. La experiencia clínica con los inhibidores de la COMT de primera generación, tales como pyrogallol, dopacetamide y N-butyl-gallate, no ha resultado satisfactoria por su elevada toxicidad y escasa selectividad y eficacia. Otros inhibidores de segunda generación, tales como *tolcapone*, *nitecapone* y *entacapone*, han sido posteriormente desarrollados.

Los inhibidores de la COMT pueden ejercer su acción a nivel central y periférico. Tolcapone y entacapone inhiben la metilación periférica de la levodopa, aumentan su vida media y disminuyen el metabolismo del precursor a 3-OM-DOPA que, a su vez, actúa como competidor de la levodopa en el mecanismo de transporte cerebral. Entacapone no atraviesa la barrera hematoencefálica; tolcapone sí, por lo que puede además aumentar la biodisponibilidad de la dopamina intracerebral al inhibir su metabolismo.

Varios estudios han mostrado una eficacia clínica significativa de los inhibidores de la COMT como tratamiento adyuvante a levodopa en la EP con complicaciones motoras. Tanto entacapone como tolcapone han mostrado una excelente tolerancia. Sin embargo, la posible toxicidad hepática atribuida a tolcapone ha obligado su retirada del mercado europeo. La mayoría de efectos adversos observados con los inhibidores de la COMT son dopaminérgicos y se deben a la mayor biodisponibilidad de levodopa, por lo que se pueden minimizar reduciendo la dosis de levodopa.

AMANTADINE

El hidrocloreuro de amantadine es un fármaco con propiedades antivirales cuyo mecanismo de acción antiparkinsoniano no se conoce con exactitud. Recientemente, se ha sugerido que parte del efecto antiparkinsoniano del amantadine se debe al bloqueo de los receptores NMDA. La eficacia de este fármaco en los pacientes parkinsonianos es similar a la de los anticolinérgicos e inferior a la levodopa. El beneficio motor obtenido con el amantadine, especialmente en relación a la postura y el temblor, mejora si este fármaco se administra en asociación con levodopa. Los efectos secundarios más fre-

cuentes son edemas, livedo reticularis, nerviosismo, cefalea, insomnio y alucinaciones, entre otros.

TRATAMIENTO DE LA EP INICIAL

La utilización de diferentes agonistas dopaminérgicos administrados por vía oral o en infusión continua, así como de inhibidores enzimáticos del metabolismo de la dopamina, permite controlar de forma transitoria las fluctuaciones motoras y disquinesias en los pacientes con EP. Sin embargo, un porcentaje elevado de estos pacientes únicamente se benefician de este tipo de tratamiento durante un tiempo limitado. Por ello, durante los últimos años el reto terapéutico de la EP no está tanto en controlar las complicaciones motoras una vez instauradas como en evitar que los pacientes con EP inicial las desarrollen ya que, cuando estas complicaciones aparecen, su tratamiento es extremadamente complejo y en ocasiones ineficaz. Para conseguir tal objetivo, el planteamiento farmacológico inicial de estos pacientes debe ser muy cuidadoso. La elección farmacológica dependerá en gran medida de la incapacidad funcional, la edad, la presencia de patologías concomitantes y el estado cognitivo del paciente.

Existe una gran controversia respecto al momento de iniciar el tratamiento con levodopa en los pacientes parkinsonianos. Algunos autores recomiendan retrasar el tratamiento hasta que el paciente esté severamente incapacitado. Otros, por el contrario, recomiendan comenzarlo tan pronto como se establece el diagnóstico de EP, ya que no existe evidencia clínica ni experimental que demuestre la neurotoxicidad atribuida a la levodopa por algunos autores y, por tanto, que favorezca la progresión de la enfermedad. Por otro lado, varios estudios han mostrado que la esperanza de vida de los pacientes con EP se reduce significativamente en aquellos pacientes que no han recibido levodopa o si el inicio del tratamiento se retrasa hasta la aparición de mayor incapacidad funcional. Generalmente, el desarrollo de complicaciones motoras en la EP se relaciona con la severidad de la enfermedad, así como con factores relativos al tratamiento, tales como la duración y dosis de levodopa. Sin embargo, los estudios realizados muestran que en los pacientes en los que se retrasa el inicio de la levodopaterapia hasta que desarrollan una mayor incapacidad funcional, las complicaciones motoras aparecen de manera más rápida que en los pacientes tratados con levodopa desde estadios iniciales de su enfermedad.

Otra terapéutica que podría ser de gran utilidad en el tratamiento inicial de la EP sería la administración de fármacos (levodopa o agonistas dopaminérgicos) que produjeran una estimulación de los receptores dopaminérgicos lo más fisiológica posible. Así, por ejemplo, estaría indicada la utilización de preparados de levodopa de liberación retardada o agonistas dopaminérgicos de vida media-larga, como pergolide o cabergolina, que producirían una es-

estimulación más continua de los receptores dopaminérgicos que la que se obtiene con la administración de dosis repetidas de levodopa.

Por último, el tratamiento inicial de la EP debe orientarse también a intentar detener la evolución de la enfermedad. En los estadios iniciales de la EP existe un aumento del recambio (*turnover*) de dopamina por parte de las neuronas todavía funcionantes en un intento de compensar un sistema hipofuncionante. El aumento de *turnover* de dopamina induce secundariamente una mayor producción de sus metabolitos, que dan lugar a la formación de radicales libres que, a su vez, ponen en marcha una serie de reacciones en cadena que terminan con la peroxidación lipídica de la membrana y la muerte neuronal. En la sustancia negra de los pacientes parkinsonianos se ha demostrado que existe un aumento de los mecanismos oxidativos fisiológicos que se manifiesta por un aumento de la peroxidación lipídica, incremento de los niveles de hierro y una disminución del glutatión. No se conoce si estas alteraciones son primarias o están relacionadas con el tratamiento crónico con levodopa. Durante años se han venido utilizando en el tratamiento inicial de los pacientes con EP agentes antioxidantes como la vitamina E, cuya eficacia en detener la enfermedad no se ha podido demostrar.

Por otro lado, el deprenilo es capaz de prevenir el desarrollo del parkinsonismo inducido por MPTP en los primates al bloquear la actividad del enzima MAO-B, el cual es imprescindible para la metabolización del MPTP a su metabolito tóxico MPP⁺. Además, este fármaco reduce la formación de peróxidos derivados de la desaminación oxidativa de la dopamina, lo que conduciría a una menor formación de radicales libres potencialmente tóxicos para las neuronas dopaminérgicas. Por último, la desmetilselegilina, un metabolito del deprenilo, se une al gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, enzima intermediaria en la glucólisis que promueve la apoptosis, por lo que pudiera interferir en este proceso. Por todo lo expuesto, se ha sugerido que la selegilina puede tener un efecto neuroprotector en la EP hasta el momento no demostrado en los estudios realizados en pacientes parkinsonianos.

OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA EP

A pesar del arsenal farmacológico disponible para el tratamiento de la EP, pasados unos años, la mayoría de los pacientes presentan complicaciones motoras, en ocasiones difícilmente controlables con la medicación anti-parkinsoniana. Por ello, en los últimos años se han planteado nuevas alternativas terapéuticas con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Un mayor conocimiento de la anatomía funcional de los ganglios basales ha permitido el desarrollo de la cirugía funcional como alternativa terapéutica en los pacientes con EP con incapacidad funcional avanzada e inadecuado control farmacológico. Las opciones que ofrece la cirugía funcional son la cirugía lesiva (palidotomía y talamotomía) y la estimulación profunda a alta

frecuencia. Ambas actuaciones tienen como objetivo modificar el patrón de descarga de ciertos núcleos de los ganglios basales que se encuentran hiperfuncionantes en la EP. Estas dianas son el núcleo subtalámico y el globo pálido interno, cuya estimulación mejora de forma importante la rigidez, la bradicinesia, el temblor y las disquinesias inducidas por levodopa; pero no ha demostrado que modifique la evolución natural de la enfermedad. Por otro lado, los implantes autólogos y heterólogos (origen porcino) de células secretoras de dopamina a nivel de estriado constituyen otra alternativa terapéutica en la EP. En el cuerpo humano existen varias fuentes potencialmente donantes de células productoras de dopamina, entre ellas las localizadas en el cuerpo carotídeo. Recientemente, en primates no humanos con parkinsonismo inducido por MPTP, se ha podido comprobar que el autoimplante de agregados celulares de cuerpo carotídeo en el putamen reduce de forma significativa el temblor y la bradicinesia del lado contralateral al implante y mejora de forma sustancial la postura y el equilibrio. Además, la mejoría sintomática persiste durante cinco meses con evidencia histológica mediante el estudio post-mortem de la supervivencia y funcionamiento de las células implantadas. Estos resultados abren una línea terapéutica esperanzadora para el tratamiento curativo de la enfermedad de Parkinson que representa, después de la enfermedad de Alzheimer, uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes en la población actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. COLOSIMO C, DE MICHELE M., 1999. Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathophysiology and treatment. *Euro Journal Neurol* 6: 1-21.
2. FAHN S., 1998. Medical treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 254 (S3): 15-24.
3. GRUPO DE ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA, 1999. Guías de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson. *Neurología* volumen 14, suplemento 5.
4. JIMÉNEZ-JIMÉNEZ F.J., LUQUIN M.R., MOLINA J.A., 1998. *Tratado de los trastornos del movimiento*. IM&C, Madrid.
5. LUQUIN M.R., 1987. *Complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson: fisiopatología y tratamiento*. Tesis Doctoral, Universidad de Navarra.
6. LUQUIN M.R., MONTORO R., GUILLÉN J., SALDISE L., INSAUSTI R., DEL RÍO J., et al., 1999. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregated into the putamen. *Neuron* 22: 743-750.
7. LUQUIN M.R., SCIPIONI O., VAAMONDE J., GERSHANIK O., OBESO J.A., 1992. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov. Disorders* 7: 117-124.

LA DEPRESIÓN EN EL ANCIANO

S. Cervera

*Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra*

INTRODUCCIÓN

CAMBIOS DEMOGRÁFICOS Y PSICOGERIATRÍA

La llamada “tercera edad” de la vida –la infancia y la edad adulta serían las dos primeras– abarca cronológicamente desde los 60-65 años en adelante. El término vejez psicológica o vejez psíquica hace referencia a las transformaciones psicológicas que se observan en la persona al pasar del estado de edad adulta al de vejez y se manifiestan fundamentalmente de dos maneras:

1. cambios cualitativos que se hacen patentes en la personalidad del anciano, y
2. la forma propia de relacionarse con un ambiente que para él ha sufrido modificaciones importantes sobre todo en el ámbito laboral y familiar.

Conviene recordar que de los 6.000 millones de habitantes que existen en el mundo, 593 millones tenían 60 años o más en 1999. Los países industrializados han aumentado las esperanzas de vida en un 50% en los últimos cien años, lo cual ha conducido a un incremento de un 50% de la población mayor de 65 años en los últimos veinte años. En España, la cifra supera los 6,6 millones en 1999 (16,5% de la población total) y mientras a principios de siglo la esperanza de vida era de unos 36 años, en la actualidad se sitúa en los 74,1 años en varones y 81,8 años en mujeres.

El proceso de envejecimiento psíquico es el resultado de la combinación de una serie de factores internos (deterioro psíquico) y agentes externos (ambientales) que se traducen en cambios estructurales del psiquismo humano con la consiguiente modificación cuantitativa y cualitativa de las funciones que venía desempeñando. Este fenómeno de envejecimiento se hace cada vez más patente porque, desde el punto de vista demográfico, nuestra sociedad es una sociedad más envejecida, fundamentalmente por

dos factores: un aumento de las expectativas de la vida de la población y una disminución de los índices de natalidad.

Todo este proceso se explica principalmente porque gracias al desarrollo socio-económico que ha tenido lugar en los países industrializados en los últimos años, no sólo se han mejorado aspectos tan importantes como la alimentación, la calidad de vida y las condiciones sociales, sino que se ha impulsado una medicina con mayores recursos curativos, rehabilitadores y preventivos. Por todo ello se puede predecir que los valores antes apuntados seguirán un aumento, tal y como se señala en la tabla 10.1.

Tabla 10.1. *Proyección de la población española superior a los 65 años*

Años	Cifras absolutas	% población total
1981	4.260.300	11,3
1986	4.679.665	12,1
1991	5.221.868	13,3
1996	5.767.010	14,4
1999	6.600.000	16,5

Sin embargo, existe una clara distinción entre la vejez sana, que mantiene sus rendimientos intelectuales, y la vejez enferma psíquicamente, que presenta una disminución o deterioro importante de estos rendimientos. La vejez psicológica o vejez sana representa una etapa más de la vida de una persona, con sus rasgos psíquicos característicos, con sus ventajas y sus desventajas, pero sin constituir un estado de enfermedad. En la vejez enferma, hay signos evidentes de involución psíquica y trastornos psicopatológicos que unas veces son propios de la senescencia y otras debidos a que pueden presentarse en cualquier edad.

CARACTERÍSTICAS DEL ENVEJECIMIENTO PSÍQUICO

También llamado vejez psicológica o envejecimiento normal, acontece pasados los años de la madurez, hacia los 60-65 años como hemos señalado anteriormente, pero con amplias variaciones de unas personas a otras. El término aquí utilizado hace referencia al tipo de estructura psicológica que se observa en las personas de edad avanzada y en las transformaciones psíquicas que aparecen sobre todo en los aspectos referentes a capacidad intelectual, memoria y aprendizaje, o factores de personalidad.

Si, por ejemplo, se mide la *capacidad intelectual* del anciano con los tests de inteligencia que habitualmente utilizamos para los adultos, nos podemos encontrar con una correlación entre disminución de la capacidad intelectual global y la edad. Sin embargo, estas observaciones no son del todo exactas, porque si bien al analizar la evolución de los distintos factores que integran la inteligencia, se observa que esta disminución no es la misma para cada uno de sus componentes, el criterio de que se produce un descenso de los

rendimientos intelectuales a lo largo de la vida debe ser rechazado, ya que utilizando el método longitudinal en ancianos –no el método transversal– se ha podido comprobar que la capacidad intelectual permanece estable, sin constatar, por tanto, ningún deterioro sistemático de la inteligencia, sino tan sólo diferencias de unos ancianos con otros debidas más al estado funcional cerebral que a la edad cronológica.

Por eso, en la vida diaria podemos encontrar personas de más de 80 años y una capacidad intelectual plena, mientras que otras con poco más de 60 años ya muestran una o varias alteraciones propias de la vejez. También numerosos ejemplos de ancianos famosos hablan por sí solos en contra de que la vejez sea un obstáculo para la productividad intelectual.

Lo que se altera más precozmente es la *memoria*. La disminución de la memoria en la vejez es un hecho conocido desde antiguo y en este sentido se sigue la Ley de Ribot, según la cual, el anciano pierde antes la capacidad para retener experiencias nuevas y, por consiguiente, para recordar acontecimientos recientes. Este hecho explicaría la tendencia a relatar o a refugiarse en el mundo de los recuerdos lejanos, así como a mostrar cierta reticencia ante nuevos aprendizajes. La *capacidad de aprendizaje* disminuye en la vejez, así como también se aprecia un declive de la *habilidad psicomotriz*. Es evidente un cierto empobrecimiento del *razonamiento abstracto*; todo lo cual origina en el anciano una tendencia a aferrarse a cosas ya sabidas, que no le exigen abarcar situaciones globales nuevas ni requieren en él rapidez de ejecución.

Sucede que los rendimientos intelectuales del anciano son diferentes de los del adulto, y no pueden considerarse de modo exclusivo mejores o peores que los de aquél. Porque, si bien desde la perspectiva del adulto, todo lo señalado anteriormente puede considerarse como una pérdida de facultades, analizando con más detalle las modificaciones que se dan en la vejez, esta afirmación no es correcta, porque lo que en principio puede parecer una desventaja –como por ejemplo la lentitud en el pensar– este “fallo” se ve compensado por una mayor profundización en el mismo; la menor facilidad en la capacidad de aprendizaje se puede contrarrestar por una mayor experiencia y así sucesivamente. Además, las “pérdidas” intelectuales que acompañan el envejecimiento son menores cuanto más inteligente y culta haya sido la persona y más activa intelectualmente se haya mantenido.

Junto a estas manifestaciones aparecen también en el anciano acentuaciones de su personalidad: de ahí la certeza del conocido dicho “se envejece conforme se ha vivido”. De otro lado, aparecen una serie de rasgos que por ser comunes a la mayoría de los ancianos se consideran característicos de la vejez psicológica. Uno de ellos es la tendencia a volverse cada vez *más introvertidos*. Otro es la tendencia a *mostrarse rígido* frente a las actitudes de los demás. Con estos dos factores su mundo de relación se va estrechando pro-

gresivamente, eligiendo grupos pequeños, bien conocidos para él y sin necesidad de tener que adaptarse a nuevas situaciones. También es destacable un interés creciente por la salud de su propio cuerpo, lo cual puede conducirle a *actitudes hipcondríacas*.

Otra característica importante de la personalidad en esa época es la aparición de la *desconfianza*, rasgo significativo de la vejez, debida unas veces a la inseguridad que proporciona una soledad creciente como consecuencia de la pérdida progresiva de contemporáneos, otras a saberse miembros de un colectivo minoritario que difícilmente encaja en los modos y costumbres de la mayoría y, finalmente, a minusvalías físicas especialmente auditivas (sordera).

Con todo ello, lo que puede parecer a una persona más joven una pérdida de facultades, no lo es vivido así por el anciano, que tiene un mundo de valores diferentes. El anciano sano y bien adaptado es una persona feliz. El anciano ocioso, desadaptado, improductivo y amargado que no acepta su nueva situación, suele ser casi siempre una persona que ya era inadaptada en las épocas anteriores de su vida y no es, por tanto, el tipo representativo de lo que es, en sí misma, la vejez psicológica.

Lo que ocurre es que según la situación cultural o los modelos sociológicos imperantes en las distintas sociedades, el papel que le toca desempeñar a la vejez en las diversas culturas es variado. En la vejez como categoría social, las diferencias de aprecio son muy considerables y oscilan desde la inutilidad hasta el máximo prestigio, como por ejemplo representaba la ancianidad para los habitantes de la Antigua Grecia. En la cultura occidental es evidente la presencia de una evolución, con claros indicios de un fuerte descenso de su papel social. Desde una perspectiva en la que la vejez es depositaria de respeto, afecto y protección, se está llegando a adoptar un papel social pasivo –unas veces– en el que la sensación de soledad o inutilidad que experimentan con frecuencia los ancianos al dejar sus actividades profesionales por el fenómeno de la jubilación, puede ser sustituida –en otras ocasiones– por un claro rechazo o abierta discriminación social. El sostenimiento del anciano, que debe correr a cargo de la propia sociedad –especialmente en el marco de una familia–, tiende a ser transferido a instituciones dependientes o protegidas por el propio Estado. En el marco actual de la cultura occidental, en gran parte consumista y utilitaria, la vejez tiende a no ser valorada ya que no se solicitan de ella aquellas aportaciones que puede ofrecer a la sociedad.

TRASTORNOS AFECTIVOS

La presencia de trastornos afectivos en pacientes de edad avanzada es especialmente frecuente en cuanto a la *depresión*, hasta el punto que se la ha considerado desde hace tiempo como enfermedad típica de la vejez. Aunque la presencia de este síndrome generalmente se produce en pacientes con

historia anterior de episodios semejantes, no es tampoco extraño que un número elevado de depresiones aparezcan por primera vez a partir de los 65 años.

A esta edad, las manifestaciones depresivas son, a veces, particularmente ricas e intensas. Estados de inhibición profunda pueden alternar con crisis de agitación y estados de ansiedad. Los fenómenos delirantes y alucinatorios, el síndrome de Cotard y las ideas hipocondríacas se observan más frecuentemente que en otros periodos de la vida. El riesgo de suicidio elevado y los suicidios consumados también son más frecuentes. El insomnio suele ser más intenso. Pero aproximadamente en 2/3 de estos casos las crisis depresivas disminuyen en frecuencia e intensidad, mientras que los episodios tienden a durar más tiempo.

También es posible observar una sustitución de los accesos claramente depresivos por una *sintomatología afectiva menor*, más o menos permanente: muchos ancianos se muestran continuamente a disgusto, amargados, irritables, a veces con tendencias hipocondríacas, conductas rebeldes, oposicionistas, etc., y todo ello acompañado de una disminución grande del tono vital, pérdida de interés por las cosas y apatía.

Finalmente, algunos pacientes expresan el cuadro depresivo en la *esfera corporal*: sobre un fondo de humor subdepresivo o disfórico, el síndrome se somatiza y aparece fatiga generalizada, astenia, quejas hipocondríacas, anorexia, insomnio y demás manifestaciones psicósomáticas, ocupando exclusivamente un primer plano hasta el punto que, más que una depresión, el cuadro clínico semeja a una enfermedad somática mal objetivada.

Estos variados matices psicopatológicos de la enfermedad depresiva no son fácilmente predecibles para un determinado enfermo. Es de interés conocer que el deterioro psico-orgánico propio de la edad no desempeña un factor importante, ni en la mayor intensidad de los síntomas ni en la forma clínica adoptada. Por el contrario, el grado de salud física, la situación social y la personalidad premórbida juegan un papel prominente en la evolución de la enfermedad siendo de mejor pronóstico los individuos que disfrutaban de una buena salud, un adecuado soporte social, especialmente familiar, y una personalidad premórbida estable y adaptada.

SUJETOS Y MÉTODO

Hemos estudiado una muestra de 60 pacientes con psicosis afectivas, diagnosticados según el glosario CIE-10 y estudiados en el Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica de la Clínica Universitaria¹⁴. Todos ellos fueron sistemáticamente evaluados en su psicopatología y en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HLA) y del hipotálamo hipofisotiroideo

(HHT). Ninguno de ellos cumplía los criterios de exclusión descritos en otro lugar¹².

De ellos (tabla 10.2), 31 eran varones y 29 mujeres, con un rango de edad entre 25 y 79 años. El 31,7% de los pacientes (tabla 10.3) estaban diagnosticados de trastorno bipolar (F31) y el 68,3% de PMD monopolar.

Tabla 10.2. *Características demográficas generales del estudio.*

	Adultos	Ancianos	Total
Varones	15 (50%)	16 (51,7%)	31 (51,7%)
Mujeres	15 (50%)	14 (48,3%)	29 (48,3%)
TOTAL	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)

Tabla 10.3. *Características demográficas según el diagnóstico clínico.*

	Adultos	Ancianos	Total
PMD-Bipolar	9 (30%)	10 (33,3%)	19 (31,7%)
PMD-Monopolar	21 (70%)	20 (66,7%)	41 (68,3%)
TOTAL	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)

Tabla 10.4. *Características demográficas según el estado civil.*

	Adultos	Ancianos	Total
Solteros	6 (20%)	2 (6,7%)	8
Casados	22 (73,3%)	23 (76,7%)	45
Viudos	0	3 (10%)	3
Religiosos	2 (6,7%)	2 (6,7%)	4
TOTAL	30 (100%)	30 (100%)	60

El mayor porcentaje de la muestra pertenecía a sujetos casados (75%) a los que les seguían los solteros, religiosos y viudos (tabla 10.4).

La muestra de pacientes (figura 10.1) fue dividida en dos subgrupos en atención a su edad cronológica: adultos (sujetos entre 30 y 50 años) y ancianos (mayores de 60 años).

Los datos psicopatológicos generales se recogieron por medio de la Escala de Apreciación CPRS (*Comprehensive Psychopathological Rating Scale*)², que comprende 40 artículos “relatados” y 25 “observados”, puntuables de 0 a

3. De esta escala se extrajeron posteriormente las puntuaciones correspondientes a una subescala de depresión²¹. Se aplicó también la Escala de Hamilton para la depresión¹⁹, de la que se extrajo la puntuación de la “subescala de melancolía”⁴.

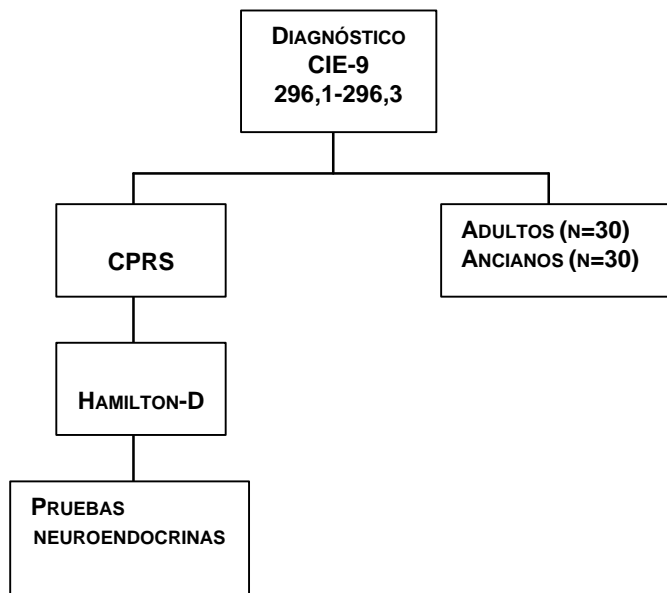


Figura 10.1. Diagrama metodológico del estudio.

La evaluación neuroendocrina se llevó a cabo tras una semana, al menos, sin medicación. Incluyó el ritmo circadiano de cortisol (RCC), la prueba de estimulación con TRH y la prueba de supresión por dexametasona (PSD); realizadas en este orden, en tres días distintos, dejando un intervalo de 40 horas entre la prueba de TRH y la PSD. La dexametasona (1 mg/p.o.) se administró a las 12 de la noche y al día siguiente se determinaron los niveles séricos de cortisol a las 8, 12, 16, 20 y 24 horas, al igual que para la exploración del ritmo circadiano de cortisol. La PSD se consideró anormal o positiva (no supresora) cuando el nivel de cortisol fue superior a 5µg/dl en cualquiera de las cinco determinaciones del día siguiente¹¹. Los niveles espontáneos de cortisol se consideraron anormales cuando superaron los 8 µg/dl a las 12 de la noche¹⁰. Todas las determinaciones se hicieron por radioinmunoensayo, siguiendo la técnica descrita en 1978 por BROCK y otros⁵.

Para la realización de la prueba de TRH, hacia las 9 de la mañana, el paciente se mantuvo en ayunas y permaneció en decúbito. A través de un catéter insertado, se le administró 0,5 mg de TRH sintética; ésta es una dosis ligeramente supramáxima con lo que se evitan falsos positivos, como los que podrían ocurrir administrando 0,2 ó 0,3 mg. Para evaluar la respuesta secretora de TSH, bastó con extraer una muestra de sangre a los 15 y 30 minutos.

El incremento máximo de TSH (Δ TSH) viene a coincidir con el incremento a los 30 minutos. El criterio que hemos establecido para considerar aplazada la respuesta secretora de TSH (Δ TSH) fue el valor de $7 \mu\text{U}/\text{ml}$ ¹⁶, que es la línea de corte por debajo de los valores establecidos por los sujetos sanos.

Los resultados se han elaborado mediante el paquete de programas estadísticos BMDP, desarrollado en 1983 por Dixon en la Universidad de California¹⁵.

La asociación o independencia entre variables dicotómicas y subgrupos de pacientes se ha estudiado por medio del procedimiento estadístico de χ^2 , aplicando la corrección de Yates en los casos necesarios.

Se ha utilizado el método de análisis de la varianza univariada para establecer la significación de diferencias entre cada variable continua analizada en los subgrupos de pacientes.

La relación existente entre los resultados obtenidos en el ritmo circadiano de cortisol y la prueba de supresión por dexametasona se ha estudiado a través de un análisis de correlación.

RESULTADOS

PERFIL PSICOPATOLÓGICO

Los trastornos psicopatológicos más destacados, según la evaluación CPRS, fueron los correspondientes al área de afectividad, impulsos y psicomotricidad y síntomas neurovegetativos. En todos los casos, es el grupo de pacientes adultos el que expresa una mayor intensidad en su sintomatología, con relación al grupo de ancianos, existiendo concordancia, en cuanto a la mayor afectación de estas funciones psíquicas, entre la expresión espontánea de la enfermedad (figura 10.2) por parte del paciente (CPRS-relatado) y la observación externa (figura 10.3) de la misma (CPRS-observado).

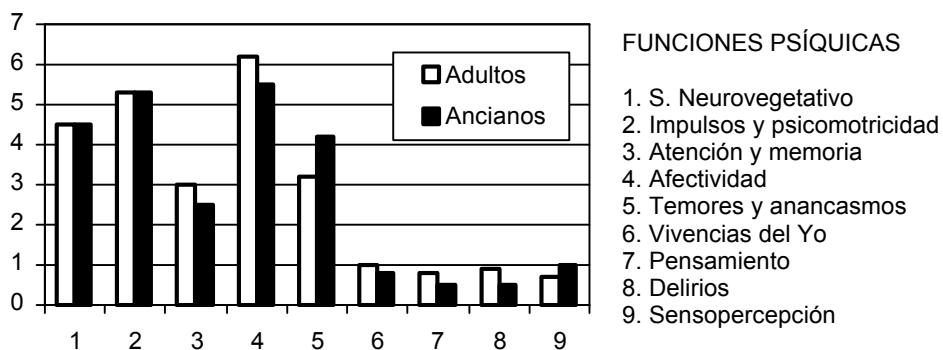


Figura 10.2. Valores promedios de los síntomas CPRS Relatado. Modificado por S. Cervera. (1986)

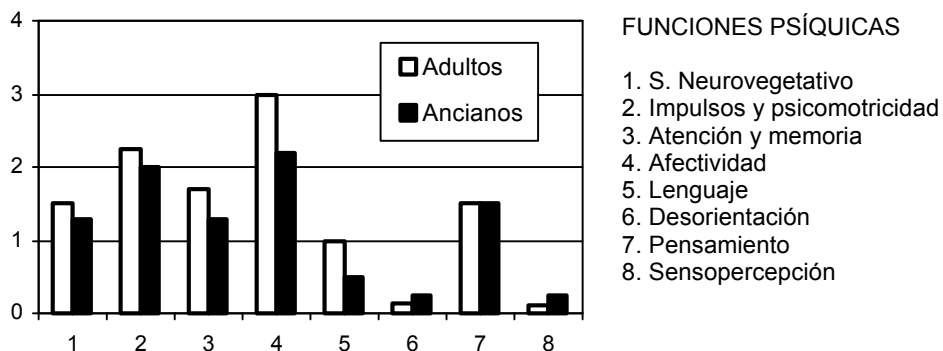


Figura 10.3. Valores promedios de los síntomas CPRS Observado. Modificado por S. Cervera (1986).

Los síntomas específicos que establecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos son la disminución del sueño, las alteraciones autonómicas, la tensión muscular, la dificultad de concentración y la tensión interna, en el grupo de síntomas relatados (figura 10.4) y la reducción del lenguaje y la tristeza aparente en el grupo de síntomas observados (figura 10.5). En todos los casos, la intensidad de la sintomatología es significativamente mayor en el grupo de pacientes adultos¹.

¹ De acuerdo con los usos prácticos comúnmente aceptados en este campo, las figuras 4 a 6 se ofrecen conformadas como *perfiles sintomáticos*, en lugar de como diagramas de barras.

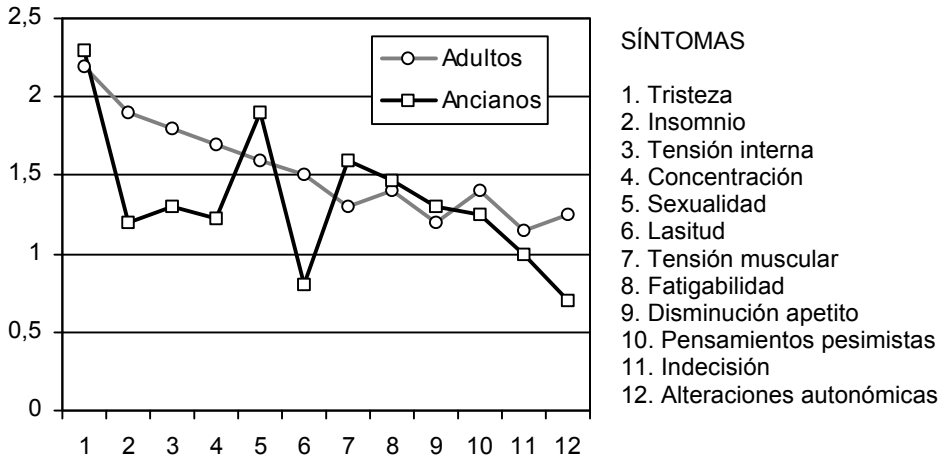


Figura 10.4. Síntomas más destacados CPRS-Relatado.

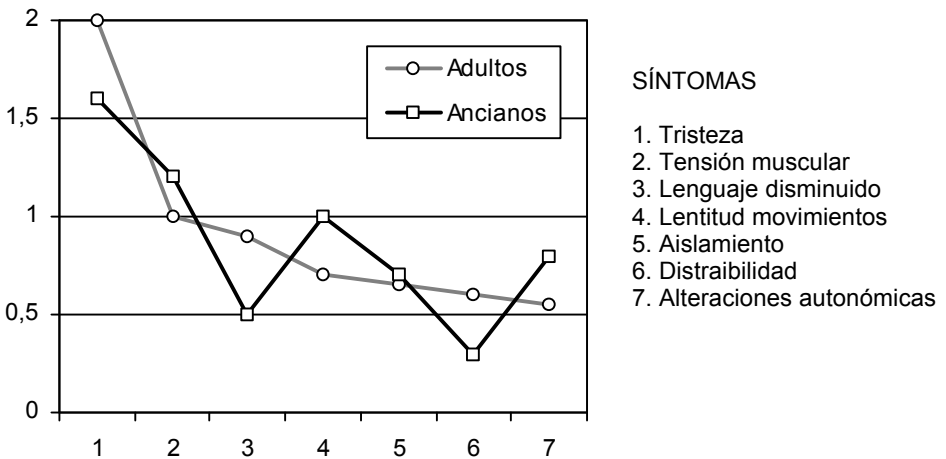


Figura 10.5. Síntomas más destacados CPRS-Observado.

En cuanto a la Escala de Hamilton para la depresión, el perfil medio obtenido por ambos subgrupos de pacientes es similar. Sólo dos síntomas, los somáticos generales y la reducción del interés sexual, establecen diferencias

significativas entre grupos. Al igual que en el caso anterior, son los pacientes adultos los que presentan un mayor grado de afectación (figura 10.6).

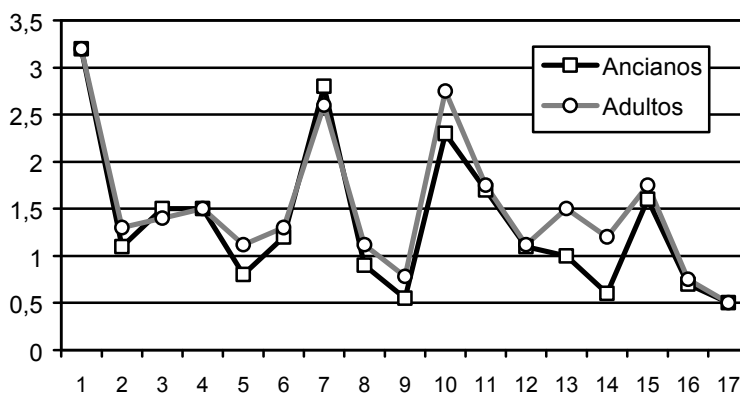


Figura 10.6. Síntomas de la escala de Hamilton-D.

La evaluación psicopatológica de pacientes monopolares y bipolares presentó escasas diferencias significativas. Sólo el síntoma hipocondría, evaluado a través del CPRS, y los síntomas de humor deprimido, insomnio tardío y pérdida de peso de la Escala de Hamilton difieren de modo estadísticamente significativo; el humor deprimido, según se evalúa en la Escala de Hamilton para la depresión, es más intenso en el grupo de pacientes bipolares, mientras que los restantes síntomas son más preponderantes en el grupo de pacientes monopolares. La limitación del número de pacientes nos permitió un análisis de la psicopatología en subgrupos de edad dentro de cada subtipo de psicosis afectivas (tabla 10.5).

PRUEBAS NEUROENDOCRINAS

La frecuencia de resultados positivos en la PSD –respuesta no supresoras superior en el grupo de adultos que en el de ancianos, aunque las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas (figura 10.7). En todas las determinaciones, los niveles promedio del grupo de pacientes adultos son superiores a los obtenidos por el grupo de ancianos, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas más que en la determinación correspondiente a las dieciséis horas (tabla 10.6).

Tabla 10.5. Comparación psicopatológica en pacientes con psicosis afectivas monopolares y bipolares

Síntomas	Monopolares (X±DS)	Bipolares (X±DS)	Significación estadística
<i>CPRS Relatado</i>			
- Hipocondría	0,59 (±0,94)	0,11 (±0,33)	*
<i>Escala de Hamilton</i>			
- Humor deprimido	2,88 (±4,06)	3,53 (±0,74)	*
- Insomnio tardío	1,41 (±0,82)	0,80 (±0,86)	*
- Pérdida de peso	0,85 (±0,85)	0,26 (±0,59)	**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

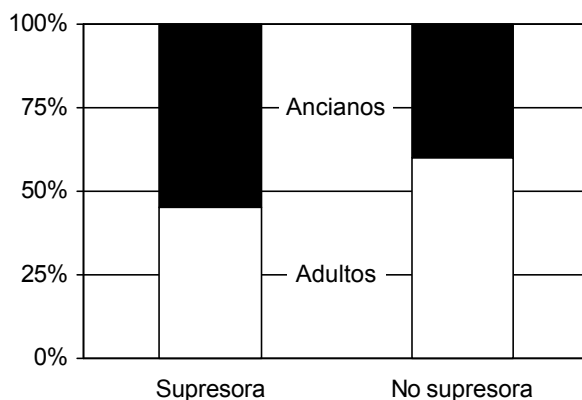


Figura 10.7. PSD.

No existe una relación estadísticamente significativa entre los valores espontáneos de cortisol obtenidos a las ocho y veinticuatro horas y los resultados de la PSD, ni en el grupo total ni en ambos subgrupos de pacientes.

Si analizamos las diferencias psicopatológicas entre pacientes supresores y no supresores observamos (tabla 10.7) que los pacientes con resultado positivo en la PSD se caracterizan por presentar una mayor intensidad en los síntomas disminución del sueño y del apetito, lentitud de movimientos, distraibilidad y perplejidad. La puntuación total obtenida en el CPRS, tanto en

los síntomas relatados y observados como en la subescala de depresión, son los pacientes con resultado positivo en la PSD los que se distinguen significativamente por una mayor intensidad de los síntomas somáticos gastrointestinales.

Tabla 10.6. Resultados de las pruebas de función neuroendocrina en adultos y ancianos.

	Adultos (X±DS)	Ancianos (X±DS)	Significación estadística
<i>Ritmo circadiano de cortisol (RCC)</i>			
- RCC 8 horas	19,69 (±5,44)	16,47 (±3,38)	n.s.
- RCC 24 horas	6,49 (±3,70)	5,44 (±3,51)	n.s.
<i>Prueba de supresión por Dexametasona (PSD)</i>			
- PSD 8 horas	4,75 (±5,08)	3,61 (±3,95)	n.s.
- PSD 12 horas	6,32 (±5,14)	5,24 (±3,75)	n.s.
- PSD 16 horas	5,86 (±4,79)	3,51 (±2,54)	*
- PSD 20 horas	4,95 (±2,82)	4,77 (±4,66)	n.s.
- PSD 24 horas	3,87 (±2,07)	3,91 (±2,00)	n.s.
<i>Prueba de estimulación con TRH</i>			
- TSH basal	3,16 (±1,54)	3,56 (±1,97)	n.s.
- TSH 15 minutos	10,61 (±7,54)	8,42 (±7,84)	n.s.
- TSH 30 minutos	9,42 (±4,87)	9,37 (±10,40)	n.s.
- TSH 60 minutos	6,54 (±2,92)	6,35 (±3,26)	n.s.
- Incremento TSH	7,77 (±5,85)	6,48 (±9,08)	n.s.

* $p < 0,05$.

En cuanto a los resultados de la prueba de estimulación con TRH (figura 10.8), el porcentaje de resultados positivos se invierte y son aquí los pacientes ancianos los que presentan mayor frecuencia de resultados anormales. Tanto el nivel medio de TSH, como los valores promedio obtenidos en las distintas determinaciones, son inferiores para el grupo de pacientes ancianos, si bien las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas.

Los pacientes con una respuesta alterada a la prueba de estimulación con TRH se caracterizan (tabla 10.8) por mostrar una mayor tendencia a preocuparse por minuciosidades y un mayor insomnio tardío que aquellos que presentan un resultado negativo. Estos últimos, por el contrario, muestran un mayor grado de tensión interna y de sentimientos de hostilidad que los pacientes con respuesta positiva a la prueba de TSH.

Tabla 10.7. Diferencias psicopatológicas en psicosis afectivas supresoras y no supresoras.

Síntomas	PSD + (X±DS)	PSD - (X±DS)	Significación estadística
<i>CPRS Relatado</i>			
- Disminución del sueño	1,78 (±1,13)	1,03 (±1,03)	*
- Disminución del apetito	1,57 (±0,90)	0,93 (±0,86)	*
<i>CPRS Observado</i>			
- Lentitud de movimientos	1,15 (±0,95)	0,40 (±0,56)	**
- Distraibilidad	0,73 (±0,93)	0,20 (±0,66)	*
- Perplejidad	0,63 (±0,95)	0,16 (±0,37)	*
<i>CPRS Relatado</i>			
- Puntuación total	27,88 (±10,66)	21,72 (±8,70)	*
<i>CPRS Observado</i>			
- Puntuación total	10,66 (±7,06)	6,16 (±4,68)	*
- CPRS Subescala depresión	22,52 (±9,06)	17,41 (±6,55)	*
<i>Escala de Hamilton</i>			
- Síntomas somáticos gastrointestinales	1,22 (±0,64)	0,77 (±0,76)	*

* $p < 0,01$ ** $p < 0,05$

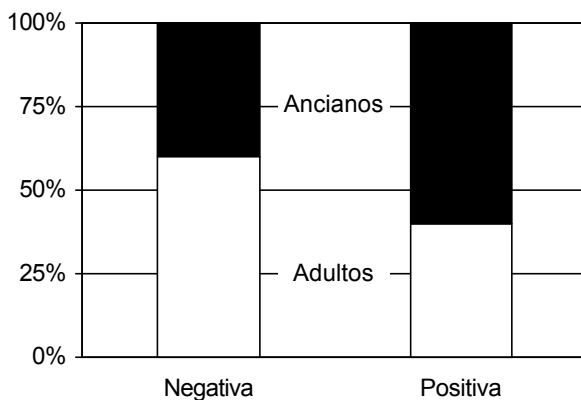


Figura 10.8. TRH.

Tabla 10.8. Diferencias psicopatológicas en psicosis afectivas de pacientes con respuesta TSH positiva y negativa.

Síntomas	TSH + (X±DS)	TSH - (X±DS)	Significación estadística
<i>CPRS-Relatado</i>			
- Tensión interna	1,14 (±0,82)	1,80 (±0,86)	*
- Sentimientos hostilidad	0,23 (±0,49)	0,73 (±0,88)	*
- Preocupación por minucias	0,55 (±0,89)	0,13 (±0,51)	*
<i>Escala Hamilton-D</i>			
- Insomnio tardío	1,41 (±0,82)	0,80 (±0,86)	*

COMPARACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Si analizamos la muestra de pacientes atendiendo simultáneamente a las variables de edad y resultado en las pruebas de función neuroendocrina, observamos (tabla 10.9) que, en el grupo de adultos, los pacientes no supresores se distinguen de los supresores por una mayor intensidad de los siguientes síntomas: disminución del apetito, reducción del interés sexual e indecisión. También en el grupo de ancianos son los sujetos no supresores los que presentan una mayor intensidad, estadísticamente significativa, que los pacientes supresores en algunos aspectos de su psicopatología en concreto en los síntomas reducción del lenguaje, lentitud de movimientos e inhibición.

Tabla 10.9. Comparación psicopatológica en pacientes con psicosis afectivas clasificados por su resultado en la PSD.

Síntomas	PSD + (X±DS)	PSD - (X±DS)	Significación estadística
Adultos			
<i>CPRS-Relatado</i>			
- Disminución del apetito	1,63 (±0,80)	0,83 (±0,83)	*
- Interés sexual reducido	2,27 (±1,10)	1,00 (±1,20)	**
- Indecisión	1,36 (±0,92)	0,63 (±0,67)	*
Ancianos			
<i>CPRS-Observado</i>			
- Reducción del lenguaje	1,00 (±0,92)	0,05 (±0,23)	*
- Lentitud de movimientos	1,50 (±0,92)	0,27 (±0,57)	**
<i>Escala de Hamilton D</i>			
- Inhibición	1,50 (±1,06)	0,56 (±0,62)	*

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

En cuanto a la prueba de la TSH (tabla 10.10) las diferencias psicopatológicas son escasas. Tan sólo la puntuación global de la enfermedad en el CPRS observado y el insomnio tardío, evaluado a través de la Escala de Hamilton, distingue significativamente a ambos subgrupos de pacientes adultos. Aquí los sujetos con un resultado negativo de la TSH impresionan al observador externo como más severamente afectados por la enfermedad, mientras que el insomnio tardío parece ser más predominante en los sujetos adultos con un resultado anormal en la prueba de TSH.

En los pacientes ancianos, no aparece ningún síntoma que distinga de modo estadísticamente significativo a ambos subgrupos de pacientes.

Tabla 10.10. Comparación psicopatológica en pacientes con psicosis afectivas clasificados por su resultado en la TSH.

Síntomas	TSH + (X±DS)	TSH - (X±DS)	Significación estadística
Adultos			
<i>CPRS-Relatado</i>			
- Puntuación global de la enfermedad	2,06 (±0,45)	2,75 (±0,46)	**
<i>Escala de Hamilton</i>			
- Insomnio tardío	1,43 (±0,81)	0,66 (±0,86)	*
Ancianos			
Ningún síntoma estadísticamente diferente.			
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$			

Por último, hemos intentado averiguar qué variables psicopatológicas diferencian a los pacientes adultos y ancianos que muestran una respuesta idéntica a las pruebas de función neuroendocrina (tabla 10.11). Observamos que los pacientes con una respuesta no supresora a la PSD, manifiestan escasas diferencias psicopatológicas con relación a la edad. Tan sólo dos síntomas evaluados a través del CPRS, alteraciones autonómicas y tensión interna, diferencian de modo estadísticamente significativo a ambos grupos y son de nuevo los pacientes adultos los que presentan una mayor intensidad en la sintomatología.

Tabla 10.11. Comparación psicopatológica en pacientes con psicosis afectivas cuando la PSD es no supresora (PSD+).

Síntomas	Adultos (X±DS)	Ancianos (X±DS)	Significación estadística
<i>CPRS-Relatado</i>			
- Alteraciones autonómicas	1,18 (±0,75)	0,50 (±0,53)	*
- Tensión interna	2,00 (±0,77)	1,00 (±0,92)	*

**p* < 0,05

Cuando la PSD es supresora, las diferencias psicopatológicas se amplían (tabla 10.12). Aquí, el subgrupo de pacientes adultos se caracteriza por mostrar una mayor disminución del sueño, mayor dificultad de concentración, mayor reducción del lenguaje, así como más intensidad en la sintomatología somática general que el subgrupo de pacientes ancianos. También los pacientes adultos impresionan al observador externo como más severamente afectados por la enfermedad (CPRS-observado). Sólo el síntoma incapacidad de sentimientos parece afectar de modo más intenso al paciente anciano que al adulto.

Tabla 10.12. Comparación de síntomas en pacientes con psicosis afectivas cuando la PSD es supresora (PSD-).

Síntomas	Adultos (X±DS)	Ancianos (X±DS)	Significación estadística
<i>CPRS-Relatado</i>			
- Disminución del sueño	1,50 (±0,90)	0,72 (±1,01)	*
- Dificultad de concentración	1,58 (±0,66)	0,88 (±0,83)	*
- Incapacidad de sentimientos	0,58 (±0,66)	1,33 (±1,13)	*
<i>CPRS-Observado</i>			
- Reducción del lenguaje	1,08 (±0,99)	0,05 (±0,23)	**
- CPRS-Observado (Puntuación total)	8,41 (±5,48)	4,66 (±3,46)	*
<i>Escala de Hamilton</i>			
- Síntomas somáticos generales	1,46 (±0,64)	0,93 (±0,68)	*

* *p* < 0,05 ** *p* < 0,01

En relación con la prueba de la TSH, los pacientes adultos con un resultado positivo (tabla 10.13) se muestran más severamente afectados que el subgrupo de ancianos en la disminución del sueño, la dificultad de concentración, la sintomatología somática general y el grado de tensión interna.

Tabla 10.13. Comparación psicopatológica de síntomas en pacientes con psicosis afectivas cuando la prueba de la TSH es positiva.

Síntomas	Adultos (X±DS)	Ancianos (X±DS)	Significación estadística
<i>CPRS-Relatado</i>			
- Disminución del sueño	1,60 (±0,91)	0,84 (±1,01)	*
- Dificultad de concentración	1,66 (±0,90)	0,89 (±0,87)	*
- Tensión interna	1,60 (±0,63)	0,78 (±0,78)	**
<i>Escala de Hamilton</i>			
- Síntomas somáticos generales	1,43 (±0,72)	0,83 (±0,70)	*

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Cuando la respuesta de la TSH es negativa (tabla 10.14), ambos subgrupos de pacientes sólo se distinguen de modo estadísticamente significativo en una mayor disminución del interés sexual en el grupo de pacientes adultos que en el de ancianos.

Tabla 10.14. Comparación psicopatológica en pacientes con psicosis afectivas cuando la prueba de la TSH es negativa.

Síntomas	Adultos (X±DS)	Ancianos (X±DS)	Significación estadística
<i>Escala de Hamilton</i>			
- Disminución del interés sexual	1,33 (±0,86)	0,33 (±0,81)	*

* $p < 0,05$

En el análisis del perfil psicopatológico que caracteriza a nuestros grupos de pacientes adultos y ancianos, observamos que los síntomas que distinguen de modo estadísticamente significativo a ambos subgrupos de pacientes son los referidos al área neurovegetativa, de atención y memoria y de afectividad, entre los síntomas relatados del CPRS y de afectividad y lenguaje en el de síntomas observados de la misma escala. En todos los casos, existe una mayor intensidad sintomatológica en el grupo de pacientes adultos. El mismo hecho ocurre si analizamos los resultados obtenidos a través de la Escala de Hamilton para la depresión, siendo los síntomas que establecen diferencias significativas los de interés sexual reducido y síntomas somáticos generales.

La comparación psicopatológica entre pacientes monopolares y bipolares a través del CPRS proporciona escasas diferencias significativas; tan sólo el síntoma hipocondría se presenta con más predominancia en el grupo de pacientes monopolares. En cuanto a la Escala de Hamilton para la depresión, sólo tres síntomas –humor deprimido, pérdida de peso e insomnio tardío– diferencian de modo estadísticamente significativo a ambos subgrupos de pacientes. La intensidad del humor deprimido y de la pérdida de peso parece estar más asociada a la patología bipolar, mientras que el insomnio tardío parece ser más característico en el paciente monopolar.

La frecuencia de resultados positivos en la PSD es inferior en el grupo de ancianos que en el de adultos, aunque las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas. Este hallazgo está en oposición con los resultados de algunos estudios que señalan una mayor probabilidad de resultados positivos en la PSD según aumenta la edad^{7,26,27}.

En todas las determinaciones, el grupo de pacientes adultos obtiene valores promedio superiores al de los ancianos y es la de las dieciséis horas la que muestra una mayor capacidad de diferenciación entre subgrupos; este punto de la curva se ha mostrado especialmente sensible en estudios previos realizados por nosotros¹³.

No existe una relación estadísticamente significativa entre los valores espontáneos de cortisol obtenidos a las ocho y veinticuatro horas y los resultados en la PSD en nuestro grupo de pacientes, considerados en conjunto o por subgrupos de edad, lo que va en contra de hallazgos previos¹³.

No parece existir un perfil psicopatológico específico asociado a un resultado positivo o negativo en la PSD. Quizás la utilización de métodos estadísticos más complejos pudiera llegar a esclarecer un perfil sintomático determinado, aunque hay que tener en cuenta que tal intento se ha visto frustrado en diversos estudios^{6,10,18}.

Tomados en conjunto, nuestros pacientes no supresores se caracterizan por mostrar una mayor afectación sintomática que el grupo supresor, tanto en la evaluación psicopatológica realizada a través del CPRS como en la Escala de Hamilton para la depresión. Este hallazgo va en contra de trabajos que señalan ausencia de diferencias en cuanto a la intensidad de síntomas depresivos entre pacientes supresores y no supresores^{6,11,8,7}.

Algunos de los síntomas que establecen diferencias estadísticamente significativas (lentitud de movimientos, perplejidad, distraibilidad o subescala de depresión del CPRS) pudieran hacer pensar en la existencia de un perfil sintomático de carácter endogenomorfo más acusado para el grupo no supresor.

Si dividimos la muestra en grupos de edad, son de nuevo los pacientes con respuesta positiva a la prueba de supresión por dexametasona los que muestran un mayor grado de severidad sintomatológica; y este hecho ocurre tanto en el grupo de adultos como en el de ancianos.

Hemos intentado establecer un perfil sintomático de nuestros pacientes considerando conjuntamente las variables edad y resultado en la prueba de supresión por dexametasona. Cuando la PSD es positiva, ambos subgrupos de edad sólo se distinguen de manera estadísticamente significativa en los síntomas alteraciones autonómicas y tensión interna del CPRS, y es el grupo de adultos el que presenta un mayor grado de afectación. Cuando la PSD es supresora las diferencias se amplían. Aquí son los síntomas disminución del sueño, dificultad de concentración, incapacidad de sentimientos y reducción del lenguaje del CPRS, la puntuación total de los síntomas observados a través del CPRS y el ítem síntomas somáticos generales de la EHD, los que distinguen de modo estadísticamente significativo a ambos subgrupos. De nuevo son los pacientes adultos los que presentan un mayor grado de afectación, a excepción del síntoma incapacidad de sentimientos, más acusado en el grupo de ancianos que en el de adultos.

En la prueba de estimulación con TRH los pacientes ancianos presentan una mayor frecuencia de resultados anormales que el grupo de adultos, si bien las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas. Algunos autores han puesto de manifiesto la influencia de la edad en la respuesta secretora de TSH, en el sentido de una disminución de tal respuesta con relación al aumento de la edad en varones sanos²⁴. Tal relación no se ha podido demostrar, sin embargo, en los grupos de mujeres estudiadas²⁵.

Tampoco la respuesta a la prueba de estimulación con TRH parece estar asociada a un perfil psicopatológico específico, aunque sí encontramos ciertas diferencias sintomáticas. Los pacientes con una respuesta positiva a la TSH se caracterizan por mostrar una mayor intensidad, estadísticamente significativa, en los síntomas preocupación por minuciosidades del CPRS e insomnio tardío de la EHD que los pacientes con respuesta negativa a la TSH. El hecho contrario ocurre respecto a los síntomas tensión interna y sentimientos de hostilidad del CPRS.

Al dividir la muestra en subgrupos de edad, no encontramos ningún síntoma que distinga, de modo estadísticamente significativo, a los sujetos ancianos con respuesta aplanada a la TSH. Sin embargo, el grupo de adultos con un resultado positivo a la TSH presenta un mayor insomnio tardío e impresiona al observador externo como más severamente afectado por la enfermedad (puntuación global de la enfermedad del CPRS observado) que aquellos que obtienen un resultado negativo en la TSH.

Al considerar de modo conjunto las variables edad y resultado en la prueba de estimulación con TRH, las diferencias psicopatológicas no se amplían. Cuando la respuesta a la TRH es positiva, el subgrupo de pacientes adultos vuelve a mostrar un mayor grado de afectación en algunos aspectos sintomáticos, tales como disminución del sueño, dificultad de concentración y tensión interna del CPRS, así como en los síntomas somáticos generales de la EHD. Cuando la prueba de TSH es negativa, ambos subgrupos de pacientes sólo se distinguen, de modo estadísticamente significativo, en el síntoma disminución del interés sexual, más acusado en el grupo de adultos que en el de ancianos.

TRATAMIENTO

Antes de plantear aspectos puntuales relativos principalmente al tratamiento psicofarmacológico de la depresión en el anciano, queremos significar, a modo de recuerdo, una serie de aspectos previos:

- se trata de una patología muy frecuente a consecuencia de los diversos factores etiopatogénicos que inciden
- pese a ello puede resultar infra-diagnosticada por el correlato de manifestaciones somáticas que cursa la enfermedad; y
- y pese a ser susceptible de tratamiento, también puede ser infra-tratada.

Como principios fundamentales para el tratamiento, debemos tener en cuenta estos tres:

- diagnóstico correcto de la enfermedad
- valoración del riesgo-beneficio que proporciona el tratamiento; y
- finalidad del mismo. Es importante que el médico tenga siempre presente que la finalidad terapéutica persigue una instauración lo más completa posible del estado de salud, así como una mejora de la calidad de vida del paciente. Pero también, por otro lado, hay que contar con una valoración adecuada de la intensidad de los síntomas depresivos, que lógicamente queremos disminuir o suprimir, con posibles recaídas y presencia de nuevas enfermedades y, finalmente, con posibles índices de mortalidad y alcance de los costos de la atención.

En cuanto al diagnóstico correcto de la enfermedad, existen algunas patologías que pueden confundirse con el diagnóstico de depresión en el anciano. Por ejemplo, hay que saber descartar en primer lugar si la sintomatología depresiva es consecuencia de una enfermedad orgánica, en cuyo caso la sospecha deberá ser confirmada desde una base de anomalía biológica presente. En otras ocasiones, se tratará de una depresión inducida por fármacos o consecuencia de un proceso doloroso crónico, estado de ansiedad o demencia.

La valoración del riesgo-beneficio a consecuencia del tratamiento es otro factor a considerar. El más inmediato se debe al riesgo de efectos secundarios de los fármacos que se administran. Estos posibles efectos secundarios de los fármacos tienen que valorarse sobre las repercusiones en la misma enfermedad depresiva, en cuanto a las interacciones farmacológicas con otros fármacos que ya viene tomando y, finalmente, en cuanto a cambios relacionados con la edad.

El riesgo de no establecer un tratamiento por estos u otros motivos, nos harán pensar en el riesgo suicida, la disfunción o discapacidad social que pueda generarse o la presencia de otras patologías, enfermedades comórbidas, así como el mayor deterioro cognitivo.

La administración de antidepresivos tricíclicos (ADT) resulta eficaz pero en el caso de los ancianos pueden incrementarse extraordinariamente los efectos secundarios, en especial los relacionados con toxicidad cardiaca, sedación, síntomas anticolinérgicos, hipotensión postural, temblor, etc. Se consideran contraindicaciones absolutas de los ADT el infarto de miocardio reciente y el feocromocitoma. Las contraindicaciones relativas son hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo estrecho, hepatopatía, nefropatía y cardiopatía.

Los antidepresivos heterocíclicos (ADH) son de uso preferente porque en general son bien tolerados y las reacciones adversas sólo obligan a suspender el tratamiento en aproximadamente el 10% de los pacientes. Los efectos secundarios son más marcados en ancianos con patología médica asociada, sobre todo si son pacientes polimedicados. Es recomendable comenzar con dosis muy bajas, incrementar de forma gradual y evitar la medicación innecesaria.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), debido a la escasa interacción con otros sistemas de neurotransmisión, presentan menos efectos indeseables y son tan efectivos como los ADT y ADH. Como se absorben lentamente a nivel del tubo digestivo, su vida media está entre las 24 y 72 horas, pueden acumularse en el anciano y prolongar los efectos secundarios.

Los ISRS son menos cardiotóxicos que los ADT, más seguros en casos de intoxicación y tienen menores efectos anticolinérgicos, pero en cambio producen con más frecuencia que los ADT náuseas, inquietud, insomnio, anorexia, diarreas y cefaleas.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) aumentan los niveles de noradrenalina, adrenalina, dopamina y serotonina, inhibiendo la degradación de dichas sustancias. El aumento de la noradrenalina y la serotonina a nivel cerebral puede ser responsable de su efecto antidepresivo. Son fármacos efectivos en la depresión, a veces con efecto activador y otras con efecto

sedante. Su administración se debe realizar con una dieta libre de alimentos ricos en tiramina (para evitar crisis hipertensivas), que ha de prolongarse hasta dos semanas después de suspender el tratamiento.

El efecto secundario más frecuente es la hipotensión postural y pueden producir somnolencia diurna, insomnio, edemas y aumento de peso.

En la búsqueda de IMAO que no tuvieran potencialmente efectos indeseables, sobre todo las temidas crisis hipertensivas por ingesta de alimentos ricos en tiramina, se ha logrado, en los últimos años, sintetizar moléculas activas que obvian estos inconvenientes. Son los llamados RIMA o inhibidores reversibles y selectivos de la MAO-A, cuya acción enzimática es reversible, por lo que no hay que esperar dos o tres semanas para pasar a otro anti-depresivo, y selectiva sobre la MAO-A por lo que no hay riesgo de interacciones dietéticas o farmacológicas.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o noradrenalina (IRNS) y los antidepresivos específicos noradrenérgicos y serotoninérgicos (NaSSA), son fármacos de nueva generación de los que no se posee suficiente información en lo referente a la depresión en el anciano. Sí se conoce, por ejemplo, que los IRNS actualmente en el mercado (venlafaxina) o próximos a aparecer (minalcipram), no precisan el ajuste de dosis en ancianos, pero sí que debido a que su metabolización es hepática y la excreción es renal, debe valorarse una disminución de la dosis en pacientes con hepatopatía y nefropatía en función de la gravedad de estos procesos.

Finalmente, y no por ello es de menor interés, debemos señalar que la terapéutica electroconvulsiva (TEC) es más eficaz y produce menos efectos secundarios que los antidepresivos asociados a neurolépticos en el tratamiento de los episodios depresivos graves psicóticos y endogenomorfos (melancolía).

Presentamos a continuación la tabla 10.15 con el rango de dosis terapéutica (mg/día) para adultos y ancianos.

Tabla 10.15. Pautas terapéuticas en adultos y ancianos^{3,28}.

Antidepresivo	Rango de dosis terapéutica (mg/día)	
	ADULTOS	ANCIANOS
<i>Tricíclicos</i>		
Amitriptilina	150-300	Reducir posología a la mitad
Imipramina	150-300	Dosis máxima 100 mg/día
Trimipramina	100-300	Dosis máxima 100 mg/día
Doxepina	150-300	Evitar dosis elevadas
Clomipramina	150-300	Evitar dosis elevadas
Desimipramina	75-300	
Protilina	15-60	
Nortriptilina	50-200	Dosis máxima 50 mg/día
Amoxapina	150-400	Dosis máxima 300 mg/día
<i>Tetracíclicos</i>		
Maprotilina	100-225	Dosis máxima 25-30 mg/día
Mianserina	30-90	Evitar
<i>Otros</i>		
Trazodona	200-600	No definida pauta posológica
Nefazodona	300-600	50 mg / 12 horas
<i>ISRS</i>		
Fluoxetina	150-300	No significativamente diferente
Fluvoxamina	150-300	No necesaria modificación de dosis
Citalopram	20-60	Reducción 50% de la dosis. Dosis máxima 40 mg/día
Sertralina	50-200	No necesario cambio dosis.
Paroxetina	20-60	Dosis iniciales más bajas. Dosis máxima 40 mg/día
<i>Inhibidores de la MAO</i>		
<i>Reversibles de la MAO-A (RIMA)</i>		
Moclobemida	300-600	Igual dosis. *
<i>IRNS</i>		
Venlafaxina	150-375	Igual dosis. *
Venlafaxina retard	75-225	Igual dosis. *
<i>NaSSA</i>		
Mirtazapina	30-45	Igual dosis. *

* Utilizar con precaución si la dosis es elevada.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANONIMO, 1970. Psychopathologie de la vieillesse. *Confrontations psychiatriques* nº 5. Specia, Paris.
2. ASBERG M., MONTGOMERY S.A., PERRIS C., SHALLING D., SEDVALL G., 1978. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiat. Scand. Suppl.*, 271: 5-27.
3. AZANZA J.R., 1999. *Guía práctica de Farmacología del SNC*. Laboratorios Pfizer.
4. BECH P., ALLERN P., GRAM L.F., REISBY N., ROSENBERG R., JACOBSEN O., NAGY A., 1981. The Hamilton Depression Scale. Evaluation of using logistic models. *Acta Psychiat. Scand.*, 63: 290-299.
5. BROCK P., ELDRED E.W., WOISZWILLO J.E., DORAN M., SCHOEMAKER H.J., 1978. Direct Solid-phase radioimmunoassay of serum corticoid. *Clin. Chem.*, 24: 1595-1598.
6. BROWN W.A., JOHNSTON R., MAYFIELD D., 1979. The 24 hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: relationship to diagnosis, symptoms and response to treatment. *Am J Psychiatry*, 136: 543-547.
7. BROWN W.A., QUALLS C.B., 1981. Pituitary adrenal desinhibition in depression. Marker of a subtype with characteristic clinical features and response to treatment? *Psychiatry Res*, 4: 115-128.
8. BRYER J.B., BORRELLI D.J., MATTHEWS F.J. JR, KORNETSKY C., 1983. The psychological correlates of DST in depressed patients. *Psychopharmacol Bull*, 19: 633-637.
9. CABALLERO GARCÍA J.C., 1987. *Demencia senil: un reto asistencial, sanitario y social*. Sandoz, Barcelona.
10. CARROL B.J., MENDELS J., 1976. Neuroendocrine regulation in affective disorders. En: Sachar, J. Ed. *Hormones, behavior and psychopathology*. Raven Press, 193-224, Nueva York.
11. CARROL B.J., FEINBERG M., GREDEN J.F., et al., 1981. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation and clinical utility. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38: 15-22.
12. CERVERA S., GURPEGUI M., CASANOVA J., LAHORTIGA F., ZAPATA R., 1983. Valoración clínica de las pruebas neuroendocrinas en el diagnóstico de los trastornos depresivos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr*. 11: 345-362.
13. CERVERA S., GURPEGUI M., CASANOVA J., LAHORTIGA F., 1984. *Depresión y pruebas de función neuroendocrina*. Roche, Madrid.
14. CERVERA S., LAHORTIGA F., 1989. Aspectos biológicos de las psicosis del anciano. En: *Las depresiones en el anciano*. Actas V Symposium Nacional del Comité para la prevención y tratamiento de las depresiones (PTD España), La Toja, Pontevedra.
15. DIXON W.J., 1983. *BMDP statistical software*. University of California Press, Berkeley.
16. EXTEIN I., POTTASH A.I.C., GOLD M.S., et al., 1980. The thyroid stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone in mania and bipolar depression. *Psychiatry Res*, 2: 199-204.
17. EXTEIN I., POTTASH A.I.C., GOLD M.S., MARTIN D.M., 1980. Differentiating mania from schizophrenia by the TRH test. *Am. J. Psychiatry*, 137: 981-982.
18. HALL R.C., 1983. *Psychiatric Medicine*. SP Medical and Scientific books. Vol. 1, nº 4, New York.
19. HAMILTON M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 23: 56-62.
20. JIMERSON D.D., INSEL T.R., REUS V.I., KOPIN I.J., 1983. Increased plasma MUPG in dexamethasone resistant depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 40: 173-176.

21. MONTGOMERY S.A., ASBERG M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry*. 134: 382-389.
22. ORGANIZACIÓN MUNDIAL PARA LA SALUD, 1978. *Trastornos mentales: glosario y guía para su Clasificación según la Novena Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades*. Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
23. RUIZ OGARA C., LÓPEZ-IBOR ALIÑO J.J., BARCIA D., 1982. *Psiquiatría*. Tomo II. Toray, Barcelona.
24. SNYDER P.J., UTIGER R.D., 1972a. Responses to thyrotropin releasin hormones (TRH) in normal mal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 380-395.
25. SNYDER P.J., UTIGER R.D., 1972b. Thyrotropin releasing hormone in normal females over forty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34: 1096-1098.
26. SPAR J.E., LA RUE A., 1983. Major depression in the elderly: DSM-III criteria and the dexamethasone suppression test as predictors of treatment response. *Am. J. Psychiatry*, 140: 844-847.
27. SWARTZ C.M., 1982. Biologically derived depression and the dexamethasone supression test. *Compr. Psychiatry*, 23: 339-344.
28. VALLEJO J. (Coordinador), 2000. *Depression*. Medicine, IDEPSA (número monográfico). 46 pp.
29. VERWORDT A.,: *Clinical Geropsychiatry*. Williams Wilkins, 2ª edición.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

**E. Martínez-Vila, P. Irimia, M. Moya,
D. Ruiz-Moriana y E. Pomares**

*Departamento de Neurología y Neurocirugía
Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra*

INTRODUCCIÓN

El término de enfermedad vascular cerebral o ictus hace referencia a las alteraciones transitorias o definitivas del funcionamiento de una o varias zonas del encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco cerebral) como consecuencia de un trastorno de la circulación cerebral, de los vasos sanguíneos (arterias, venas, capilares) o de la cantidad o calidad de la sangre circulante. La magnitud epidemiológica y repercusiones socioeconómicas de la enfermedad cerebrovascular son enormes.

En España los ictus representan la primera causa de muerte en las mujeres y la segunda entre los varones y son responsables de uno de los mayores índices de ingreso hospitalario y de incapacidad permanente tanto física como intelectual.

La incidencia media de los ictus en la población general se estima en aproximadamente 200 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año, duplicándose su frecuencia en cada década a partir de los 55 años. La prevalencia no es menos importante, ya que se estima entre 4.000 y 7.000 casos por cada 100.000 habitantes de más de 64 años. Por otra parte, la mortalidad global a lo largo del primer mes es del 15%-30% para el infarto cerebral y del 40%-80% para la hemorragia cerebral. La repercusión económica del ictus no es despreciable, estimándose un coste global medio durante los tres primeros meses de 680.000 ptas. por cada ictus.

Todo ello hace que la identificación y control de los factores de riesgo de la enfermedad vascular cerebral represente un objetivo sanitario de primer orden.

CLASIFICACIÓN

En líneas generales, la enfermedad vascular cerebral puede clasificarse según la naturaleza de la lesión en *isquémica* y *hemorrágica*, con una proporción del 80% y 20% respectivamente (tabla 11.1).

La isquemia o falta de irrigación sanguínea cerebral puede afectar a la totalidad del encéfalo (*isquemia cerebral global*) o limitarse a una parte del mismo (*isquemia cerebral focal*). Según la duración de los síntomas, los ictus isquémicos se pueden clasificar como *ataques isquémicos transitorios (AIT)* o *infarto cerebral*, en función de que el déficit neurológico revierta o no en menos de 24 horas. El infarto cerebral presupone la necrosis tisular irreversible, y el AIT la isquemia reversible. Sin embargo, es posible que un AIT sea la expresión de un infarto cerebral, o lo que es lo mismo que un infarto pueda cursar con síntomas transitorios. Asimismo, según la topografía vascular la isquemia puede localizarse en el territorio carotídeo o vertebrobasilar. Cuando por

los síntomas de presentación no se puede adscribir la isquemia a ninguno de estos territorios se califica de *indefinido*. Además, según el mecanismo de producción, el ictus isquémico se puede también clasificar como de origen *trombótico*, *embólico* o *hemodinámico*. En el mecanismo trombótico existe una estenosis u oclusión arterial extra o intracraneal. Generalmente, se produce cuando un trombo crece sobre una placa aterosclerótica u otra lesión vascular. El mecanismo embólico se debe a la oclusión de una arteria por un émbolo distal a un punto donde no existe un adecuado flujo colateral. El émbolo se origina proximalmente, pudiendo ser de origen arterio-arterial o cardíaco. La isquemia de origen hemodinámico ocurre cuando la perfusión global cerebral esta críticamente disminuida debido a una hipotensión arterial importante y el flujo compensatorio colateral es insuficiente; se favorece si coexiste una estenosis severa o una oclusión. En estos casos, la isquemia suele producirse en el área limítrofe entre dos territorios arteriales principales. Las localizaciones más habituales son entre la arteria cerebral media y la anterior o la posterior y entre los territorios superficial y profundo de la misma arteria.

Tabla 11.1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular.

- I. ISQUEMIA
 - Global
 - Focal
 - Ataque isquémico transitorio
 - Infarto cerebral
 - II. HEMORRAGIA
 - Hemorragia intraparenquimatosa
 - Lobar
 - Profunda
 - Troncoencefálica
 - Cerebelosa
 - Intraventricular
 - Hemorragia subaracnoidea
 - III. DEMENCIA VASCULAR
 - IV. ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA
-

Por otra parte, la patología cerebrovascular hemorrágica, ictus hemorrágico o hemorragia cerebral hace referencia a la presencia de sangre por rotura de un vaso en el parénquima cerebral (hematoma intracerebral), en el sistema ventricular (hemorragia intraventricular), o en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea).

Además, dentro de las enfermedades cerebrovasculares debe incluirse dos entidades nosológicas de gran importancia: la *demencia vascular* y la *encefalopatía hipertensiva*.

FACTORES DE RIESGO

En la tabla 11.2 se señalan los principales factores de riesgo de la enfermedad vascular cerebral. La hipertensión arterial (HTA) sistólica y/o diastólica es el factor de riesgo más importante tanto para los ictus isquémicos como hemorrágicos. Se ha demostrado que este riesgo es independiente de la edad, el sexo, o la coexistencia de otros factores asociados. En la mayoría de los estudios efectuados en los países occidentales, el riesgo relativo de sufrir un ictus como consecuencia de la HTA es de 4 veces en varones y de 4,5 veces en mujeres. El control de la HTA reduce significativamente la incidencia de ictus, pudiendo prevenirse entre el 55%-66% de los ictus. El control de la HTA sistólica aislada en el anciano también reduce la incidencia de enfermedad vascular cerebral aguda. Se consideran factores de riesgo

Tabla 11.2. Factores de riesgo en la EVC.

Factores bien documentados

▪ **Modificables**

- Hipertensión arterial
- Cardiopatía:
 - Fibrilación auricular
 - Endocarditis infecciosa
 - Estenosis mitral
 - Infarto de miocardio reciente
- Tabaquismo
- Anemia de células falciformes
- Estenosis carotídea asintomática

▪ **Posiblemente modificables**

- Diabetes mellitus
- Homocisteinemia
- Hipertrofia ventricular izquierda

▪ **No modificables**

- Edad
- Sexo
- Factores hereditarios
- Raza/Etnia
- Localización geográfica

Factores menos documentados

▪ **Posiblemente modificables**

- Dislipemia
- Cardiopatía:
 - Miocardiopatía
 - Discinesia de la pared ventricular
 - Endocarditis no bacteriana
 - Calcificación del anillo mitral
 - Prolapso mitral
 - Contraste ecocardiográfico espontáneo
 - Estenosis aórtica
 - Foramen oval permeable
 - Aneurisma del septo atrial
- Uso de anticonceptivos orales
- Consumo de alcohol
- Consumo de drogas
- Sedentarismo
- Obesidad
- Hematocrito elevado
- Factores dietéticos
- Hiperinsulinemia/resistencia a la insulina
- Desencadenantes agudos: estrés
- Migraña
- Estados de hipercoagulabilidad
- Procesos subclínicos
- Factores socioeconómicos

▪ **No modificables**

- Estación del año
- Clima

vascular definidos: la HTA, edad avanzada, diabetes, enfermedades cardíacas, tabaquismo, alcohol, ateromatosis carotídea, dislipemia, etc. La diabetes está también claramente relacionada con un mayor riesgo de ictus isquémico pero no hemorrágico. El riesgo relativo de ictus aterotrombótico en pacientes con intolerancia a la glucosa es el doble que en los pacientes no diabéticos, independientemente de la edad y el sexo. Por otra parte, el riesgo de padecer un ictus isquémico es mayor en pacientes con enfermedad cardíaca (fibrilación auricular, valvulopatía, enfermedad coronaria o infarto de miocardio) o con hipertrofia ventricular izquierda. Existen evidencias importantes que relacionan el ictus isquémico y el aumento de del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad y una disminución de las de alta densidad. El consumo de cigarrillos es un claro factor de riesgo de isquemia cerebral. Los fumadores tienen un riesgo de 1,5 a 5,6 veces mayor de presentar un ictus isquémico. Los episodios de etilismo agudo y el alcoholismo crónico son factores de riesgo de la isquemia cerebral. Asimismo, entre los bebedores importantes el riesgo relativo de padecer una hemorragia cerebral es de 2 a 4 veces mayor respecto a los no bebedores. El uso de contraceptivos orales con dosis altas de estrógenos es un factor de riesgo importante en mujeres en edad fértil cuando se asocia a migraña, hipertensión y/o tabaquismo.

ENTIDADES NOSOLÓGICAS O SUBTIPOS ETIOLÓGICOS

ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO (AIT)

Los AIT son episodios de disfunción encefálica focal y temporal de origen vascular isquémico, cuyos signos y síntomas son de instauración aguda o brusca (en menos de 5 minutos), de duración variable y recuperación completa en menos de 24 h. Aunque presuponen una isquemia reversible y la ausencia de necrosis neuronal, no es infrecuente observar cómo pequeños infartos pueden cursar clínicamente como AIT. Afectan con mayor frecuencia el territorio carotídeo que el vértebrobasilar, aunque en un 20% de los casos no es posible determinar el territorio vascular por los datos clínicos (AIT en territorio no determinado). Los AIT representan el signo de alarma más fiable y el factor de riesgo más importante de infarto cerebral. Los pacientes que han sufrido un AIT tienen un riesgo del 30% de sufrir un infarto cerebral a lo largo de los 5 años siguientes. Este riesgo, sin embargo no se reparte por igual en el tiempo, siendo máximo a lo largo del primer año y sobre todo en el primer mes. Los factores etiológicos de los AIT son los mismos que los referidos para el infarto cerebral.

INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBÓTICO

Son infartos generalmente de tamaño medio (1,5-3 cm) o grande (>3 cm), de topografía cortical o subcortical, carotídea o vertebrobasilar, en un pa-

ciente portador de uno o varios factores de riesgo vascular. Es imprescindible la presencia de arteriosclerosis clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica y/o enfermedad vascular periférica) o la demostración de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales, correlacionable con la clínica del paciente. Las manifestaciones clínicas dependerán del territorio vascular afecto. La arteriosclerosis es la causa más importante de la isquemia cerebral (figura 11.1).

INFARTO CARDIOEMBÓLICO

Son infartos de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, con un inicio frecuente de la sintomatología durante la vigilia, con insauración instantánea (minutos) o aguda (horas) de la focalidad neurológica, y generalmente con un máximo déficit neurológico al inicio de la enfermedad. Es imprescindible para el diagnóstico la presencia de una cardiopatía embolígena (tabla 11.3) y la ausencia de oclusión o estenosis arterial trombótica o de otra etiología concomitante.

Tabla 11.3. *Cardiopatías embolígenas.*

Alto riesgo de embolismo

- Prótesis valvulares mecánicas
- Estenosis mitral con fibrilación auricular
- Fibrilación auricular (no aislada)
- Trombo en aurícula izquierda
- Trombo ventricular izquierdo
- Infarto de miocardio reciente (< 4 semanas)
- Miocardiopatía dilatada
- Segmento acinético en ventrículo izquierdo
- Mixoma auricular
- Endocarditis infecciosa
- Síndrome del seno enfermo

Moderado riesgo embolígeno

- Prolapso mitral
 - Calcificación anillo mitral
 - Estenosis mitral sin fibrilación auricular
 - Aneurisma septal auricular
 - Foramen oval permeable
 - Turbulencia en aurícula izquierda
 - Flúter auricular
 - Prótesis valvular biológica
 - Endocarditis no bacteriana
 - Fibrilación auricular aislada
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Infarto de miocardio (>4 semanas, <6 meses)
 - Segmento ventricular izquierdo hipocinético
-

INFARTO LACUNAR O ARTERIOPATÍA DE PEQUEÑO VASO

Son infartos de pequeño tamaño (<15 mm diámetro), localizados en el territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales, que ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe), en un paciente con HTA y/u otros factores de riesgo vascular. La causa principal de los infartos lacunares (IL) es una arteriopatía (lipohialinosis) ligada a la HTA y la microateromatosis.

Clínicamente, los IL se expresan por un déficit neurológico focal de insaturación aguda, que suele mejorar de forma parcial y progresiva en las semanas o meses siguientes. En un 17%-20% de los casos, los IL se preceden de ataques isquémicos transitorios. Aunque se han descrito numerosos síndromes lacunares, los más frecuentes y mejor estudiados son los cuatro síndromes señalados previamente. Los síndromes lacunares no son específicos ni exclusivos de los IL, habiéndose descrito diversas etiologías, vasculares (hemorragias) y no vasculares (tumores), en aproximadamente el 20% de los casos.

Los IL pueden también ocasionar un síndrome pseudobulbar definido por la tríada: a) trastorno de la voz (disartria); b) trastorno de la deglución (disfagia, principalmente a líquidos), y c) trastorno de la mímica (risa o llanto espasmódico). No es infrecuente encontrar, en los pacientes con IL, una braquibasia o marcha "a pequeños pasos", astasia-abasia (o apraxia de la marcha) y micción imperiosa e involuntaria. La técnica diagnóstica de elección en los pacientes con sospecha de un ictus lacunar es la resonancia magnética cerebral. El tratamiento de los IL se basa en el control de los factores de riesgo vascular y el empleo de antiagregantes plaquetares.

INFARTO DE CAUSA INHABITUAL

Son infartos de pequeño, mediano o gran tamaño, cortical o subcortical, carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente con o sin factores de riesgo vascular en el que se han descartado la etiología cardioembólica, aterotrombótica y la lacunar. Suelen ser ocasionados por una enfermedad sistémica (conectivopatía, infección, neoplasia, metabolopatía, alteración de la coagulación, etc.), disección arterial, displasia fibromuscular, trombosis venosa, vasculitis, o migraña entre otras entidades.

INFARTO DE CAUSA DESCONOCIDA

Son infartos de tamaño mediano o grande, cortical o subcortical, carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente sin factores de riesgo vascular en el que se han excluido las posibilidades diagnósticas anteriores.

ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL

Está ocasionada por un descenso rápido e importante del flujo sanguíneo a todo el encéfalo, como el que sucede tras un paro cardíaco, arritmia cardíaca o hipotensión sistémica grave. Clínicamente puede dar lugar a síndromes cerebrales focales por lesión en los territorios frontera, y en casos más graves a un estado vegetativo persistente.

HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

La hemorragia intraparenquimatosa cerebral (HI), representa aproximadamente el 15% de todos los ictus. Consiste en la colección hemática dentro del parénquima encefálico producida por la rotura vascular espontánea (no traumática) con o sin comunicación ventricular y/o a espacios subaracnoideos (figura 11.2). Su incidencia se incrementa con la edad y es más frecuente entre los varones. El factor etiológico más importante en la HI primaria o espontánea es la HTA, oscilando su frecuencia según las distintas series entre el 50% y el 80%. En la HI secundaria la rotura afecta a vasos congénitamente anormales (malformaciones vasculares), vasos neoformados (hemorragia intratumoral), o de vasos afectados por inflamación (arteritis, etc). La mortalidad es del 35%-50% a lo largo del primer mes de evolución. Las posibles causas de HI se señalan en la tabla 11.4.

Tabla 11.4. Etiologías de la hemorragia parenquimatosa.

Hipertensión arterial
Arterioesclerosis:
· Microaneurismas
· Lipohialinosis
Angiopatia amiloide cerebral
Malformaciones vasculares:
· Malformaciones arteriovenosas
· Angioma venoso
· Angioma cavernoso
· Fístulas arteriovenosas
· Telangiectasia
· Aneurismas saculares y micóticos
Enfermedades hematológicas:
· Déficit del factor von Willebrand
· Afibrinogenemia
· Púrpura trombótica trombocitopénica
· Coagulación intravascular diseminada
· Mieloma múltiple
· Hemofilia
· Leucemia
· Trombocitopenia
Tratamiento anticoagulante:
· Heparinas, antagonistas de la vitamina K
Tratamiento trombolítico:
· Estreptocinasa, urocinasa, activador del plasminógeno tisular
Tumores cerebrales:
· Primarios: glioma, meningioma, adenoma hipófis
· Metastásicos: melanoma, coriocarcinoma, hipernefroma, carcinoma de mama, testicular, tiroides, pulmón.
Fármacos y drogas:
· Cocaína, anfetaminas, crack, LSD
· Simpaticomiméticos: efedrina, fenilpropanolamina
Etilismo agudo
Vasculitis
Eclampsia
Migraña
Síndrome de moya-moya
Postendarterectomía carotídea
Embolia cerebral séptica
Trombosis venosa craneal
Diseccción arterial
Electroshock
Hemorragia postraumática diferida
Hemorragia en infarto cerebral
Desconocida

Los factores determinantes de un mal pronóstico en las HI son la disminución del nivel de conciencia, la edad, volumen del hematoma (>50 ml), y la extensión del sangrado al sistema ventricular.

En aproximadamente el 50% de los casos las HI de origen hipertensivo se localizan a nivel del putamen y el tálamo (figura 11.2). Los hematomas lobares se asocian con menor frecuencia a la HTA, siendo la angiopatía amiloide una causa creciente de HI en la población anciana. Algunos estudios estiman que alrededor de un tercio de todas las HI primarias en pacientes mayores de 70 años son una consecuencia de la angiopatía cerebral amiloide (ACA). Desde el punto de vista patológico, la ACA se caracteriza por el depósito de material amiloide en las capas media y adventicia de las arterias corticales y piales de mediano y pequeño calibre. La sospecha clínica se establece ante la existencia de hemorragias lobares múltiples y recidivantes, generalmente corticales, en ancianos normotensos con deterioro cognitivo y leucoaraiosis o rarefacción de la sustancia blanca del cerebro.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La hemorragia subaracnoidea (HSA) representa en el 5%-10% de todos los ictus. Su incidencia es de aproximadamente 10-15 casos por cada 100.000 habitantes al año. La incidencia aumenta con la edad y es mayor en las mujeres que en los varones. Constituye el 1% de las causas de cefalea atendidas en los servicios de urgencias (figura 11.3). Excluyendo los traumatismos craneales, la etiología más frecuente (75%-80%) de la HSA es la rotura aneurismática (figura 11.4), aunque las causas pueden ser muy variadas (tabla 11.5). En el 15%-20% de los casos la etiología no puede ser determinada, correspondiendo casi la mitad de estas hemorragias a HSA perimesencefálicas no aneurismáticas. La mortalidad de la HSA es del 25% a los 3 meses, aconteciendo la mayoría en las primeras semanas. Por el contrario, el curso clínico de la HSA perimesencefálica suele ser excelente.

Existe una mayor incidencia de

Tabla 11.5. *Causas de hemorragia subaracnoidea.*

Aneurisma:
- Congénito
- Adquirido:
· Arteriosclerótico
· Infeccioso
· Neoplásico
· Disecante
Malformación vascular:
- Malformación arteriovenosa
- Angioma venoso
- Angioma cavernoso
- Telangiectasia capilar
Otras alteraciones de la pared vascular:
- Arteriosclerosis
- Inflamatorias (conectivopatías..)
- Infecciosas (meningitis, sepsis, endocarditis..)
- Tóxicas por drogas (cocaína, anfetaminas..)
Alteraciones de la coagulación:
- Tratamiento anticoagulante
- Enfermedades hematológicas (leucemia, CID..)
Tumor intracraneal primario o metastásico.
Trombosis venosa cerebral.
Hemorragia parenquimatosa.
Desconocida.

HSA en caso de historia familiar de HSA, riñón poliquístico, pseudoxantoma, coartación aórtica, displasia fibromuscular, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, y déficit de α -1-antitripsina.

El síntoma cardinal es la cefalea de comienzo brusco y muy intensa, “en estallido”. Se presenta entre el 60%-100% de los pacientes. En un 30% de los casos aparece relacionado con un esfuerzo físico o tensión emocional. Las náuseas, vómitos, agitación e inquietud son frecuentes en las primeras horas. El síndrome meníngeo con intensa rigidez de nuca aparece en el 65% de los pacientes. Las complicaciones más importantes de la HSA son el resangrado, el vasoespasmio, y la hidrocefalia.

DEMENCIAS VASCULARES

Como demencia vascular (DV) se considera el cuadro de alteración adquirida de las funciones mentales superiores resultante de un trastorno cerebral producido por alteración de la circulación cerebral de cualquier tipo. Suele ser debida a lesiones múltiples y en ambos hemisferios cerebrales, generalmente de naturaleza isquémica. La *demencia multiinfarto* es un subgrupo de la DV producida por el acúmulo de múltiples infartos corticales y/o córtico-subcorticales. La *demencia por infarto estratégico* hace referencia a los casos en que un infarto único causa por su especial localización topográfica (infartos en la circunvolución angular, infarto talámico paramediano, etc) un cuadro de demencia. Por otra parte, el llamado *deterioro cognitivo de origen vascular*, engloba todos los tipos y grados de deterioro cognitivo, desde los cambios intelectuales más incipientes hasta el desarrollo de demencia, ocasionados por patología vascular cerebral isquémica. La prevalencia de la DV oscila entre el 15%-30% de todas las demencias.

La llamada *encefalopatía arteriosclerótica subcortical de Binswanger* (ESB) consiste en un cuadro de demencia lentamente progresiva asociada a una afectación arteriosclerótica de los pequeños vasos de la sustancia blanca cerebral. Suele manifestarse entre los 50 y los 70 años. La demencia es la manifestación clínica esencial y en ocasiones la única. Suele desarrollarse de forma lentamente progresiva, con empeoramientos bruscos y ocasionales remisiones parciales. A menudo, el deterioro de funciones superiores se acompaña en su evolución de déficits neurológicos focales por infartos de repetición. Los síntomas de estirpe subcortical como apatía, abulia, mutismo, depresión, disminución de la capacidad para mantener la atención, y pérdida de memoria (remota y reciente), suelen predominar sobre los trastornos del lenguaje y de las gnosias.

En la demencia vascular se consideran como factores etiológicos tanto las alteraciones isquémicas a nivel de la sustancia blanca, como los infartos cerebrales múltiples. Aunque se ha señalado que para el desarrollo de una demencia vascular se precisaba la destrucción de una cantidad de tejido

cerebral superior a los 100 cc, esto no parece ser exactamente así, ya que pequeñas lesiones vasculares estratégicamente localizadas también pueden cursar con un síndrome demencial. Por otra parte, se ha llamado la atención sobre la importancia de las lesiones subcorticales que pueden contribuir de igual forma al deterioro cognitivo. La leucoaraiosis se encuentra en aproximadamente el 40% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y en el 80% de los diagnosticados de demencia vascular. En un amplio estudio poblacional se ha observado también una estrecha asociación entre haber tenido HTA a los 70 años y el desarrollo de demencia 10-15 años después. La posibilidad de que los factores de riesgo vascular desempeñen algún papel en el desarrollo o la progresión de la enfermedad de Alzheimer abre importantes y esperanzadoras orientaciones en la investigación y el control de la enfermedad.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

Es un síndrome que aparece como consecuencia de la súbita e intensa elevación de la presión arterial, determinando la aparición de cefalea, náuseas con vómitos, trastornos visuales, convulsiones y síndrome confusional. En casos avanzados pueden encontrarse hemorragias retinianas, signos de fallo renal y cardíaco y coma. El tratamiento se basa en un rápido y adecuado control de la hipertensión arterial.

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Todo paciente con sospecha de haber sufrido un ictus, debe ser remitido a un centro hospitalario para ser reconocido por un neurólogo, a fin de establecer el diagnóstico y la orientación terapéutica adecuada.

Aunque los síntomas de presentación clínica orientan a menudo sobre el tipo de ictus y el territorio vascular afectado, la TC cerebral es la técnica diagnóstica de elección para diferenciar los ictus isquémicos de los hemorrágicos y la localización exacta de la lesión. En la tabla 11.6 se señalan las posibles exploraciones complementarias a plantearse en el paciente que ha sufrido un ictus.

Aunque las exploraciones a realizar dependen de la sospecha diagnóstica y curso evolutivo, la evaluación básica incluye unos estudios de laboratorio (hematología y bioquímica sanguínea), Rx de tórax, ECG y una TC cerebral. En un segundo nivel diagnóstico y dependiendo de si el ictus es isquémico o hemorrágico, de la sospecha etiológica, y de la posible orientación terapéutica, puede plantearse el estudio cardiológico, la realización de un eco-Doppler de troncos supraaórticos, Doppler transcraneal, arteriografía de troncos supraaórticos o cerebral (figura 11.5), estudios inmunológicos, serologías, estu-

dios de hipercoagulabilidad, análisis del líquido cefalorraquídeo, biopsias, ecocardiografía transtorácica o transesofágica, ECG Holter, etc.

Una adecuada planificación del estudio diagnóstico va a evitar gastos innecesarios al paciente y al sistema sanitario y riesgos inaceptables o desproporcionados.

Tabla 11.6. *Exploraciones complementarias.*

Estudios de laboratorio:

- Sangre:
 - VSG
 - Hematológicos: Hemostasia, coagulación, fibrinólisis.
 - Bioquímicos: Iones, lípidos, urea, creatinina, glucosa.
 - Inmunología: ANA, anti-DNA, crioglobulinas,
 - Serología y cultivos: Lúes, Lyme, Borrelia.
 - Hormonas: Función tiroidea.
- Orina: Anormales y sedimento, drogas
- Biopsias: Arteria, músculo, nervio, piel, cerebromeníngea
- Líquido cefalorraquídeo: Serologías, citología, cultivos, pigmentos.

Tomografía computarizada (TC). TC helicoidal.

Resonancia magnética cerebral.

Angiografía por resonancia magnética.

Eco-Doppler de troncos supraaórticos.

Doppler transcraneal.

Arteriografía de troncos supraaórticos.

Arteriografía cerebral.

Estudios cardiológicos:

- Electrocardiografía. Monitorización Holter.
- Ecocardiografía transtorácica/transesofágica.
- Otros estudios: TC tórax, gammagrafía talio....

Radiografía de tórax.

Flujo sanguíneo cerebral: SPECT, PET.

TRATAMIENTO

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Reposo absoluto en cama con la cabecera a 30°. Hay que controlar la HTA, evitando sobre todo las variaciones bruscas de la presión arterial. Se debe procurar que la presión no sea superior a 180/95 mmHg en los primeros

días o antes del tratamiento quirúrgico o endovascular del aneurisma. Si la TA excede los límites señalados se empleará labetalol o enalapril. Debe evitarse la realización de esfuerzos, para lo que se procurará el control del estreñimiento con la administración oral de lactulosa y en caso necesario enemas de limpieza. En caso de vómitos se puede administrar metoclopramida 10 mg por vía e.v. o i.m.

La analgesia tiene como objetivo el tratamiento de la intensa cefalea, empleándose preferentemente metamizol o paracetamol por vía endovenosa u oral. La codeína (20 mg c/4-6 horas) por vía oral es también eficaz y no tiene efectos sobre la función pupilar. En caso de ansiedad se puede utilizar midazolam a dosis de 5 mg por vía intramuscular o a través de infusión endovenosa continua.

La movilización pasiva de miembros inferiores y el empleo de medias elásticas son medidas eficaces para prevenir la trombosis venosa profunda. Las alteraciones ECG que se presentan en la fase inicial suelen tratarse con beta-bloqueantes. Deben prevenirse las hemorragias digestivas con la administración de ranitidina u omeprazol. En caso de crisis se aconseja emplear fenitoína con una dosis de carga de 18 mg/kg de peso e.v. y continuar después por vía oral.

Las alteraciones iónicas (hiponatremia) están en relación con una natriuresis excesiva con hipovolemia, más que con una secreción inadecuada de ADH. El tratamiento se basa en la administración de sueros salinos isotónicos o hipertónicos. Para expandir el volumen vascular puede administrarse albúmina al 5%. No se utilizarán las soluciones hipotónicas ni la restricción de líquidos.

Tratamiento del resangrado. Se puede emplear ácido ϵ -aminocaproico (dosis inicial de 5 g endovenoso, seguido de infusión de 1 g/hora) o ácido tranexámico (20 mg/kg cada 4 horas en solución glucosada al 5% por vía e.v. con microgotero durante 10 minutos). En la actualidad este tratamiento queda limitado (siempre asociado a tratamiento frente el vasoespasmo) a pacientes en los que se va a retrasar el tratamiento quirúrgico y el sangrado ha sido pequeño.

Tratamiento del vasoespasmo. El nimodipino es el fármaco de elección en la prevención y tratamiento del vasoespasmo tras HSA. Se inicia con la infusión e.v. continua de 0,5-1 mg (= 2,5-5 ml)/hora, durante 2 horas. Si hay buena tolerancia se aumentará la dosis al doble manteniéndose durante 7 a 14 días. Posteriormente, se continúa con 60 mg/4 horas por vía oral durante un mes. Debe mantenerse una estricta vigilancia de la TA para prevenir hipotensiones.

Hidrocefalia. La hidrocefalia aguda puede mejorar de forma espontánea en el 50% de los casos en las primeras 24 horas. Tras este plazo, la disminu-

ción progresiva del nivel de conciencia aconseja la implantación de un drenaje externo. La realización de punciones lumbares para drenar LCR (alcanzando una presión de cierre de 15 cm H₂O) está indicada cuando la obstrucción está en el espacio subaracnoideo, no en el sistema ventricular. Si la hidrocefalia crónica es sintomática es necesario implantar un sistema de derivación del LCR ventrículo-peritoneal o ventriculoatrial.

Tratamiento del aneurisma roto. Se acepta que la actuación sobre el aneurisma o la malformación vascular debe realizarse precozmente a fin de reducir el riesgo de resangrado, en especial si el paciente presenta una buena situación clínica. En la actualidad, la primera actitud ante un aneurisma o malformación arteriovenosa es el tratamiento endovascular (inyección de sustancias polimerizantes en el interior del aneurisma, implantación de *coils* o *microcoils* de platino, balones, etc.) Se estima que entre el 50%-95% de los aneurismas rotos son embolizables con *coils*.

HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

En caso de insuficiencia respiratoria debe plantearse la intubación. Son candidatos a intubación los pacientes con deterioro progresivo del nivel de conciencia o con signos de disfunción de tronco, en caso de hipoxia ($pO_2 < 60$ mmHg o $pCO_2 > 50$ mmHg), o si existe riesgo de aspiración. Según el estado clínico y para evitar las complicaciones por aspiración puede ser necesario colocar una sonda nasogástrica.

Prevención y tratamiento de las úlceras gástricas por estrés administrando los primeros días antiácidos (ranitidina) y vigilar la aparición de un íleo paralítico.

Realizar balances hídricos diarios y control de los electrolitos. Si la hipovolemia favorece la hipotensión debe procurarse mantenerse una presión venosa central entre 5-12 mmHg. En los pacientes con ictus se evitarán los sueros glucosados. Como regla general, la fisioterapia y logoterapia deben iniciarse lo más precozmente posible, siempre dependiendo de la situación clínica y colaboración del paciente.

En caso de crisis epiléptica se recomienda la fenitoína, ajustando la dosis en función de los niveles plasmáticos. La hipertermia es un factor de riesgo independiente de mortalidad y deterioro neurológico. Su control debe ser enérgico e iniciarse ya en el momento del ingreso, asociando las medidas físicas con los fármacos antitérmicos (paracetamol).

El empleo de medias elásticas y la fisioterapia son eficaces, en la prevención de las trombosis venosas. Tras la fase aguda, si el paciente está encajado y la causa de la hemorragia controlada se pueden utilizar heparinas de bajo peso molecular.

El tratamiento etiológico tiene como finalidad limitar la extensión del sangrado y evitar las recidivas. En general el tratamiento etiológico se centra en los casos relacionados con la HTA (control de la presión arterial), vasculitis (corticoides, inmunosupresores), tratamiento anticoagulante (inyección e.v. de 10 mg de vitamina K, concentrados de factores de la coagulación, plasma fresco), malformaciones vasculares (extirpación, embolización de la malformación), etc.

Control de la presión arterial. La HTA puede aumentar el riesgo de sangrado mientras que la hipotensión puede reducir la presión de perfusión y empeorar el deterioro neurológico. Cuando se quiere modificar la TA es importante tener en cuenta factores individuales como la existencia de HTA crónica, edad, causa de la HI, valor de la presión intracraneal, etc. En pacientes hipertensos se aconseja mantener valores de presión inferior a 130 mmHg de TA media. Si se detectan TA sistólicas < 90 mmHg deben administrarse fármacos que aumenten la TA.

Reducción de la presión intracraneal (PIC). Con frecuencia el aumento de la PIC se debe al efecto combinado del hematoma y el edema perilesional. El tratamiento de la PIC aumentada incluye:

- *Agentes hiperosmolares.* La primera actitud terapéutica ante el aumento de la presión intracraneal es la administración de manitol al 20% (0,50-1 g/kg cada 4-6 horas) por vía endovenosa a pasar durante 20 minutos. El tratamiento no debe mantenerse más de 5 días por el riesgo de fenómenos de rebote. Para mantener un gradiente osmótico se debe administrar simultáneamente furosemida (10 mg c/2-6 horas). Debe procurarse una osmolalidad sérica < 310 mOsm/L. Puede utilizarse también la administración de glicerol (0,5-1 g/kg cada 4 horas) a través de sonda nasogástrica. Al emplear agentes hiperosmolares hay que asegurarse de que existe una buena función renal.
- Los *corticoides* deben evitarse, ya que no han mostrado ninguna eficacia y presentan múltiples efectos secundarios.
- *Hiperventilación.* La hipocarbica produce una vasoconstricción cerebral y reducción del flujo sanguíneo. La pCO₂ debe mantenerse entre 30-35 mmHg hasta que la PIC sea controlada. La hiperventilación debe reducirse de forma progresiva para evitar la aparición de fenómenos de rebote.
- *Tratamiento quirúrgico.* Incluye diferentes modalidades como la evacuación endoscópica con ayuda estereotáxica, la cirugía abierta o la aspiración estereotáxica del hematoma con o sin instilación de fibrinolíticos. Se consideran candidatos al tratamiento quirúrgico los siguientes casos:
 - e) Hematomas de localización cerebelosa > 3 cm de diámetro que presentan deterioro neurológico o quienes tienen disminución del

nivel de conciencia y signos de compresión del tronco cerebral e hidrocefalia por obstrucción ventricular.

- f) Hematomas producidos por una lesión estructural como aneurisma, malformación arteriovenosa o angioma cavernoso, siempre que la lesión sea accesible quirúrgicamente y con buenas expectativas evolutivas.
- g) Pacientes jóvenes con hematomas lobares de 20 a 60 cc que presentan progresión en el déficit neurológico.

ATAQUES ISQUÉMICOS TRANSITORIOS

El tratamiento de los AIT tiene como objetivo la prevención secundaria del infarto cerebral, mediante el control de los factores de riesgo modificables, el tratamiento antitrombótico y el tratamiento quirúrgico o endovascular.

Antiagregantes plaquetares.

El *ácido acetil salicílico* (AAS) en dosis entre 75 y 1300 mg/día se ha mostrado eficaz en la prevención secundaria del ictus, aunque persiste la controversia sobre cuál es la dosis óptima a utilizar. La mayoría de los autores apoyan el empleo de dosis de 300 mg/día.

La *ticlopidina* ha demostrado ser algo más eficaz que el AAS a dosis altas en la prevención del ictus isquémico y otras enfermedades vasculares agudas. Se emplea a dosis de 500 mg/día. Puede producir neutropenia intensa y trombocitopenia por lo que se precisa realizar controles quincenales del hemograma en los tres primeros meses. El clopidogrel es un fármaco análogo a la ticlopidina eficaz en la prevención del ictus isquémico, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica a dosis de 75 mg/día, pero sin las complicaciones hematológicas de la ticlopidina.

El *triflusal* parece presentar una eficacia similar a la del AAS en la prevención del AIT y del infarto cerebral y con menores complicaciones gastrointestinales. En la actualidad se esta pendiente del resultado del estudio TACIP que compara 600 mg/día de triflusal con 300 mg/día de AAS.

El *dipiridamol* (400 mg/día) en combinación con dosis bajas de AAS (50 mg/día) se ha mostrado superior al AAS (400 mg/día) en monoterapia y al placebo.

Anticoagulantes.

Heparina sódica a dosis inicial de 300-400 unidades/kg/día por vía e.v en infusión continua. Se deben realizar controles cada 4-6 horas del tiempo

parcial de tromboplastina activada que mantendrá entre 1,5 y 2 veces el valor normal.

Está indicado en los AIT cardioembólicos en fase aguda, en los AIT “in crescendo”, AIT en algunos estados trombofílicos.

Acenocumarol.

Se controla la dosis adecuada con el INR que debe mantenerse entre 2,5 y 3,5. Si se inicia el tratamiento tras la heparinización inicial deben solaparse ambos tratamientos durante 3 días.

Está indicado en los AIT cardioembólicos, AIT por enfermedad carotídea o vertebral no ateromatosa, AIT por embolismo arterio-arterial o de causa no determinada que no responde al tratamiento antiagregante, AIT en algunos estados trombofílicos.

Tratamiento quirúrgico.

Está indicada la endarterectomía carotídea asociada al tratamiento médico en casos de AIT sintomáticos a estenosis carotídea extracraneal mayor del 70% acontecidos en los 6 meses previos. En los pacientes en que existe contraindicación o alto riesgo quirúrgico puede plantearse la angioplastia transluminal percutánea.

INFARTO CEREBRAL

En los pacientes con infarto cerebral se recomienda el soporte ventilatorio cuando hay compromiso de la vía aérea y la administración de oxígeno cuando hay hipoxia. En la mayoría de los pacientes la HTA no debe ser tratada salvo que la TA sistólica sea > 220 mmHg o de 130 mmHg la TA media. Es necesario un control estricto de la hipertermia, así como de la hiperglucemia o hipoglucemia. No deben utilizarse soluciones glucosadas en el estadio agudo del infarto. Debe procurarse la movilización temprana del paciente para evitar las úlceras de decúbito y trombosis venosas, y medidas para prevenir las complicaciones por aspiración. Es conveniente considerar precozmente la alimentación enteral.

En caso de hipertensión endocraneal por edema cerebral debe administrarse manitol o glicerol según la pauta señalada previamente. Los corticoides no han demostrado ninguna eficacia en el control del edema cerebral.

En la fase aguda del infarto cerebral se recomienda iniciar tratamiento con antiagregantes plaquetares tan pronto como sea posible, salvo contraindicación. En el tratamiento del infarto cerebral progresivo y en el de origen cardioembólico se recomienda la heparina intravenosa excepto en casos de

infartos extensos o con hipertensión no controlada en los que la anticoagulación debe diferirse.

NEUROPROTECCIÓN EN ISQUEMIA CEREBRAL

En la actualidad, la orientación terapéutica en los pacientes con isquemia cerebral se centra no sólo en la prevención de las recidivas, sino también en procurar limitar la extensión del infarto. Este cambio en la actitud terapéutica ante el paciente con un ictus ha tenido como base los avances en el conocimiento de los complejos mecanismos fisiopatológicos involucrados en la isquemia cerebral, el desarrollo de nuevos fármacos y la demostración de la necesidad de un inicio precoz del tratamiento.

BASES DE LA NEUROPROTECCIÓN

El desarrollo de un infarto cerebral está en función de dos variables esenciales: la intensidad en la reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC), y el tiempo de isquemia. Tras la isquemia, existe un periodo de tiempo en el que, si se restaura la circulación puede conseguirse una recuperación completa: es la denominada *ventana de reperfusión*, y que es diferente en la isquemia focal y en la global. El intervalo de tiempo durante el cual un fármaco neuroprotector puede reducir o impedir la lesión cerebral, se denomina *ventana neuroprotectora*. La llamada *ventana terapéutica* englobaría a las ventanas de reperfusión y neuroprotección. Cuando se ocluye una arteria cerebral, se origina un área central de intensa isquemia rodeada de una zona con menor reducción del FSC y en el que la perfusión se mantiene por la circulación colateral. La viabilidad y funcionamiento neuronal dependen y fallan en relación con determinados umbrales críticos de FSC regional. Cuando el FSC se encuentra por encima de 20 ml/100 g/minuto, no se producen alteraciones en el cerebro. Sin embargo, por debajo de este umbral, la actividad eléctrica cerebral falla y aparecen los síntomas neurológicos. La dismiunción del FSC va a desencadenar a nivel neuronal una compleja serie de alteraciones bioquímicas y reacciones metabólicas, encadenadas entre sí. Esta cascada isquémica conducirá en último término a la muerte neuronal. El área cerebral que por sus condiciones de flujo permanece entre los umbrales de “fallo eléctrico” (15-18 ml/100 g/minuto) y “fallo energético” (10-12 ml/100 g/minuto), se denomina de *penumbra isquémica* y, aunque inactiva funcionalmente, es potencialmente recuperable si se normaliza la presión de perfusión. El área de penumbra es inestable y muy dinámica, y va evolucionar hacia el infarto en pocas horas si la situación de isquemia se mantiene en el tiempo. Por todo ello, la estrategia terapéutica en el paciente con isquemia cerebral focal debe ser multifactorial, combinando los siguientes aspectos:

1. *Factor tiempo: inicio precoz del tratamiento.* La precocidad en el inicio del tratamiento a fin de lograr una rápida reperfusión (menos de 6 horas) y

prevenir o limitar la necrosis neuronal, se considera actualmente un objetivo de primera magnitud en los pacientes con isquemia cerebral.

2. *Aumentar el FSC.* El resultado de los ensayos clínicos con los nuevos agentes fibrinolíticos plantea expectativas muy esperanzadoras, siempre y cuando el tratamiento se inicie a lo largo de las 3 primeras horas. En USA está aprobado el tratamiento con r-tPA a dosis de 0,9 mg/Kg en infusión continua durante una hora en el infarto cerebral de menos de 3 horas de evolución. Sin embargo, en el momento actual no existen datos para recomendar la trombólisis en el tratamiento del infarto cerebral fuera de protocolo de ensayo clínico.
3. *Bloqueo de la cascada isquémica.* Actualmente, se está prestando una gran atención a la posibilidad de actuar sobre las alteraciones bioquímicas post-isquémicas (salida de K^+ de la célula, entrada de Ca^{++} , acúmulo de ácido láctico, formación de radicales libres, disminución producción de ATP, etc.), a fin de bloquear la denominada cascada isquémica.

Como consecuencia, ha surgido el concepto de neuroprotección, definido como el bloqueo de estas alteraciones para evitar o retrasar la evolución hacia la muerte celular. En la tabla 11.7 se esquematizan las principales orientaciones terapéuticas en neuroprotección.

Tabla 11.7. Estrategias de neuroprotección en isquemia.

1. Antagonistas de aminoácidos excitatorios
 - Antagonistas NMDA
 - No competitivos
 - Competitivos
 - Antagonistas no-NMDA
 - Inhibidores de la liberación de glutamato
 - Antagonistas/agonistas de receptor metabotrópico
 2. Actuación sobre otros neurotransmisores
 - Adenosina
 - GABA
 - Sistemas monoaminérgicos: (dopamina, serotonina, noradrenalina, etc.)
 3. Reducción terapéutica de la temperatura cerebral
 4. Antagonistas de los canales lentos del Ca^{++}
 5. Antagonistas de radicales libres
 6. Actuación sobre el sistema del óxido nítrico
 7. Factores de crecimiento
 8. Asociación de tratamientos
 - Fármacos neuroprotectores
 - Fármacos neuroprotectores y reperfusión
-

El estado actual de la investigación clínica con fármacos neuroprotectores y sus probables mecanismos de acción se resumen en la tabla 11.8. De todos ellos pueden destacarse por sus resultados los siguientes:

Antagonistas de los canales lentos del calcio.

Los resultados de un amplio meta-análisis, en el que se comparó la evolución de 1.855 pacientes que recibieron 120 mg/día de nimodipino por vía oral con 1.864 que tomaron placebo, procedentes de 9 ensayos clínicos controlados, mostraron una mejor evolución funcional en el grupo de pacientes tratados con nimodipino en las primeras 12 horas del ictus. Estos datos apoyan los resultados obtenidos en el estudio multicéntrico norteamericano y sugieren que el tratamiento puede ser eficaz si se administra en las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas.

Antagonistas no competitivos del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

El magnesio a dosis altas actúa como un vasodilatador endógeno de la circulación cerebral y se comporta farmacológicamente como un antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Se ha realizado un estudio controlado con placebo en 60 pacientes con isquemia en territorio de la arteria silviana, administrando sulfato de magnesio por vía endovenosa (8 mmol en 15 minutos y 65 mmol en 24 horas), sin que se apreciaran efectos adversos. Se observó un descenso de la mortalidad en el grupo tratado y una mejor evolución neurológica. Actualmente está en curso un ensayo clínico en fase III.

Antagonistas del lugar de la glicina.

El GV150526 ha sido estudiado en pacientes con ictus isquémico en un ensayo en fase II, con buena tolerancia y escasos efectos secundarios. Actualmente esta en curso un ensayo clínico en fase III.

Agonistas GABA.

El clometiazol es un fármaco con potente actividad neuroprotectora. Su mecanismo de acción no es bien conocido, aunque parece incrementar el efecto GABA a través de la modulación o interacción con el receptor GABA-A y el canal de cloro. En un reciente ensayo multicéntrico sobre 1354 pacientes con isquemia cerebral focal, se comparó 75 mg/kg de clometiazol frente a placebo. El tratamiento se inició en las 12 primeras horas del ictus (infusión endovenosa continua durante 24 horas). Aunque no se observaron diferencias significativas en mortalidad ni evolución neurológica global, el subgrupo de pacientes con infarto cerebral total del territorio anterior (TACI) tratado con clometiazol mejoró en un 37% la evolución funcional a los 3 meses. Se ha diseñado un nuevo estudio limitado a este subgrupo diagnóstico de ictus.

Tabla 11.8. Neuroprotección en isquemia cerebral. Ensayos clínicos.

Fármacos	Mecanismo de acción	Resultado
Antagonistas de canales Ca⁺⁺		
Nimodipino	Antagonista Ca ⁺⁺ voltaje-dependientes	Eficaz < 12 h
Nicardipino	Antagonista Ca ⁺⁺ voltaje-dependientes	Ausencia ensayos vía oral. No eficacia e.v.
Flunarizina	Antagonista Ca ⁺⁺ voltaje-dependientes	Ensayo suspendido: No eficacia
Isradipino	Antagonista Ca ⁺⁺ voltaje-dependientes	Ensayo suspendido: No eficacia
Selfotel	Antagonista NMDA competitivo	Ensayo suspendido: Efectos adversos
Aptiganel	Antagonista NMDA no competitivo	Ensayo suspendido: Efectos adversos
Dizolcipina	Antagonista NMDA no competitivo	Ensayo suspendido: Efectos adversos
Dextrorfan	Antagonista NMDA no competitivo	Ensayo suspendido: Efectos adversos
Racemide	Antagonista NMDA no competitivo	Fase III planificada
Magnesio	Antagonista NMDA no competitivo y antagonista Ca ⁺⁺ voltaje dependiente	Estudio piloto (+). Ensayo en curso (Estudio IMAGES)
Moduladores de canales Ca⁺⁺		
GV150526	Antagonista del lugar de la glicina	Ensayo fase III
Eliprodil	Antagonista del lugar de la poliamina	No eficacia clínica
Inhibidores liberación presináptica glutamato		
Lubeluzol	Bloqueo canal Na ⁺ Modula sintasa ON	Resultados (+) y (-). Nuevo ensayo en curso
Fosfenitoína	Modula canal Na ⁺	Ensayo fase III
Propentofilina	Inhibe transporte de adenosina	Ensayo suspendido: Efectos adversos
Otros inhibidores de canales iónicos		
Clometiazol	Agonista GABA Modula canal Cl	No eficacia clínica global. Mejoría en ictus corticales
NBQX	Antagonista receptor AMPA	Ensayo suspendido: Efectos adversos
Bay 3702	Agonista 5-HT	Ensayo en fase II
GM-1	Antagonista no NMDA	No eficacia clínica
Antioxidantes inhibidores radicales libres		
Tirilazad	Inhibe peroxidación lipídica	Resultados (+) y (-)
Ebselen	Acción tipo glutation peroxidasa	Eficaz < 24 horas del ictus
Fármacos que actúan frente al daño tardío		
Enlimomab	Anticuerpos antiadhesión	Ensayo finalizado: No eficacia clínica, efectos adversos
Piracetam	Modulador de membranas	No eficacia clínica. Posible eficacia < 7 h. Nuevo ensayo PASS II
Citicolina	Síntesis de fosfatidilcolina Antioxidante	Beneficio en ictus con déficit moderado-grave (500 mg/día)
bFGF	Factor neurotrófico	Ensayo en fase IIa

Factores de crecimiento.

El grupo neurotrófico de los factores de crecimiento, que incluye el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), y las neurotrofinas 3 y 4/5, administrados por vía intraventricular o intracisternal, ha mostrado un marcado efecto neuroprotector sobre los efectos de la isquemia cerebral. Se ha realizado un estudio en fase I, doble ciego, aleatorizado, con dosis crecientes de bFGF (Fiblast) en 66 pacientes con infarto cerebral. El tratamiento se inició en las 12 primeras del ictus, alcanzándose dosis de 150 ug/Kg sin que se apreciaran efectos adversos significativos. Únicamente se constató una leucocitosis reversible (menos de 5 días), autolimitada y dosis-dependiente. Actualmente está en curso un ensayo clínico con bFGF por vía endovenosa.

Citicolina.

El mecanismo fundamental por el que la citicolina (citidín-difosfolina o CDP-colina) parece tener un efecto terapéutico en la isquemia cerebral es por su capacidad para incrementar la síntesis de fosfatidilcolina, un componente esencial de las membranas celulares. La citicolina también estimula la síntesis de acetilcolina, reduce la acumulación de ácidos grasos libres a nivel del tejido isquémico y tiene acción antioxidante. La citicolina parece ejercer un papel neuroprotector y con actividad neurorestauradora sobre el daño isquémico tardío.

Recientemente, en un estudio multicéntrico, aleatorizado a doble ciego, se encontró que los pacientes tratados con citicolina por vía oral (500 mg/día y 2000 mg/día) presentaron una mejoría significativa en las escalas de valoración funcional, respecto al grupo placebo. La dosis óptima fue la de 500 mg/día. Al final del seguimiento, los pacientes tratados con esta dosis tuvieron respecto al grupo placebo un incremento relativo del 57% en la probabilidad de quedar sin secuelas o con mínimos déficits.

Piracetam.

El piracetam es un fármaco nootrópico, que incrementa el FSC regional y tiene efectos neuroprotectores actuando a nivel de la membrana celular. El estudio PASS (Piracetam Acute Stroke Study), un ensayo doble ciego controlado con placebo, con un total de 927 pacientes, iniciándose el tratamiento en las 12 primeras horas del ictus (12 gr/día de piracetam endovenoso durante 3 semanas, continuándose con 4,8 gr/día durante otras 8 semanas) se observó que los pacientes con déficit moderado o grave, tratados en las primeras 7 horas, podrían tener una evolución mejor, lo que ha motivado el diseño del PASS II.

Control hipertermia.

El efecto neuroprotector que podría desempeñar la hipotermia en clínica humana no ha sido evaluado en pacientes con ictus. Sin embargo, es del mayor interés práctico el control de la hipertermia, un importante (y controlable) factor deletéreo sobre la mortalidad y morbilidad del paciente con un ictus. El valor clínico del control de la hipertermia en la fase aguda del ictus está actualmente en evaluación clínica en un estudio multicéntrico en España.

NEUROPROTECCIÓN PROFILÁCTICA

En los últimos años, y en un intento de lograr una neuroprotección lo más precoz posible, se ha planteado el término de “neuroprotección profiláctica”. Este planteamiento terapéutico tendría interés en un grupo seleccionado de pacientes con “alto riesgo” de sufrir un infarto cerebral a corto o incluso a largo plazo. La neuroprotección profiláctica a “corto plazo” estaría indicada en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía coronaria, by-pass cardiopulmonar, endarterectomía carotídea o técnicas de manipulación endovascular. La neuroprotección profiláctica “prolongada” o “a largo plazo” se podría plantear en algunos grupos de pacientes con elevado y persistente riesgo de tener un infarto cerebral. En este grupo se incluiría a los portadores de múltiples factores de riesgo, ancianos con fibrilación auricular crónica, pacientes con AIT no candidatos a tratamiento quirúrgico, etc.

BIBLIOGRAFIA

1. ARBOIX A., ÁLVAREZ-SABÍN J., SOLER L., 1998. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología* 13(supl 3): 3-10
2. BRODERICK J.P., ADAMS H.P., BARSAN W., FEINBERG W., FELDMANN E., GROTTA J., et al., 1999. Guidelines for the management of the spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30: 905-915.
3. CASTILLO J., MARTÍNEZ F., LEIRA R., PRIETO J.M., LEMA M., NOYA M., 1994. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis* 4: 56-71.
4. CASTILLO J., MARTÍNEZ-VILA E., NAVEIRO J., VÁZQUEZ C., 1996. Trombólisis y neuroprotección en isquemia cerebral. Perspectivas futuras. *Rev Clin Esp* 196: 29-36.
5. DÁVALOS A., CASTILLO J., MARTÍNEZ-VILA E., 1995. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke* 26: 2233-2237.
6. DYKEN M.L., WOLF P.A., BARNETT H.J.M., et al., 1984. Risk factors in stroke: a statement for physicians by the subcommittee on risk factors and stroke of the Stroke Council. *Stroke* 15: 1105-1111.
7. DEVUYST G., BOGOUSSLAVSKY J., 1999. Clinical trial update: neuroprotection against acute ischaemic stroke. *Curr Opin Neurology* 12: 73-79.
8. FISHER M., JONAS S., SACCO R.L., 1994. Prophylactic neuroprotection to improve stroke

- outcome. *Cerebrovasc Dis* 4(suppl 4): 20-23.
9. GINSBERG M.D., 1995. Neuroprotection in brain ischemia: an update. *The Neuroscientist* 1: 95-103, 164-175.
 10. GRUPO DE ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA. 1996. *Manejo del Paciente con Enfermedad Vascul ar Cerebral Aguda. Recomendaciones 1996*. Barcelona.
 11. KASE C.S., MOHR J.P., CAPLAN L.R., 1992. Intracerebral hemorrhage. En: BARNETT H.J.M., MOHR J.P., STEIN B.M., YATSU F.M. (Eds.): *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone, New York pp. 561-616.
 12. MARTÍ-VILALTA J.L., MARTÍ J., 1999. Hemorragia subaracnoidea. En: CASTILLO J., ALVAREZ-SABÍN J., MARTÍ-VILALTA J.L., MARTÍNEZ-VILA E., MATÍAS-GUIU J. (Eds.): *Manual de Enfermedades Vasculares Cerebrales*. Prous Science, Barcelona, pp. 219-228.
 13. MARTÍN R., 1995. Neuroprotección preventiva. *Rev Neurol* 23: 30-32.
 14. MARTÍNEZ-LAGE P., MARTÍNEZ-VILA E., 1998. Demencias vasculares. En: ALBERCA R. (Ed.): *Demencias: diagnóstico y tratamiento*. Masson. Barcelona. 243-294.
 15. MARTÍNEZ-VILA E., 1990. Terapéutica de la isquemia cerebral focal. En: MATÍAS-GUIU J., MARTÍNEZ-VILA E., MARTÍ-VILALTA J.L. (Eds.). *Isquemia Cerebral*. Editorial MCR, Barcelona pp. 231-233.
 16. MARTÍNEZ-VILA E., EGIDO J.A., CASTILLO J., 1996. Tratamiento citoprotector en la isquemia cerebral. *Neurología* 11(Suppl 3): 78-86.
 17. MARTÍNEZ-VILA E., IRIMIA P., 1997. Hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular. En: Díez J. (Ed.) *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Harcourt Brace de España, Madrid, pp. 231-244.
 18. MARTÍNEZ-VILA E., IRIMIA P., GÁLLEGO J., 1999. Situación actual de la neuroprotección en el ictus. *Rev Neurol* 29: 526-536.
 19. MARTÍNEZ-VILA E., MARTÍNEZ-LAGE P., IBÁÑEZ R., 1992. Exploraciones complementarias en la hemorragia subaracnoidea y en el hematoma cerebral. En: ARBOIX A. (Ed). *Exploraciones complementarias en patología vascular cerebral*. Gráficas Viking, Barcelona, pp. 471-494.
 20. MARTÍNEZ-VILA E., VÁZQUEZ C., 1995. Neuroprotección en isquemia cerebral. *Neurología* 10 (Suppl 2): 30-6.
 21. MARTÍNEZ-VILA E., VÁZQUEZ C., 1995. Terapéutica antitrombótica en la isquemia cerebral focal reversible. En: CASTILLO J., MARTÍNEZ-VILA E. (Eds.): *Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular*. Prous Editores, Barcelona. pp. 429-461.
 22. MATÍAS-GUIU J., MARTÍNEZ-VILA E., 1988. *Isquemia cerebral y neuroprotección*. Barcelona: Sintex Latino.
 23. MAYBERG M.R., BATJER H.H., DACEY R., et al., 1994. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 25: 2315-2328.
 24. MELDRUM B.S., 1995. Cytoprotective therapies in stroke. *Curr Opin Neurol* 8: 15-23.
 25. MOHR J.P., 1992. Lacunes. En BARNETT H.J.M., MOHR J.P., STEIN B.M., YATSU F.M. (Eds.): *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone, New York. pp. 539-561.
 26. THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDER AND STROKE, RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1587.
 27. NAVARRO R., SÁNCHEZ J.M., 1995. Demencia vascular. En CASTILLO J., ÁLVAREZ SABÍN J., MARTÍ-VILALTA J.L., MARTÍNEZ-VILA E., MATÍAS-GUIU J., (Eds.): *Manual de enfermedades vasculares cerebrales*. Prous, Barcelona, pp. 119 -127.
 28. ONAL M.Z., FISHER M., 1997. Acute ischemic stroke therapy. A clinical overview. *Eur*

- Neurol* 38: 141-154.
29. PULSINELLI W.A., 1995. The therapeutic window in ischemic brain injury. *Curr Op Neurol* 8: 3-5.
 30. WAHLGREN N.G., 1995. Cytoprotective therapy for acute ischemic stroke. En: FISHER M (Ed). *Stroke Therapy*. Butterworth-Heinemann, Boston. pp. 315-350.
 31. WARLOW C.P., DENNIS M.S., VAN GIJN J., HANKEY G.J., SANDERCOCK P.A.G., BAMFORD J.M., WARDLAW J., 1996. *Stroke. A practical guide to management*. Blackwell Science, Edinburgh. pp. 287-321, 430-437.
 32. WOLF P.A., COBB J.L., D'AGOSTINO R.B., 1992. Epidemiology of stroke. En BARNETT H.J.M., MOHR J.P., STEIN B.M., YATSU F.M. (Eds.): *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone, New York. pp. 3-27.

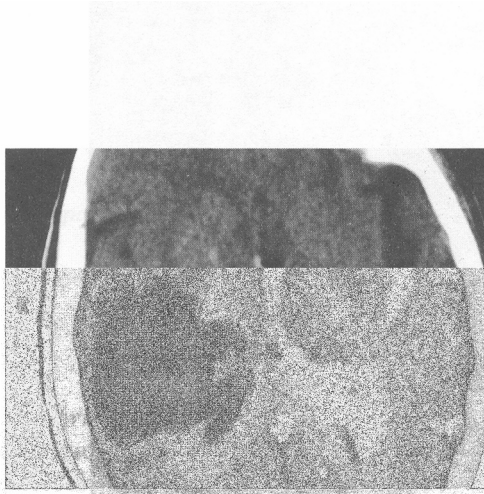


Figura 1

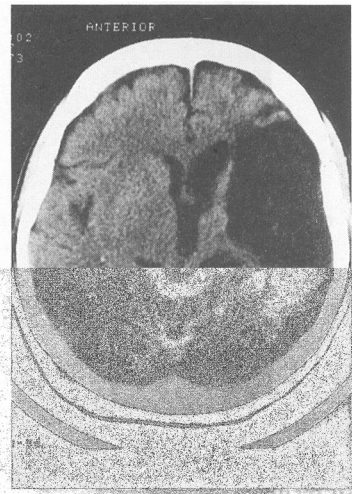


Figura 2

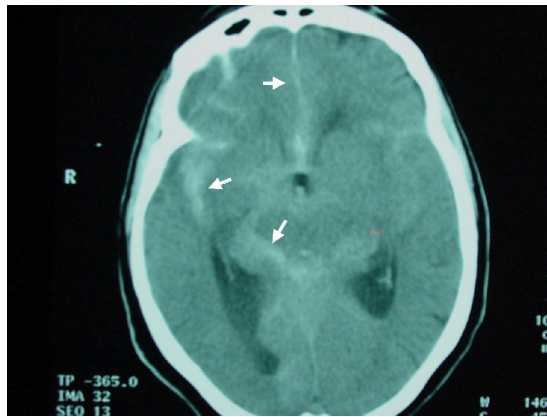


Figura 3

Figura 11.1: TC cerebral. Amplio infarto en territorio silviano izquierdo de naturaleza aterotrombótica. **Figura 11.2:** TC cerebral. Hemorragia intraparenquimatosa de origen hipertensivo en una mujer de 70 años con HTA sistólica de larga evolución. **Figura 11.3:** TC cerebral. Hemorragia subaracnoidea. Presencia de sangre en la cisura interhemisférica, silviana y peritroncular.



Figura 4



Figura 5

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

F. Zaragoza y Y. del Barrio

Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares

INTRODUCCIÓN

El término osteoporosis define una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea por unidad de volumen y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. Estos dos factores inducen un aumento de la fragilidad del hueso, lo que predispone a un mayor riesgo de que se produzcan fracturas, de una forma espontánea o como consecuencia de traumatismos mínimos.

Precisar conceptualmente esta enfermedad no es fácil, dada la complejidad y diversidad de los factores que la rodean. De ahí, los numerosos intentos realizados con este fin, aplicando criterios dispares. Sin embargo, se pueden entresacar dos elementos comunes a todas las definiciones, que caracterizan la enfermedad: la presencia de una masa ósea anormalmente baja por unidad de volumen y el incremento del riesgo de fracturas derivado de la fragilidad ósea.

La disminución de la masa ósea es consecuencia de un desequilibrio entre los procesos que influyen en la adquisición y mantenimiento de la masa del esqueleto y no va siempre acompañada de una reducción significativa del cociente entre la fase mineral y la orgánica, ni de anomalías del mineral óseo o de la matriz orgánica.

Aunque las causas que dan lugar a la aparición de osteoporosis son variadas, la asociada con la menopausia y el descenso estrogénico que ésta conlleva es la más común. Atendiendo a su etiología, la osteoporosis puede clasificarse en:

1. Osteoporosis primaria: aquella que no puede ser atribuida a ninguna otra enfermedad. En este grupo se incluyen fundamentalmente dos tipos de desórdenes de la mineralización ósea:

h) *Osteoporosis postmenopáusica* o también llamada de tipo I, que tiene su origen en el déficit estrogénico que se produce en esta etapa de la vida de la mujer. En ella tiene lugar un predominio de la resorción

sobre la formación ósea, lo que da lugar a una pérdida desproporcionada de hueso trabecular que se asocia principalmente a un aumento de la incidencia de fracturas vertebrales y de la porción distal del antebrazo.

- i) La *osteoporosis* denominada *senil* o de tipo II, característica de sujetos de ambos sexos mayores de 70 años, que está ocasionada en la mayor parte de los casos por un déficit de vitamina D. Se caracteriza fisiopatológicamente por un déficit en la formación ósea, que conduce a una pérdida de hueso trabecular y cortical, asociado fundamentalmente a fracturas de cuello femoral, extremidad proximal del húmero, de la tibia y de la pelvis.

2. Osteoporosis Secundaria: cuando la pérdida de masa ósea tiene su origen en una alteración clínica concreta.

La osteoporosis es una de las enfermedades más comunes, que afecta por lo general a personas de edad avanzada, hecho que se asocia a una alta morbilidad y mortalidad. Si además consideramos que la incidencia de esta enfermedad se verá incrementada conforme aumente la esperanza de vida, deduciremos la importante repercusión que esto puede suponer, no sólo desde el punto de vista sanitario sino también económico.

Mediante diversos estudios epidemiológicos realizados en España se ha determinado una incidencia para esta enfermedad del orden del 29% en mujeres y del 19% en hombres por encima de los 45 años, pudiendo considerarse que la cifra media de prevalencia sobre la población general está en torno al 30%. Las fracturas del tercio superior del fémur ("cadera") son las más graves y las más gravosas, no sólo por ser las que se asocian a un mayor índice de mortalidad (15 al 50%), sino por el gasto sanitario que ocasionan.

Aunque es difícil de evaluar, atendiendo a las estadísticas anteriores es fácil deducir que el gasto anual derivado del tratamiento de las complicaciones de la osteoporosis junto al de la propia enfermedad, arroja cifras enormemente elevadas.

BASES FISIOPATOLÓGICAS

CARACTERÍSTICAS DEL HUESO

El hueso está formado por una matriz orgánica sobre la que se depositan sales de calcio, que contribuyen a su fortalecimiento. El porcentaje de ambos elementos es variable; así, en un hueso compacto, la matriz constituye el 30% del peso total, pudiendo elevarse considerablemente esta cifra en el hueso neoformado.

La matriz orgánica del hueso se compone en un alto porcentaje (50-95%) de fibras de colágeno, elementos que le confieren resistencia a la tensión. El resto se halla ocupado por un medio gelatinoso homogéneo, denominado comúnmente *sustancia fundamental*, compuesta por líquido extracelular y proteoglicanos (ácido hialurónico y condroitín-sulfato), que ayudan a controlar el depósito de sales de calcio.

Las sales óseas fundamentales corresponden a los cristales de calcio y fosfato, siendo los principales los de hidroxiapatita que presentan forma de bandeja larga y plana. También se encuentran presentes diferentes iones como magnesio, potasio, sodio o carbonato, que no forman cristales definidos, sino que se conjugan con los de hidroxiapatita, capacidad que presentan también muchos otros iones ajenos al hueso.

Cada fibra de colágeno se compone de segmentos que se repiten de forma periódica a lo largo de la misma. Estas fibras se superponen entre sí adoptando una disposición semejante a la que forman los ladrillos de una pared. Los cristales de hidroxiapatita reposan sobre cada uno de los segmentos de las citadas fibras, estableciendo uniones íntimas con ellos, lo que evita el cizallamiento del hueso, y favorece su resistencia.

Desde el punto de vista histológico, la osteoporosis se caracteriza por una disminución del grosor cortical y del número y tamaño de las trabéculas del hueso esponjoso. La conexión entre las trabéculas se reduce y éstas presentan perforaciones que las hacen susceptibles a la fractura.

REMODELADO ÓSEO

El crecimiento y desarrollo del hueso se realiza mediante un proceso de remodelado. Una vez que se deposita hueso nuevo, éste se somete a un proceso cíclico de desintegración y renovación (remodelado), que dura unos seis meses y continúa durante toda la vida. Este proceso se lleva a cabo a través de las unidades de remodelamiento óseo individuales e independientes, que existen a lo largo del esqueleto.

El proceso de remodelado que tiene lugar en el hueso comprende, junto al depósito o formación del mismo inducido por los osteoblastos, la reabsorción o desintegración que llevan a cabo los osteoclastos. La reabsorción precede a la formación de hueso y es un proceso más intenso pero más breve que el de síntesis, motivo por el que existen más lugares de formación activa que de reabsorción.

El remodelado óseo comienza con la actuación de los osteoclastos. Estas células fagocitarias, grandes, multinucleadas, emiten proyecciones hacia el hueso análogas a las microvellosidades, secretando enzimas proteolíticas que digieren o disuelven la matriz orgánica del hueso, así como varios ácidos entre los que destacan el cítrico o el láctico, que actúan disolviendo las sales

óseas. Además, las células osteoclásticas ingieren por fagocitosis diminutas partículas de matriz ósea y de cristales, terminando igualmente por disolverlas. Posteriormente estos productos son liberados a la sangre.

Los osteoclastos se encuentran concentrados formando pequeñas masas encargadas de llevar a cabo el proceso de reabsorción durante unas tres semanas, originando lagunas en la superficie del hueso esponjoso, o cavidades en los huesos corticales (el esponjoso es más activo metabólicamente que el cortical, debido probablemente a su mayor área superficial y mayor índice de recambio). Una vez formadas estas lagunas o cavidades, los osteoclastos son reemplazados por osteoblastos.

Los osteoblastos, cuando se encuentran activos, presentan forma cúbica y se disponen en la superficie externa de los huesos y en las cavidades óseas, lugares en los que se va depositando durante varios meses la matriz ósea en forma de capas concéntricas (lamelas), rellenando de este modo los espacios abiertos por los osteoclastos. Una vez formado el hueso, parte de estos osteoblastos quedan enterrados dentro del mismo, transformándose en osteocitos.

En condiciones normales, en cada ciclo de remodelamiento se mantiene un equilibrio entre ambos procesos, de modo que la masa ósea neta resultante permanece constante. Sin embargo, lo normal es que cada ciclo genere pequeños déficits óseos, reflejo de la ineficacia de la dinámica de este proceso, los cuales se van acumulando a lo largo de la vida, y dan lugar al fenómeno de pérdida de hueso vinculado a la edad.

La pérdida ósea se produce cuando existe un incremento absoluto o relativo de la reabsorción frente a la formación. Esto puede ser consecuencia de un aumento de la resorción debido a que los osteoclastos excavan cavidades muy profundas que los osteoblastos no son capaces de restaurar (recambio óseo alto), o bien, a un déficit en la formación, pues los osteoblastos no son capaces de rellenar cavidades de resorción normales (recambio óseo bajo).

En la osteoporosis secundaria a otras enfermedades o en la que se produce como consecuencia de la administración de fármacos o tóxicos, la pérdida ósea suele deberse a ambas causas. En el período inmediato a la postmenopausia, la actividad osteoclástica es mayor que la actividad de formación ósea. Esto produce un mayor daño estructural que el asociado a una capacidad osteoblástica reducida, proceso asociado a la pérdida de hueso relacionada con la edad. Una actividad osteoclástica excesiva puede conducir a la perforación y pérdida total de la trabécula en el hueso esponjoso y a la supresión de la subsecuente fase de formación.

MASA ÓSEA. DETERMINACIONES

La cantidad de masa ósea es uno de los principales determinantes del riesgo de aparición de fracturas osteoporóticas. La masa ósea existente a cualquier edad es el resultado de dos variables: la cantidad de hueso acumulada durante el crecimiento y la posterior proporción de hueso perdido.

A lo largo de la vida del ser humano se pueden diferenciar una serie de etapas en el desarrollo de la masa ósea:

- En las primeras décadas, el hueso crece de forma longitudinal y radial hasta alcanzar un valor máximo. La densidad ósea aumenta durante todo este periodo, incrementándose incluso después de haber cesado el crecimiento en altura. De esta forma alcanza el máximo entre los 25-30 años para los huesos de composición trabecular y algo después (35-40 años) para los huesos de composición predominantemente cortical, calculándose en un 90% el acúmulo de masa ósea alcanzado hasta la edad de 20 años y el 10% restante entre los 20 y 35 años.
- Una vez cesado el crecimiento, se inicia un período de consolidación, en el que se reduce la porosidad cortical. Estos años se caracterizan por el equilibrio entre la síntesis y reabsorción óseas, que dan como resultado una masa esquelética prácticamente constante.
- A partir de una cierta edad comienza a producirse una pérdida gradual de masa ósea. Así, alrededor de los 40 ó 50 años, se observa cómo en ambos sexos, se reduce de forma lenta (0,3-0,5% al año) el hueso cortical (diáfisis de los huesos largos), y continúa la pérdida de hueso esponjoso comenzada unos años antes (situado en las vértebras, pelvis, huesos planos). El patrón de pérdida ósea no es uniforme y afecta de forma general a la columna vertebral y la cadera, en ambos sexos, y al hueso trabecular de la columna y a la porción distal del radio, en la mujer.
- En las mujeres, con la menopausia se inicia una etapa que se prolonga durante al menos 5 ó 10 años, caracterizada por una deficiencia estrogénica, que es origen de numerosas alteraciones; entre ellas, la pérdida acelerada de masa ósea.

El valor máximo de masa ósea alcanzado por cada individuo a lo largo de su vida representa el pico de masa ósea, que está en gran medida determinado genéticamente. Este valor pico va a tener una función predominante en la predicción de los niveles de masa ósea para el resto de la vida.

En esta línea, la definición más difundida de osteoporosis en la actualidad es la realizada por la OMS en 1994, basada en el valor de la densidad de la masa ósea (DMO). En ella, los valores de DMO se correlacionan con los valores normales de una persona sana, del mismo sexo y de edad comprendida entre 20 y 40 años (edad en la que se alcanza el valor pico de masa

ósea) (T-score). La diferencia entre la media del paciente y la norma se expresa en forma de desviación estándar (DE). Según esto se establecen los siguientes grupos:

- *Normal*: cuando el valor de la DMO no difiere en más de 1 DE del valor promedio establecido.
- *Masa ósea baja* (u osteopenia): el valor de la DMO se sitúa entre 1 DE-2,5 DE por debajo del valor medio establecido para un adulto joven.
- *Osteoporosis*: el valor de DMO es inferior en más de 2,5 DE a la T-score.
- *Osteoporosis severa o ya establecida*: cuando además de la diferencia fijada para la osteoporosis, existen una o más fracturas por fragilidad.

MEDIOS DE DIAGNÓSTICO

Algunas enfermedades (mieloma múltiple, osteomalacia, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, etc.) pueden dar lugar a signos radiológicos comunes a los mostrados en la osteoporosis. Para llevar a cabo el diagnóstico diferencial se realiza el análisis de los parámetros bioquímicos representativos de cada patología, siendo necesario muchas veces confirmar este diagnóstico mediante la realización de una biopsia ósea.

En la osteoporosis primaria los parámetros analíticos son normales, pudiendo encontrarse cifras de fosfatasa alcalina discretamente elevadas hasta 2 ó 3 meses tras una fractura. En el 20% de las osteoporosis postmenopáusicas se puede encontrar hipercalcemia.

La radiología resulta poco sensible y específica como método de diagnóstico, pues solamente permite observar la existencia de rarefacción ósea, y además, no se observan estas alteraciones radiológicas hasta que las pérdidas de masa ósea no alcanzan porcentajes superiores a un 30%.

Por ello, la determinación de la DMO se realiza fundamentalmente mediante técnicas de densitometría ósea, basadas en el cálculo de la atenuación de intensidad que experimenta un haz de radiación procedente de una fuente emisora, al atravesar una estructura ósea.

Algunos autores abogan por la realización de medidas sistemáticas de la población basadas en la detección de la masa ósea, como tratamiento preventivo de la osteoporosis, lo que no parece justificado desde el punto de vista sanitario ni económico. Hay que tener en cuenta que no existen estudios aleatorizados que hayan evaluado la eficacia del uso de la densitometría ósea como *screening* de la población. Por otro lado, las medidas seriadas de la DMO requieren un intervalo mínimo de 1 ó 1,5 años para detectar una pérdida ósea de un 2 a un 3%.

Por tanto la utilización de esta técnica deberá estar basada en la profilaxis de un riesgo individual y sólo deberá emplearse cuando el resultado vaya encaminado a tomar alguna decisión terapéutica.

Las principales situaciones en las que la determinación de la masa ósea puede estar indicada son:

- Hombres o mujeres con uno o más factores adicionales de riesgo de sufrir una osteoporosis (incluyendo mujeres con menopausia precoz, y especialmente aquellas que han sufrido ovariectomía).
- Hombres o mujeres que han recibido tratamiento con corticosteroides de forma prolongada o mujeres que han recibido tratamiento hormonal sustitutivo durante períodos largos de tiempo.
- Hombres o mujeres con paratiroidismo primario.
- Aquellos pacientes que reflejen en la radiografía anomalías sospechosas de osteoporosis.
- Mujeres postmenopáusicas que debuten con una fractura, (para confirmar el diagnóstico y evaluar la severidad de la alteración).
- Mayores de 65 años, aunque no presenten otros factores de riesgo adicionales.

PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

El tratamiento de la osteoporosis puede orientarse a: (a) retrasar la resorción, comenzando antes de que la destrucción de la estructura ósea sea irreversible, o (b) promover la remineralización. Aunque el primero sería, por su carácter preventivo, mucho más aconsejable y efectivo que el segundo, su consecución no es fácil pues se ve limitada por una serie de dificultades.

Se trata de terapias que, para que resulten realmente efectivas, deben comenzarse en etapas muy tempranas de la enfermedad, antes de que se produzca una pérdida excesiva de masa ósea, y administrarse de forma continuada durante períodos de tiempo prolongados. Esto supone por ejemplo, en el caso de la terapia estrogénica, comenzar el tratamiento a los 50 ó 55 años de edad para prevenir un cuadro que suele evidenciarse 15 ó 20 años más tarde.

Por otro lado, hay que considerar el escaso conocimiento que se tiene de la relación beneficio/riesgo de los tratamientos. Esto se deriva de la dificultad de correlacionar la disminución de masa ósea y el riesgo de fractura. Para describir un tratamiento como eficaz, no basta con demostrar diferencias significativas en la densidad ósea sino que éstas deben darse también

en la incidencia de fracturas, lo que requiere ensayos muy largos y con muchos pacientes.

FACTORES DE RIESGO

El aumento de las expectativas de vida y el consecuente incremento de la prevalencia de la osteoporosis, convierten en objetivo prioritario establecer las estrategias preventivas adecuadas. Dentro de estas estrategias hay que incluir en un lugar preferente, la actuación sobre los llamados *factores de riesgo* que pueden afectar al normal desarrollo de la masa ósea, acelerar su pérdida o favorecer la aparición de fracturas.

FACTORES GENÉTICOS

Sexo.

La osteoporosis es una enfermedad eminentemente ligada a la mujer, lo que se debe entre otras causas a que su masa ósea está menos desarrollada, a la pérdida de masa ósea acelerada que acontece en la menopausia y a su mayor longevidad.

Diferencias raciales.

En general los individuos de raza blanca presentan mayor incidencia de osteoporosis y de fracturas, principalmente de cadera, que los de raza negra. Esto parece estar asociado a una mayor presencia de contenido mineral óseo en los individuos de raza negra, a pesar de que en ellos, la formación de hueso es menor.

En estudios realizados con gemelos univitelinos, se ha observado cómo el desarrollo de la masa ósea se ve condicionado por factores genéticos. Algunos autores sugieren que la presencia de un polimorfismo específico en el receptor de la vitamina D se correlaciona con la densidad mineral, y probablemente otros loci genéticos influyan en la densidad y resistencia óseas.

EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico, practicado de forma regular en todas las edades, estimula los osteoblastos, aumentando por consiguiente la masa ósea. Se ha observado cómo los pacientes osteoporóticos muestran por lo general una masa muscular y peso corporal bajos, de lo que se podrían deducir los efectos beneficiosos que ejerce el ejercicio sobre el mantenimiento de la masa ósea.

Así, se ha observado cómo, por ejemplo, los pacientes encamados o los astronautas en situación de microgravedad experimentan una pérdida mayor de masa ósea (sobre un 1% al mes). La vida sedentaria reduce las fuerzas

mecánicas que se ejercen sobre el esqueleto, aumentando la tendencia a una mayor pérdida de hueso.

Estudios realizados sobre mujeres postmenopáusicas recientes y ancianas han evidenciado cómo los programas de ejercicio regular producen un aumento de la masa ósea, disminuyendo el riesgo de fractura de cadera hasta un 50%. Por otra parte, parece que la reducción del ejercicio es la principal causa del incremento de los índices de este tipo de fracturas, en mayores de 30 años. Además, en las personas mayores, la práctica regular de ejercicio mejora la fuerza muscular, la estabilidad y el equilibrio, lo que favorece la reducción de caídas y el riesgo de fracturas asociadas a éstas.

HÁBITOS NOCIVOS

El consumo de tabaco puede afectar directamente al remodelado óseo o ejercer efectos secundarios sobre la función ovárica. También se ha relacionado el consumo de tabaco con un aumento del riesgo de fractura osteoporótica, por el deterioro de la función neuromuscular. Asimismo, el consumo excesivo de alcohol puede disminuir la síntesis ósea, parece que por un efecto tóxico sobre el hueso, representando otro factor de riesgo de osteoporosis.

FACTORES DIETÉTICOS

La ingestión de calcio en la dieta durante las primeras décadas de vida determina en gran medida el valor de la masa ósea pico alcanzada, teniendo también en los años posteriores cierta influencia sobre la masa ósea y el riesgo de fractura. Por este motivo, se han establecido unos requerimientos de calcio, en función de la edad y el sexo. Con frecuencia se recomienda asociar su ingestión a la de vitamina D, ya que dicho compuesto favorece su absorción.

Se recomienda mantener una nutrición adecuada y equilibrada a cada edad, evitando la ingestión excesiva de ácido, así como las dietas vegetarianas o hiperproteicas (más de 1,5 g proteínas por kg de peso) dada la capacidad que estas tienen para promover los procesos de disolución de hueso, al potenciar la función de los osteoclastos.

En estudios realizados sobre niñas de 8 a 13 años se ha relacionado la ingesta de altas cantidades de sal con la disminución del pico de la masa ósea, así como con un aumento del riesgo de pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas.

MEDICACIÓN

Los tratamientos prolongados con glucocorticoides (7,5 mg/día de prednisona durante más de 6 meses), originan una pérdida de masa ósea del 4-10% al año, que parece estar relacionada con la dosis y duración del tratamiento.

Otra serie de fármacos se asocia también con la aparición de osteoporosis, destacando algunos antiepilépticos y anticoagulantes. Así, por ejemplo, en estudios realizados *in vitro*, la heparina ha mostrado capacidad de potenciar la reabsorción ósea.

ENFERMEDADES

Como ya se ha mencionado, la osteoporosis puede ser originada por gran variedad de enfermedades: *enfermedades endocrinas* (hiperparatiroidismo primario, tirotoxicosis, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison); *enfermedades hematológicas* (mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, linfomas, leucemias, anemia perniciosa); *enfermedades reumáticas* (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante); *enfermedades gastrointestinales* (síndromes de malabsorción, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, etc.) Aunque no está del todo esclarecido, también parece evidente que existe una relación entre *hipertensión* y determinadas alteraciones del metabolismo del calcio. De este modo, en pacientes hipertensos se observa hipocalcemia e hipercalciuria, así como activación de la secreción de PTH y del movimiento de calcio óseo.

PRODUCCIÓN DE CITOCINAS

Parece que determinadas citocinas se encuentran implicadas en los procesos de osteoporosis. Así se ha observado cómo la producción local de determinadas citocinas favorece los efectos derivados del déficit de estrógenos, aumentando la reabsorción ósea mediada por osteoclastos. Asimismo, se ha demostrado que los monocitos de la sangre periférica de los pacientes osteoporóticos segregan mayor cantidad de interleucina 1 (IL-1) y que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) estimula la producción de IL-6 por los osteoblastos, siendo esta interleucina importante en el reclutamiento de osteoclastos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS

Los principales grupos de fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis forman conjuntos bastante heterogéneos entre sí. Hasta hace poco tiempo se utilizaban los siguientes: bifosfonatos, calcitonina, calcio y derivados, y fluoruro sódico.

No obstante, en los últimos años, el interés se ha centrado en la prevención de la osteoporosis en la mujer menopáusica, cobrando fuerza la introducción de la denominada terapia hormonal sustitutiva (THS), al haberse demostrado la correlación existente entre déficit de estrógenos y aparición de osteoporosis. Por esta razón se administran estrógenos de forma variada, en función de una serie de circunstancias que pueden darse en la mujer.

A ello se añade que recientemente se han introducido en terapéutica los fármacos denominados *moduladores selectivos del receptor estrogénico* (SERM) cuya cabeza de serie es el raloxifeno.

Ante la importancia que revisten estos hechos, comenzamos el desarrollo descriptivo por estos dos últimos grupos, dejando bien claro que el resto de los fármacos antes citados constituyen alternativas válidas para cualquier situación de osteoporosis que se produzca en la mujer (tabla 12.1) o el varón.

Tabla 12.1. Características de los fármacos utilizados en menopausia como antiosteoporóticos.

Características	Estrógenos	SERM	Calcitonina	Bifosfonatos
Aumento de la DMO	+	+	+	++
Efectos positivos sobre lípidos sanguíneos	++	+	-	-
Mejoría de síntomas vasomotores	+	-	-	-
Actividad analgésica	-	-	+	-
Estimulación endometrial	+	-	-	-
Riesgo de cáncer de mama	+	+/-	-	-

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La pérdida ósea acelerada que puede ocurrir durante la postmenopausia o la aparición de osteoporosis prematura en mujeres ovariectomizadas sugiere el importante papel que desempeñan los estrógenos en la osteoporosis menopáusica.

En general, los estrógenos son los fármacos de elección para prevenir la pérdida ósea en la postmenopausia. La terapia de reemplazamiento estrogénico o THS es el más experimentado de los tratamientos de la osteoporosis y el que ha dado mayores pruebas de eficacia en mujeres menopáusicas.

Su modo de actuación no se conoce en profundidad, si bien la observación de la existencia de receptores para estrógenos en los osteoblastos parece indicar que el retraso de la desmineralización se lleva a cabo a través de una acción directa sobre el hueso.

Se ha observado un efecto positivo sobre el balance de calcio a corto plazo, y sobre la densidad ósea a más largo plazo, con incrementos de un 3 a un 10% en pacientes tratados durante dos años. Esto se traduce en una disminución de un 50-80% en la incidencia de fracturas vertebrales y de un 25%, en las de cadera y muñeca, en tratamientos de más de cinco años de duración. En este sentido, los mejores resultados se han obtenido en la prevención de fracturas vertebrales.

En estudios realizados para determinar los efectos del tratamiento a largo plazo (10 ó más años), se observa una reducción de la tasa global de fracturas del orden de un 70-75%. Esto se ha determinado tanto para la prevención primaria como secundaria (osteoporosis ya establecida con o sin antecedentes de fractura).

Hay que tener en cuenta que, para que estos tratamientos sean realmente efectivos deben de aplicarse durante periodos prolongados de tiempo, llevándolos a cabo de forma continuada, ya que, cuando se interrumpen, la pérdida ósea vuelve a ser comparable a las de las mujeres no tratadas. Aunque en un principio se recomendaban efectuar tratamientos de cinco años, en la actualidad, dada la escasez de riesgos, esta cifra se amplía a 10 años.

Tradicionalmente se recomendaba comenzar el tratamiento en las primeras etapas de la postmenopausia, debido a que en estos primeros años la pérdida de masa ósea se produce de forma acelerada. Sin embargo, también parece que el tratamiento se muestra eficaz en casos de osteoporosis ya establecida y con fractura previa.

La cuestión más importante se centra en el tipo de hormona a administrar, bien sean estrógenos solos o estrógenos asociados a progestágenos.

En mujeres histerectomizadas se deben utilizar estrógenos únicamente, pero en el resto de los casos, si se administran estrógenos solos, cabe el riesgo bastante probable de inducir una hiperplasia del endometrio, con la degeneración correspondiente.

Por este motivo, se ofrecen distintas posibilidades para asociar estrógenos y progestágenos, aceptando que lo más probable es que aparezca un sangrado periódico.

No obstante, se están introduciendo preparados con una dosis de progestágeno que, cumpliendo su misión, no supera el umbral proliferativo del endometrio, por lo que no suelen ocasionar sangrado.

Los **estrógenos** más utilizados son el 17-beta-estradiol y los estrógenos equinos conjugados. Aunque el primero presenta mejor biodisponibilidad, los segundos están mejor estudiados y, si bien son menos potentes, las diferencias se corrigen por ajuste de dosis.

Se pueden administrar por vía oral, dérmica o parenteral (subcutánea en implantes o intramuscular). A través de la piel se aplican, bien en forma de parches transdérmicos o de gel hidroalcohólico que se absorbe bien y es cómodo de utilizar.

Los **progestágenos** que con más frecuencia se asocian a los anteriores son: progesterona micronizada, acetato de medroxiprogesterona, dihidrogesterona y medrogestona.

También se asocian a los estrógenos, derivados de la testosterona que poseen un cierto efecto estrogénico, como noretisterona y levonogestrel. Un derivado de la testosterona, la tibolona, se administra como fármaco único en THS por vía oral una vez al día; está indicado en pacientes con miomas o con antecedentes de endometriosis.

En general, cabe señalar que con la THS conviene controlar la presión arterial y realizar controles sistemáticos de funcionalidad hepática.

FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos son un grupo de compuestos de origen natural, que, como suele ocurrir con frecuencia, fueron introducidos en terapéutica a raíz de su uso empírico en medicina popular. Mediante una serie de estudios epidemiológicos se observó la baja incidencia de efectos asociados al climaterio que se presentaban en las mujeres japonesas, lo que se atribuyó a un alto consumo de soja, alimento rico en isoflavonas.

Estos mismos efectos se observaron en los animales que consumían *Trifolium repens* y *Medicago sativa*, dos plantas forrajeras ricas en cumestrol, derivado cumarínico con actividad estrogénica.

Hasta ahora en España sólo se emplea un concentrado de soja como complemento nutritivo, si bien, en otros países se ha introducido como medicamento la ipriflavona (isopropil-isoflavona), como antiosteoporótico.

Hay que señalar, en relación con estos compuestos, la necesidad de llevar a cabo estudios a largo plazo para poder valorar las posibilidades reales de los fitoestrógenos en el tratamiento de las alteraciones asociadas a la menopausia.

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO

Las investigaciones desarrolladas con compuestos de actividad antiestrogénica con el fin de sintetizar derivados que contrarrestasen los efectos adversos de los estrógenos dieron pie a la introducción de un nuevo grupo de compuestos denominados moduladores selectivos del receptor estrogénico o SERM.

Estos compuesto se denominan así por su capacidad de activar los receptores estrogénicos y producir efectos agonistas o antagonistas, dependiendo del tejido en el que estén situados estos receptores.

Parece que en el mecanismo de acción de estos compuestos se encuentran también implicados otros receptores distintos a los estrogénicos, denominados en un principio “lugares de fijación de antiestrógenos”, que varían en función del tipo de células y por los que los SERM tienen diferente afinidad. Esto, a la vez que denota una mayor complejidad, podría dar explicación a la selectividad por los diferentes tejidos.

Se trata de fármacos, como se ha dicho, caracterizados por presentar un agonismo total o parcial sobre el tejido deseado (por ejemplo, hueso) y un antagonismo (o mínimo agonismo) sobre otros tejidos como los reproductores, por lo que podríamos situarlos en un lugar intermedio entre los estrógenos y los antiestrógenos puros.

El **tamoxifeno**, derivado benzotiofénico, dio origen a una serie de compuestos entre los que se encontraba el **raloxifeno**, diseñados en principio como posibles agentes antitumorales (figura 12.1). Pero la falta de ventajas sobre el tamoxifeno evidenciadas en los diferentes ensayos clínicos reorientó su estudio hacia otro tipo de patologías como son las relacionadas con la menopausia.

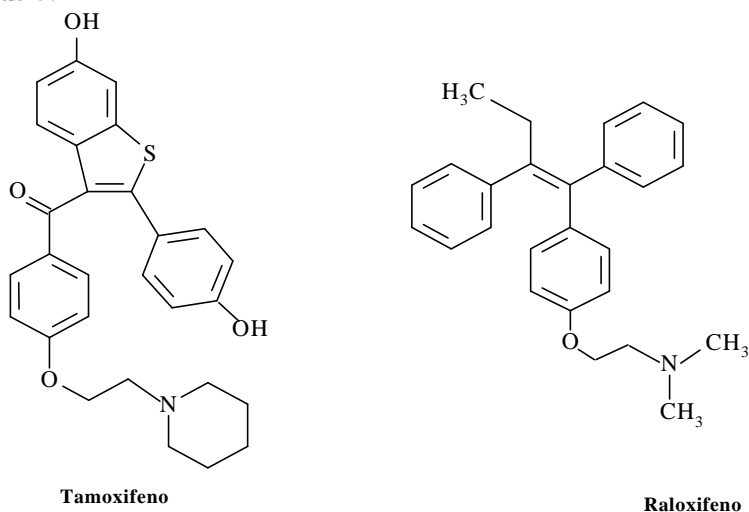


Figura 12.1. Estructura molecular del tamoxifeno y el raloxifeno.

Ambos presentan acciones agonistas estrogénicas sobre hueso y antagonistas sobre tejido mamario, diferenciándose en la carencia de efectos proli-

ferativos del raloxifeno sobre el tejido endometrial. Como consecuencia de esto, el espesor del endometrio no se modifica, no se produce sangrado uterino y se evita la necesidad de utilizar un tratamiento concomitante con progestágenos.

Su actuación agonista sobre el hueso se traduce en un retraso de la desmineralización del mismo, al reducir la resorción y el ciclo metabólico óseo. Por estas acciones, el raloxifeno va dirigido a la prevención a largo plazo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

En los diversos estudios realizados administrando raloxifeno durante un tiempo prolongado (2 y 3 años), se observaron incrementos de la densidad ósea corporal total (en torno al 2%), así como una reducción del orden de un 30 a un 50% en la incidencia de fracturas vertebrales, sin que produjese efectos significativos sobre las fracturas no vertebrales. Igualmente produce modificaciones de los marcadores biológicos óseos, similares a las obtenidas con estrógenos, con reducción de los niveles de fosfatasa alcalina, osteocalcina y de calcio urinario (este último hasta un 50-70%).

Sobre los lípidos sanguíneos produce los mismos efectos favorables que los estrógenos, con excepción de las HDL, lo que disminuye el riesgo cardiovascular. Los niveles de colesterol sérico y la fracción lipídica LDL disminuyen de forma significativa, mientras que las HDL descienden muy ligeramente, permaneciendo constantes los niveles de triglicéridos.

Por último, un aspecto importante es la reducción observada en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres osteoporóticas tratadas con raloxifeno.

A diferencia de los estrógenos, el raloxifeno no reduce los síntomas vasomotores ligados a la menopausia, e incluso, su administración induce, aunque de forma ocasional, un aumento discreto de los sofocos. Otros efectos adversos observados son calambres en las extremidades inferiores, trombosis venosa profunda (con incidencia comparable a TSH), aumento de peso, edema periférico y sinusitis, todos ellos con una incidencia más bien baja.

Debe evitarse la administración conjunta con resinas de intercambio iónico, ya que reducen la absorción oral y el ciclo enterohepático del raloxifeno.

CALCITONINA

La calcitonina es una hormona polipeptídica constituida por 32 aminoácidos y sintetizada por las células C del tiroides. Aunque estos aminoácidos son comunes a todas las especies animales, su secuencia varía de unas a otras.

La calcitonina interviene en la regulación natural del metabolismo óseo del calcio y su efecto principal es la inhibición de la actividad resortiva de los osteoclastos. El hecho de que alivie el dolor de origen óseo es una ventaja añadida para cierto tipo de pacientes.

En la actualidad se encuentran comercializadas tres calcitoninas diferentes: humana, de salmón y un derivado de la calcitonina de anguila denominado *elcatonina*, que puede considerarse equivalente a la de salmón.

La más empleada es la calcitonina de salmón por su mayor potencia y duración de acción. Sin embargo, su eficacia se puede ver limitada por la posible aparición de anticuerpos tras su uso repetido.

Hoy día, se dispone de formulaciones de calcitonina destinadas a la administración intranasal, lo que ha facilitado llevar a cabo su administración de forma continuada, y la consecución de resultados más positivos que los obtenidos cuando únicamente era posible su administración por vía intramuscular (i.m.)

Cuando se administraba por vía i.m., las reacciones adversas más frecuentes eran las digestivas (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas), y vasculares (enrojecimiento de cara y manos), lo que se ha minimizado con la administración nasal.

Las dosis recomendadas para la calcitonina de salmón son de 200 UI/día para la vía nasal y de 100 UI diarias o alternas para la vía i.m. o subcutánea (s.c.) Para la calcitonina humana se utilizan dosis de 40-80 UI/día por vía nasal y 40 UI/día por vía parenteral. Se recomienda igualmente la administración conjunta de un suplemento de calcio para evitar la aparición de hiperparatiroidismo secundario.

CALCIO

Es el tratamiento más empleado en la osteoporosis asociada a la edad. Retrasa la desmineralización, probablemente debido a la inhibición de la PTH inducida por el aumento de la calcemia.

En estos últimos años, la valoración del empleo terapéutico de los suplementos de calcio ha sufrido variaciones. Así, de un estado de escepticismo motivado por la falta de evidencias de su eficacia protectora, se está pasando a una actitud favorable, fundamentada en la reinterpretación de los resultados anteriores.

En lo referente a las mujeres menopáusicas, la descalcificación es tan acelerada en su inicio que no puede ser contrarrestada por el calcio, lo que sugiere *a priori* una falta de eficacia que no se corresponde totalmente con la realidad. Partiendo de este razonamiento, surge una nueva forma de inter-

pretar los resultados basada en minimizar la importancia de los datos obtenidos durante estos primeros 5 años.

Pasado este período inicial postmenopáusico, los datos muestran cómo el aporte regular de calcio retrasa significativamente la velocidad de descalcificación. Igualmente, en términos generales, parece que se producen reducciones significativas en la incidencia de fracturas de cadera en pacientes sometidos a aportes diarios de fosfato tricálcico y vitamina D. El papel de esta vitamina, administrada como tal o en forma de calcitriol (forma activa), es, como se ha dicho, el de facilitar la absorción del calcio.

Lo expuesto anteriormente conduce a una utilización de los suplementos de calcio como tratamiento de la osteoporosis, apoyada en bases más sólidas que la falta de alternativas o la intuición. Aunque la dosis óptima no ha sido establecida, las actuales recomendaciones diarias de calcio se sitúan entre 800 y 1000 mg en la edad adulta y sobre 1200 mg tras la menopausia, junto a 400 a 800 U.I. de vitamina D.

Esto es especialmente importante en los pacientes ancianos por las deficiencias que presentan en la absorción del calcio. Se ha comprobado en pacientes ancianas con fractura de cadera, la existencia de alteraciones de la mineralización ósea por deficiencias de vitamina D. En este sentido es importante recordar la conveniencia de la exposición solar moderada como medio de adquisición de esta vitamina.

Asimismo se recomienda no asociar la administración de calcio a la de otros medicamentos (diuréticos, laxantes, antiácidos, etc.) que puedan interferir su absorción intestinal.

FLUORUROS

Los iones fluoruro se depositan en el esqueleto incorporándose a la matriz cristalina de hidroxapatita, sustituyendo a los iones hidroxilo y dando lugar a una mayor cristalización de la fase mineral. El fluoruro sódico activa la proliferación y la función de los osteoblastos aumentando de este modo la formación de hueso.

La utilización de fluoruro sódico en el tratamiento de la osteoporosis da lugar a un aumento continuo de la masa ósea de la columna vertebral, lo que sólo en algunos casos se asocia a una menor incidencia de fracturas vertebrales. Sin embargo, este tratamiento puede dar lugar a un aumento del riesgo de aparición de fracturas de cadera, así como de otras fracturas no vertebrales, lo que parece ser debido a la formación de un hueso menos resistente que el normal.

Estos datos, junto a los efectos secundarios como dolor de rodillas, pies y tobillos (*síndrome doloroso de las extremidades inferiores*), que se atribuyen

a microfracturas, o la intolerancia al tratamiento que sufren algunos pacientes ante la aparición de náuseas o molestias gastrointestinales con posible hemorragia, produce ciertas reservas a la hora de emplear estos compuestos.

Hay que decir, sin embargo, que en estudios más recientes realizados con dosis más bajas y preparaciones de liberación retardada, se produjeron mejores resultados, tanto en eficacia terapéutica como en tolerancia. En este sentido parece que la eficacia de los fluoruros depende en gran medida de la dosis utilizada, acompañada de un adecuado aporte de calcio. Estos suplementos de calcio reducen la irritación gástrica producida por el fluoruro sódico. Aunque los resultados parecen esperanzadores, hasta que las condiciones de utilización de los fluoruros no estén bien definidas no puede recomendarse su uso generalizado.

BIFOSFONATOS

Los pirofosfatos son compuestos integrantes de la estructura mineral del hueso. En un principio se pensó en la posibilidad de administrarlos con fines terapéuticos, pero ésto no fue posible por tratarse de compuestos que eran rápidamente hidrolizados e inactivados. Se realizaron entonces diversas modificaciones sobre su estructura con el fin de obtener derivados resistentes a esta degradación enzimática, surgiendo así los bifosfonatos.

Estos fármacos son análogos estructurales de los pirofosfatos (P-O-P), en los cuales el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por uno de carbono (P-C-P), que le confiere resistencia. Los dos radicales restantes del carbono son saturados por diferentes grupos químicos, surgiendo de este modo una serie de compuestos, que aunque se asemejan estructuralmente, presentan notables diferencias farmacológicas.

Se sabe que los bifosfonatos se absorben y se depositan sobre los cristales de hidroxiapatita del hueso, impidiendo su resorción al hacerlos más resistentes a la hidrólisis e inhibir la actividad de los osteoclastos. El mecanismo por el que se produce esta inhibición difiere en los distintos fármacos, no habiendo sido esclarecido totalmente, entre otras causas por la falta de correlación existente entre los resultados terapéuticos y los obtenidos en los ensayos realizados *in vitro*.

Actualmente en España se dispone de cinco compuestos de este tipo que, en principio, difieren en su indicación terapéutica (figura 12.2): *clodronato disódico*, orientado al tratamiento de la hipercalcemia y calificado como especialidad de diagnóstico hospitalario; *etidronato disódico*, cuya utilización abarca todas las aplicaciones terapéuticas del grupo excepto la hipercalcemia, por no disponer de preparación inyectable; *alendronato disódico*, comercializado de momento, únicamente por vía oral y para el tratamiento de la osteoporosis; *ácido tiludrónico e ibandrónico*, indicados exclusivamente

para la enfermedad de Paget e hipercalcemia inducida por un tumor, respectivamente.

La absorción oral de este grupo de compuestos es muy baja, por lo que se recomienda que el paciente permanezca en ayunas las dos horas anteriores y posteriores a su administración.

Aunque el etidronato es, dentro del grupo, el fármaco más experimentado y el primero que se empleó en España para el tratamiento de la osteoporosis, el alendronato presenta una potencia muy superior (unas 1000 veces mayor).

El alargamiento de la cadena lateral, y la presencia del grupo amino terminal del alendronato, le confieren una mayor actividad. Además presenta la ventaja de que se puede administrar de forma continua sin que esto afecte desfavorablemente a la mineralización. Por ello, es probable que, en poco tiempo pueda constituirse en el fármaco de elección del grupo.

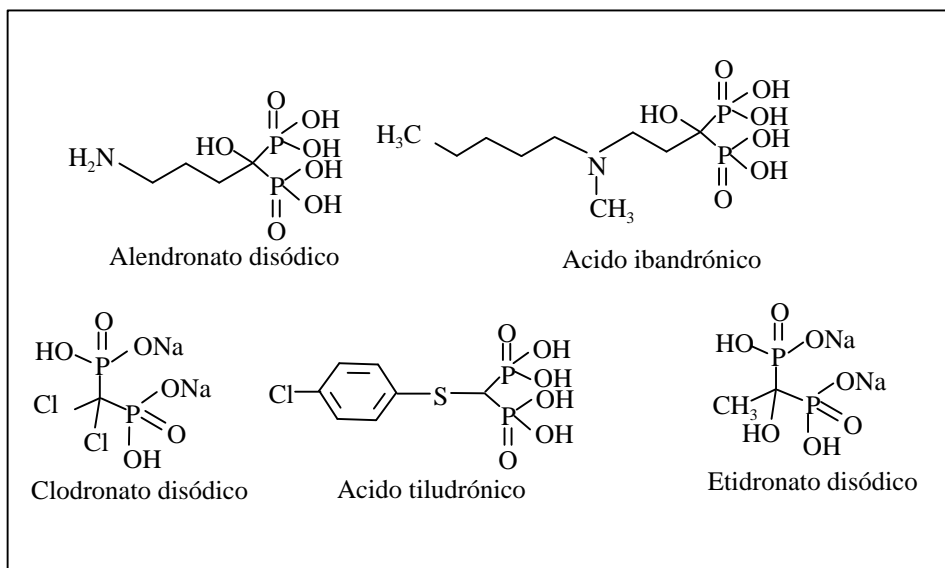


Figura 12.2. Estructura molecular de los bifosfonatos.

El alendronato se encuentra indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Se ha comprobado cómo la administración diaria de dosis de 10 mg de alendronato durante un período de tres años

da lugar a un aumento de la densidad ósea de un 9% en la región espinal lumbar y de un 6% en el cuello del fémur, disminuyendo de forma significativa la incidencia de fracturas (en un 50% en el caso de fracturas vertebrales). El alendronato ha mostrado asimismo una clara eficacia en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Como se ha comentado, comparte con el resto del grupo una baja absorción oral que se ve disminuida en un 40% si se administra conjuntamente con alimentos. Su administración debe realizarse con un vaso de agua y en posición erecta, permaneciendo el paciente así durante unos 30 minutos para evitar el riesgo frecuente de esofagitis.

Presenta una semivida plasmática corta y una semivida de eliminación ósea muy larga (de aproximadamente 10 años). La fracción que no se fija al hueso (aproximadamente un 50%) se excreta inalterada por orina.

Se recomienda no llevar a cabo tratamientos de duración superior a 5 años. Igualmente, se recomienda la administración de calcio y vitamina D, durante los periodos de descanso entre dos ciclos. Debido a que los efectos del medicamento permanecen durante varios meses, una vez suspendido el tratamiento se deben dejar pasar al menos 3 meses antes de comenzar con un nuevo ciclo.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANÓNIMO, 1998. Inhibidores de la resorción ósea. *Pan. Act. Med.*, 22 (217): 614-618.
2. CADIME, 1994. *Prevención y tratamiento de la osteoporosis* Boletín Terapéutico Andaluz. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.
3. CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS, 2000. *Tratamiento de la osteoporosis*. En: *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid.
4. CUESTA TERÁN M.T., MARTÍNEZ DE LA GÁNDARA M., SIERRA BERMEJO M., 1997. *Alendronato Sódico*. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 21 (1).
5. FOGELMAN I., 1991. Osteoporosis: a growing epidemic. *Br. J. Clin. Pract.* 45: 189-196.
6. GONZÁLEZ J., SERRANO S., NOLLA J.M., CARBONELL J., CANNATA J.B., TORRES A., MORALES A., VALVERDE J., ROIG D., GOMIS M., 1995. Enfermedades óseas. En: FARRERAS-ROZMAN (Eds). *Medicina Interna*. 13ª ed.
7. GUYTON A, HALL J.E., 1998. *Tratado de Fisiología Médica*. Ed. Interamericana McGraw Hill. 9ª ed.
8. KANIS J.A., 1996. *Osteoporosis*. Escuela de Medicina de la Universidad de Sheffield. Inglaterra.
9. KRANE S.M., HOLICK M.F., 1998. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Interamericana McGraw-Hill. 14ª ed. Madrid.
10. MARCUS R., 1996. Fármacos que afectan a la calcificación y el recambio óseo. En: GOODMAN & GILMAN (EDS.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Interamericana McGraw-Hill, 9ª ed.
11. NÚÑEZ M., 2000. *Endocrinología, metabolismo e inmunología*. Plan Nacional de Formación Continuada del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos.

12. SALCEDO I., HERRERO M., CARRETERO M.B., MASCÍAS C., PANADERO F.J., 1999. Menopausia y climaterio. *Panorama Actual del Medicamento*, 23 (224): 380-388.
13. ZARAGOZÁ F., FERNÁNDEZ DEL POZO B., 2000. *Las enfermedades metabólicas y su tratamiento*. PNFC del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos.

FÁRMACOS NOOTROPOS Y NEUROPROTECTORES

J. Flórez

*Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander*

I. FÁRMACOS NOOTROPOS

INTRODUCCIÓN

Es posible que el término *nootropo*, acuñado en la década de los setenta para designar fármacos cuyas acciones experimentales no encajaban dentro de los patrones de acción de los psicofármacos conocidos hasta entonces, esté perdiendo su sentido original. En el contexto de esta exposición designo el nootropo como fármaco capaz de recuperar o mejorar alguna de las funciones cerebrales relacionadas con las habilidades sociales, la memoria, el aprendizaje y la conducta inteligente, por mecanismos que favorecen o estimulan la función de múltiples sistemas neurales implicados en dichas funciones. Con esta definición pretendo diferenciar los nootropos de los neuroprotectores, que son los fármacos que operan previniendo, retrasando o evitando la muerte neuronal provocada por mecanismos diversos. Admito que esta distinción puede ser difícil de mantener en fármacos que pueden compartir aspectos que conciernen a ambas definiciones.

FÁRMACOS QUE RECUPERAN LA FUNCIÓN COLINÉRGICA

Son fármacos cuyo desarrollo y utilización han sido estimulados por la investigación realizada en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer, pero podrían ser útiles en otro tipo de patología. Su objetivo es incrementar la actividad de los sistemas colinérgicos cerebrales.

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Provocan, por definición, un incremento en la presencia de acetilcolina allá donde sea fisiológicamente liberada. El objetivo actual y principal de su empleo es suplir la pérdida de actividad colinérgica cerebral que se aprecia en la enfermedad de Alzheimer. El primer fármaco utilizado fue la fisostig-

mina; sus efectos eran moderados y, sobre todo, breves (1-2 horas), por lo que resultaba poco útil; por ello se diseñó la forma de liberación controlada. La introducción de la tacrina supuso un revulsivo porque, a pesar de sus inconvenientes, hizo afinar criterios y medidas de evaluación y restableció la confianza en que el incremento de acción colinérgica podía llegar tener valor terapéutico. Esta confianza fue reafirmada con los resultados obtenidos con los nuevos inhibidores de la colinesterasa. Todos ellos pueden ser agrupados en tres clases:

- j) **Aminas terciarias y cuaternarias** con acción inhibitoria reversible: tacrina, donepezilo, galantamina.
- k) **Carbamatos pseudoirreversibles**: fisostigmina, rivastigmina, eptastigmina.
- l) **De acción irreversible**: metrifonato después de su transformación en el organofosforado *diclorvos*.

Mecanismo de acción.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa actúan incrementando la presencia activa de la acetilcolina en las terminaciones sinápticas de las neuronas colinérgicas, en virtud del bloqueo que provocan sobre la enzima degradante de la acetilcolina. En este sentido, la acetilcolina será incrementada allí donde se encuentre la acetilcolinesterasa, siempre y cuando el fármaco inhibidor tenga acceso a dicho sitio. Este es el motivo por el que los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden provocar, en principio, efectos colinérgicos generalizados que, si a nivel cerebral son deseados y promovidos, a nivel periférico serán considerados como efectos secundarios y no deseables. Sin embargo, a nivel periférico la acetilcolina es también metabolizada por otras hidrolasas entre las que destaca la enzima butirilcolinesterasa; aunque distinta molecular y cinéticamente de la acetilcolinesterasa, la butirilcolinesterasa es también inhibida por los mismos productos.

Pero cabe pensar que si un inhibidor muestra mayor afinidad por la acetilcolinesterasa cerebral que por la butirilcolinesterasa periférica, tendrá mayor selectividad en su acción colinérgica central y menor incidencia de efectos adversos colinérgicos periféricos. Esto es lo que parece suceder a favor del donepezilo y la rivastigmina, en comparación con la tacrina y la fisostigmina: la relación entre las concentraciones necesarias para inhibir la butirilcolinesterasa y la acetilcolinesterasa es muy superior en el caso del donepezilo y rivastigmina a las de la tacrina y fisostigmina. Es importante también la duración de la inhibición. La que produce el donepezilo tiene una duración mayor que la de la tacrina o fisostigmina.

El aumento de acetilcolina cerebral significa un aumento de la actividad de los sistemas colinérgicos centrales, y por tanto una restauración, siquiera parcial, de la actividad comprometida en la enfermedad de Alzheimer. Pero

un aumento excesivo de la actividad colinérgica compromete a la propia función cerebral y la deteriora. Por eso, el exceso de dosis de un inhibidor de la colinesterasa resulta negativo para la función que pretende favorecer.

Puesto que la tacrina fue el fármaco que más oposición tuvo que vencer para ser aceptado, ha sido también el más estudiado desde otros puntos de vista. La tacrina ejerce otras acciones que pueden contribuir a estimular la actividad cerebral: aumento de receptores nicotínicos, bloqueo de canales de K^+ con la consiguiente facilitación de liberación de neurotransmisores; reducción de la sensibilidad del sistema cerebral de AMP cíclico; cierta capacidad para inhibir la MAO.

Eficacia clínica.

Numerosos ensayos clínicos realizados en gran escala demuestran de manera constante diferencias estadísticamente significativas y clínicamente apreciables a favor de los inhibidores de la colinesterasa, tanto en los diversos tests de carácter cognitivo (por ejemplo, el ADAS-Cog) como en las mediciones de carácter funcional y en las valoraciones globales CIBIC de los clínicos, los cuidadores y los familiares. Es preciso, sin embargo, tener muy en cuenta las siguientes consideraciones de carácter general:

- m) la mejoría que producen sólo se observa en situaciones leves y moderadas de la enfermedad de Alzheimer;
- n) el resultado es muy individual, es decir, existe una gran variabilidad en el grado de respuesta a una misma dosis entre un individuo y otro;
- o) los inhibidores de la colinesterasa no demoran la progresión neuropatológica de la enfermedad aunque, mientras son utilizados, retrasan o enlentecen el curso progresivo de declive;
- p) es posible, en principio, que la ineficacia de un producto pueda ser superada por la eficacia de otro, por lo que sería aconsejable ensayar dos antes de desistir.

Los nuevos preparados donepezilo, rivastigmina y metrifonato aventajan a los anteriores tacrina y fisostigmina en algunos aspectos pero no en todos. La eficacia en conjunto parece ser similar en grado; lo que varía a favor de los primeros es su mejor tolerabilidad, que permite mantener la dosificación correcta durante más tiempo, y una farmacocinética más favorable que permite reducir el número de tomas al día (tabla 13.1).

Características farmacocinéticas.

Tacrina.

Su acción dura entre 4 y 6 horas. Aunque se absorbe bien por vía oral tiene un metabolismo primer-paso hepático muy alto, lo que reduce su biodisponibilidad. Es metabolizada por el sistema de citocromo P-450, espe-

cialmente por CYP1A2 que la hidroxila; posteriormente los metabolitos son glucuronizados. Su cinética no es lineal con la dosis: puede haber saturación enzimática por lo que el aumento de dosis incrementa la biodisponibilidad. Los niveles plasmáticos son mayores en la mujer que en el varón, y son menores en los fumadores que en los no fumadores, probablemente porque la actividad CYP1A2 es menor en la mujer y está inducida por el tabaco. Pasa bien la barrera hematoencefálica y se distribuye por la corteza cerebral, el hipocampo, el tálamo y el estriado, si bien la distribución no guarda correlación con la distribución de la colinesterasa.

Tabla 13.1. Principales inhibidores de la acetilcolinesterasa: propiedades.

Fármaco	Clase	Selectividad relativa por la ACE	Biodisponibilidad	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	Metabolitos activos	Concentración plasmática (µg/ml)	Dosis total diaria	Frecuencia/día	Toxicidad hepática
Inhibidores pseudoirreversibles de la ACE										
Fisostigmina (liberación controlada)	Carbamato	-	Buena	3-4	3	Ninguno		18-30 mg	2	-
Eptastigmina	Carbamato		<5%	2	12	Derivado 3' y 5' del a. carboxílico		10-30 mg	1	-
Rivastigmina	Carbamato	+	36%	1	1	Ninguno		6-12 mg	2	-
Inhibidores reversibles de la ACE										
Donezepilo	Piperidina	+	100%	4	70-80	6-O-desmetil-donezepilo	30,2	5-10 mg	1	-
Tacrina	Amino-acridina	-	<35%	1,3-2	2,9-3,6	1-OH-THA	5,1-59,7	40-160 mg	3-4	+
Metrifonato	Organo-fosforado	-				Diclorvos		I: 0,5-2 mg/kg M: 0,2-0,65 mg/kg	1	-
Galantamina		+			6-8	Ninguno		40-50 mg	2-3	-

ACE: acetilcolinesterasa; I: Dosis inicial; M: dosis de mantenimiento. Todas pasan la BHE (barrera hematoencefálica).

Donepezilo.

Además de que la duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa es más prolongada que la de la tacrina, presenta una cinética lineal a dosis terapéuticas, con un aclaramiento más lento: su semivida de eliminación es de unas 70 horas, por lo que la concentración plasmática estable tarda en alcanzarse de 14 a 21 días.

El fármaco se une extensamente a proteínas plasmáticas, incluida la glucoproteína α_1 . Se excreta por el riñón, parcialmente en forma activa y en forma de metabolitos algunos de los cuales son activos, producidos por las enzimas CYP2D6 y 3A3/4. Sin embargo su cinética no parece verse afectada por la edad, las alteraciones renal o hepática, la ingestión de alimento o la administración de cimetidina, digoxina, teofilina o warfarina.

Rivastigmina.

Presenta una afinidad selectiva por la acetilcolinesterasa, especialmente la cerebral, a la que inactiva de forma pseudoirreversible. Una vez fijada a la enzima, la porción carbamato es hidrolizada lentamente, conjugada con sulfato y excretada. Se absorbe con rapidez con un t_{max} de alrededor de 1 hora. Se une débilmente a las proteínas plasmáticas (40%), pasa bien la barrera hematoencefálica y tiene un volumen de distribución aparente de 1,8-2,7 l/kg. La metabolización por la colinesterasa es prácticamente completa; el metabolito descarbamilado es inactivo. El fármaco no es metabolizado por enzimas microsomales hepáticas. La duración de la inhibición de la acetilcolinesterasa es de unas 10 horas, aunque la semivida plasmática es de 1-2 horas. La eliminación se prolonga ligeramente en los ancianos, y en caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática pueden aumentar los niveles máximos alcanzados, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis.

Metrifonato.

Es un fármaco que se ha empleado desde la década de los sesenta en el tratamiento de las esquistosomiasis, especialmente el *Schistosoma haematobium*. El metrifonato se absorbe bien por vía oral, se distribuye por todo el organismo incluido el cerebro, y se transforma en el compuesto organofosforado **diclorvos**, que es el compuesto activo frente a la acetilcolinesterasa a la que inhibe de manera potente, dosis-dependiente y muy prolongada, mucho más que la tacrina o la fisostigmina. A la dosis antihelmíntica (5-15 mg/kg cada 2-3 semanas) carece de efectos colinérgicos. La semivida de la inhibición de la colinesterasa alcanza los 2 meses, lo que sugiere que su efecto será crónico. Aunque inicialmente se ensayó con una dosificación semanal, las grandes variaciones (pico/valle) han promovido el estudio de la dosificación diaria en dos fases, la primera de carga y la segunda de mantenimiento.

Eptastigmina.

Es la heptilfisostigmina, derivado hidrofóbico de la fisostigmina que supera a ésta en la duración del efecto anticolinesterásico. La biodisponibilidad es <5%; pasa la barrera hematoencefálica y tiene una semivida de eliminación prolongada, lo que permite administrarla una vez al día.

Galantamina.

Es un alcaloide terciario activo por vía oral, que inhibe de manera reversible la acetilcolinesterasa. Su semivida de eliminación es de 6-8 horas; pasa la barrera hematoencefálica y se administra 2-3 veces al día.

Dosificación y reacciones adversas.

Son aspectos que han sido condicionados por dos importantes factores: la hiperactividad colinérgica que acompaña de manera irremisible a la inhibición de la acetilcolinesterasa, y la importante toxicidad hepática de la tacrina que marcó su devenir terapéutico. Una vez confirmada, e incluso mejorada, la actividad antidemencia con los nuevos productos, la tacrina ha sido lógicamente relegada en su aplicación, aunque le cabe el mérito de haber arrojado y superado el escepticismo con que fue acogida inicialmente esta modalidad terapéutica.

El donepezilo empieza a administrarse a la dosis de 5 mg/día durante 1 a 4 semanas, el tiempo necesario para alcanzar el nivel plasmático estable. Después se puede aumentar hasta 10 mg/día a lo largo de otras 4 semanas. De esta manera se evitan reacciones adversas. Las más frecuentes son de carácter gastrointestinal (10%: náuseas, vómitos, diarrea, retortijones) y la sensación de mareo o aturdimiento (8%); puede haber también algún calambre muscular y sensación de fatiga. Estos efectos suelen ser moderados y pueden ceder con el tiempo.

La rivastigmina se administra a la dosis de 6-12 mg/día. Conviene empezar con una dosis de 3 mg/día (divididas en dos dosis de 1,5 mg) e ir aumentando a intervalos no inferiores de 2 semanas hasta un máximo de 12 mg/día. Suele ser bien tolerada aunque puede producir los habituales efectos colinérgicos.

La eptastigmina se administra a la dosis de 10-30 mg/día, una vez al día, si bien se ha llegado hasta los 60 mg. Por encima de esta dosis los efectos colinérgicos son muy claros. Ha aparecido algún caso de neutropenia.

La dosificación del metrifonato está todavía en estudio a causa de su prolongada inhibición de la enzima. Parece preferible la dosificación diaria, con una fase inicial de carga (entre 0,5 y 2 mg/kg/día) durante dos semanas, seguida de la de mantenimiento (0,2 a 0,65 mg/kg/día). Los efectos secunda-

rios que aparecen en un 5% de pacientes son de carácter colinérgico: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, calambres musculares y, con dosis altas, bradicardia.

Factores que afectan la respuesta a los inhibidores de colinesterasa.

Se ha indicado ya la individualización que existe en la respuesta al tratamiento con estos fármacos. Ello no se debe sólo a la variedad de niveles plasmáticos que se alcanza sino a otros muchos factores entre los que predominan el grado y naturaleza de la afectación cerebral. La mayoría de los datos de que disponemos corresponde a estudios relacionados con la tacrina por ser hasta ahora el fármaco más ampliamente utilizado. Pero las limitaciones impuestas por su peculiar farmacocinética y su toxicidad, ya comentadas, nos obligan a ser cautos sobre las conclusiones obtenidas con ella.

Parece apreciarse mejoría en un 30-50% de los pacientes tratados. En principio, muestran mejores resultados los pacientes en los que la demencia se encuentra en sus fases iniciales, con grados ligeros o moderados de trastorno cognitivo. En estas fases iniciales puede ser difícil detectar un claro efecto debido al "efecto techo", ya que los pacientes con demencia muy ligera o con un nivel alto de educación pueden mantener una puntuación alta en la evaluación ADAS-Cog. Son los síntomas de conducta los que probablemente mejor indican el éxito de un tratamiento con estos fármacos: las actividades de la vida diaria. Es posible, sin embargo, reconocer mejorías en el grado de atención y en actividades de memoria selectiva (recuerdo de palabras, hallazgo del término apropiado, nombrar los objetos, etc.)

En algunos estudios realizados con tacrina se ha observado que la demencia en la que existen cuerpos de Lewy difusamente distribuidos por el cerebro responde particularmente bien. También lo hacen los portadores del alelo ApoE4 aunque, en conjunto, la proporción de la respuesta es inferior a la de los no portadores de dicho alelo, quizá porque los portadores de ApoE2 y ApoE3 mantengan suficiente cantidad de acetilcolina.

La intensidad de la respuesta parece depender de la dosis; sin embargo es frecuente observar una respuesta en U invertida tanto en los ensayos clínicos como en los estudios experimentales, de forma que dosis excesivas perturban la respuesta por acumulación de acetilcolina. Pero es importante alcanzar y mantener los niveles considerados terapéuticos.

La eficacia global de los diversos inhibidores de la acetilcolinesterasa parece ser similar. Es todavía prematuro obtener conclusiones sobre la importancia que pueda tener la selectividad por la acetilcolinesterasa frente a las butirilcolinesterasas, o sobre la irreversibilidad de esta inhibición. Los hechos más importantes que marcan la preferencia por un producto determinado se basan actualmente en la menor toxicidad y mayor duración del efec-

to. Es importante tener en cuenta que la mejoría en la función cognitiva puede no ir acompañada de manera paralela por una mejoría funcional de las habilidades sociales. Tampoco tenemos suficientes datos sobre la duración del efecto, pero es posible que éste perdure hasta que la demencia evolucione hacia grados de mayor intensidad. Algunos estudios aportan también datos positivos sobre ciertos trastornos de la conducta como la apatía, la cooperación o el pensamiento delirante.

Aunque ciertos estudios apuntan a que la acción colinérgica puede reducir el grado de fosforilación de proteínas tau presentes en los ovillos neurofibrilares, y eso significaría una disminución en la evolución de la enfermedad, hasta ahora la suspensión de la administración de los inhibidores hace caer la curva del deterioro al punto en que le correspondería si no hubiese tomado los fármacos; es decir, estos fármacos no modifican realmente el curso patogénico de la enfermedad.

Otras posibles aplicaciones.

El incremento de la actividad colinérgica cerebral puede ser útil también en otras situaciones en las que puede haber pérdida progresiva de la actividad colinérgica, como es el caso de algunas personas con síndrome de Down. Los primeros intentos de utilización, aunque con respuesta muy débil, han favorecido un estudio más amplio que está pendiente de realización.

Igualmente, no debe descartarse la posibilidad de que el incremento de actividad colinérgica, aun no estando inicialmente reducida, pueda suponer una mejoría en la recuperación de ciertos estados cognitivos deteriorados.

AGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS Y NICOTÍNICOS

Los sistemas colinérgicos cerebrales actúan mediante la activación de receptores muscarínicos y nicotínicos, si bien no conocemos con precisión la participación de cada uno de estos tipos de receptores en la respuesta global a la acción colinérgica. Ciertamente, el bloqueo de receptores muscarínicos afecta funciones como la memoria, por lo que tales receptores deben participar muy activamente en este proceso. Dentro de los receptores muscarínicos, el subtipo M₁ es el más abundante en el cerebro, especialmente en corteza frontal e hipocampo, y se encuentra localizado a nivel postsináptico preferentemente, mientras que el M₂ que predomina en el corazón actúa en el cerebro como autorreceptor cuya activación inhibe la liberación de acetilcolina. Parece lógico, pues, favorecer el desarrollo de agonistas muscarínicos con selectividad M₁.

El **betanecol** fue el primer fármaco ensayado con el que se apreció ya en 1985 una cierta respuesta beneficiosa. Fue seguido de la arecolina, pilocarpina, oxotremorina y RS-86. El betanecol tiene pobre biodisponibilidad, corta

acción y penetra con dificultad la barrera hematoencefálica por lo que resultó ser poco práctico; los demás fármacos citados, o ejercían escaso efecto o eran excesivamente tóxicos. Los fármacos más modernos y con mejor perfil son la xanomelina, milamelina, AF102B y SB 202026.

La **xanomelina** es un agonista M₁ potente, de acción corta que ha mostrado efectos beneficiosos sobre la cognición y la conducta en la enfermedad de Alzheimer, aunque en grado ligero. Tiene buena biodisponibilidad, sus niveles máximos se alcanzan en 2 horas, penetra bien la barrera hematoencefálica, y tiene un metabolito activo que es la N-desmetilxanomelina. Se ha administrado a la dosis de 75 mg tres veces al día, pero está en estudio una formulación transdérmica.

El **SB 202026** es un agonista parcial de receptores M₁; al ser agonista parcial se pretende que posea suficiente capacidad de incrementar la capacidad cognitiva con menor incidencia de efectos secundarios colinérgicos. Se absorbe bien por vía oral y su perfil farmacocinético permite administrarlo dos veces al día a dosis de 25-50 µg. Produce una mejoría objetivada por los tests ADAS-Cog y CIBIC, así como en los de actividad funcional. Provoca sudoración y molestias gastrointestinales de carácter colinérgico.

La **milamelina** es otro colinérgico todavía en fase de estudio. A su acción colinérgica directa puede sumarse la posibilidad de que favorezca la liberación de la proteína precursora de amiloide en su forma soluble, lo que reduciría la formación del β-amiloide. Se absorbe bien por vía oral y penetra la barrera hematoencefálica.

En cuanto a los **agonistas nicotínicos**, se ha comprobado que pueden favorecer la liberación local presináptica de acetilcolina. Los estudios con fármacos tales como ABT-418, ABT-089 y otros son todavía muy preliminares.

ACTIVADORES DE OTROS SISTEMAS NEUROTRANSMISORES

SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

Es bien conocido el papel del glutamato y de la transmisión glutamatérgica en diversas funciones cognitivas, incluida la formación de procesos de memoria a largo plazo. El glutamato activa diversos tipos de receptores asociados a canales iónicos (AMPA, NMDA, kainato) y otros de carácter metabotrópico asociados a proteínas G. Los aminoácidos excitadores, sin embargo, presentan el problema de que, si bien a concentraciones moderadas facilitan la transmisión y en modelos animales favorecen procesos cognitivos y mnésicos, a concentraciones altas resultan neurotóxicos. De ahí la necesidad de encontrar productos que se comporten como agonistas parciales o como

moduladores indirectos de la actividad glutamatérgica, para que su acción tóxica no se manifieste.

Fármacos ampacinéuticos: nootropos de la serie racetam.

Existe un conjunto de moléculas que se comportan como moduladoras alostéricas del receptor AMPA/kainato, facilitando la transmisión iónica por el canal. Se distinguen dos grupos principales: las benzotiadiazinas y sus derivados (diazóxido, ciclotiazida) y las benzoilpiperidinas y sus derivados que han sido clasificadas como ampacinas, a las que pertenecen la serie racetam y las benzopirrolidinas (serie CX, PEPA, etc.)

El primer representante de la serie racetam fue el *piracetam*, si bien los trabajos sobre la transmisión AMPA han sido realizados principalmente con **aniracetam**; otros compuestos son: **oxiracetam**, **pramiracetam**. Destaca su capacidad para proteger o restaurar a los animales de experimentación frente al deterioro cognitivo ocasionado por diversas maniobras cerebrotóxicas. Por una parte, favorecen la transmisión colinérgica. Por otra, se fijan a receptores glutamatérgicos de tipo AMPA, cuya actividad regulan incrementando la amplitud del potencial de acción y reduciendo la velocidad de caída o de desensibilización de la corriente generada en el canal AMPA tras su activación. Esto favorece y prolonga la intensidad del potencial postsináptico. Éste es el motivo de que hayan recibido el nombre de ampaquinas o ampaquinéuticos.

La eficacia y utilización de estos nootropos en la patología cerebral que cursa con déficit cognitivo, incluida la deficiencia mental, han sido ampliamente debatidas y cuestionadas. Debido a su escasa toxicidad y carencia de efectos secundarios, han sido prescritos sistemáticamente, con frecuencia sin criterio y sin análisis crítico de sus efectos. Los resultados en niños y jóvenes con problemas de aprendizaje y con dislexia han sido ambiguos y contradictorios; en ocasiones se ha apreciado un incremento de la memoria verbal y una mejoría de las tareas de aprendizaje que requieren lenguaje, pero otras veces el resultado ha sido negativo, como es el caso del síndrome de Down.

En la enfermedad de Alzheimer la eficacia clínica de los derivados racetam es, como mucho, débil y observable, cuando aparece, en las fases más precoces. Puede no mejorar la capacidad cognitiva pero sí favorecer el estado funcional en general, la irritabilidad y el tono vital de la persona.

Aunque la biodisponibilidad del aniracetam es baja y su semivida es de 35 minutos (5 horas la del piracetam y 1-2 horas la del aniracetam), su acción se prolonga más tiempo debido a la formación de metabolitos activos. La dosis oral diaria de piracetam es de 2,4 a 4,8 g, la del aniracetam 1,5 g y la del oxiracetam 1,6 g. En caso de insuficiencia renal debe reducirse la dosis

de piracetam. Pueden producir intolerancia gástrica y nerviosismo, insomnio o ansiedad.

Agonistas parciales NMDA.

Ni la glicina, ni un profármaco suyo llamado milacemida, ni la D-cicloserina han mostrado eficacia en la enfermedad de Alzheimer.

SISTEMAS CATECOLAMINÉRGICOS

Puesto que en la evolución de la enfermedad de Alzheimer se aprecia un progresivo deterioro de sistemas catecolaminérgicos centrales, se ha intentado reponer su función con diversos fármacos agonistas de tales sistemas. Los ensayos realizados con agonistas dopaminérgicos (amantadina, bromocriptina) o noradrenérgicos (clonidina) fueron negativos.

Selegilina.

En cambio, la selegilina, una inhibidora relativamente selectiva de la enzima monoamino oxidasa tipo B (MAO B) que metaboliza especialmente la dopamina cerebral, ha mostrado cierta eficacia en pacientes con enfermedad de Alzheimer, mejorando especialmente su conducta cooperadora y reduciendo signos de ansiedad, depresión y agitación. En estudios abiertos la selegilina también mejoró la capacidad cognitiva.

Además de inhibir la MAO B, la selegilina tiene *actividad antioxidante*, y ha sido esta propiedad la más comentada debido a la creciente importancia que han adquirido los mecanismos de estrés oxidativo y la formación de radicales libres en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. La desaminación oxidativa de monoaminas endógenas por la MAO provoca la formación de peróxido de hidrógeno y otros subproductos tóxicos como son los radicales hidroxilo y superóxido. Además, la oxidación de la dopamina puede originar neurotoxinas del tipo de la 6-hidroxi-dopamina y quinona. En consecuencia, la inhibición de la actividad MAO B podría repercutir en una disminución de la producción de radicales libres y de neurotoxinas, lo que protegería el cerebro en su camino hacia la degeneración tipo Alzheimer.

En un reciente estudio, tanto la selegilina como el α -tocoferol (vitamina E) por separado, pero no su asociación, fueron capaces de retrasar la progresión de la enfermedad de los pacientes, aunque no mostraron signos objetivos de mejoría cognitiva. La eficacia a largo plazo está por confirmar.

La selegilina se emplea actualmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, para optimizar la acción de la dopamina cerebral disponible y retrasar el recurso a la administración de levodopa.

Derivados ergóticos.

El fármaco prototipo es la **codergocrina** o dihidroergotoxina, compuesto por cuatro derivados ergopeptídicos dihidrogenados. Su nombre comercial más conocido es la hydergina. La **nicergolina** es el homonicotinato de otro derivado ergolínico. Considerada la codergocrina inicialmente como vasodilatadora cerebral, tiene afinidad por varios receptores de monoaminas en el SNC: se comporta como bloqueante de adrenoceptores α_1 y α_2 , y agonista parcial de receptores D_2 y $5-HT_2$. Esto puede redundar en una activación, comprobable bioeléctricamente en ciertos núcleos y áreas cerebrales (*locus coeruleus*, hipocampo dorsal, *gyrus dentatus*), con repercusión positiva sobre el estado general de alerta, la confusión, el sentido de orientación, la inestabilidad emocional, etc.

La utilización de la codergocrina ha sido extraordinariamente debatida y sometida a numerosos ensayos clínicos realizados en población anciana, cuando el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y los criterios de evaluación no estaban bien definidos; en muchos de ellos se caracterizaba más bien como “declive idiopático de la capacidad mental”. En la actualidad no existe un acuerdo sobre la utilización de la codergocrina en el paciente con enfermedad de Alzheimer, habiendo sido desplazado por los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Se acepta que pueda provocar una cierta mejoría, sobre todo cuando el trastorno cognitivo es muy ligero, si bien se aprecia mejor en el tono vital y en el estado funcional del individuo que en su capacidad cognitiva. El resultado es muy variable e individual, debiendo ser cuidadosamente analizado por el médico que tendrá en cuenta el ambiente en que se encuentra el paciente y la repercusión que puede originar sobre él. Si se utiliza, ha de hacerse durante 3-6 meses como mínimo para asegurar el grado de eficacia, y a dosis de 4,5-6 g/día repartidos en 2 tomas; conviene empezar con dosis algo más bajas e ir subiendo paulatinamente.

Se absorbe por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 25-30% porque el metabolismo hepático es abundante. La semivida de eliminación es de 13 horas. Produce irritación sublingual, molestias gastrointestinales, hipotensión postural y congestión nasal; en ocasiones, bradicardia.

II. FÁRMACOS NEUROPROTECTORES

LA MUERTE NEURONAL

La terapéutica neuroprotectora es la que previene, evita, recupera o restablece la actividad de una neurona que ha sido o va a ser sometida a un acontecimiento lesivo, capaz de poner su integridad en entredicho.

Se ha hecho ya clásica la distinción entre muerte celular (neuronal, en nuestro caso) por *necrosis* y muerte celular programada o *apoptosis*. Hasta hace poco más de una decena de años se pensaba que cualquier accidente isquémico, anóxico o tóxico provocaba la necrosis neuronal.

En síntesis, la cadena de procesos que entran en juego en la *necrosis* es la siguiente: la anoxia o la isquemia inducen un fuerte descenso del potencial de membrana neuronal, debido en parte a cambios en la conductancia de K^+ . Como resultado de ello hay una masiva liberación de glutamato en las abundantes terminaciones de neuronas glutamatérgicas que, al activar sus receptores NMDA, provoca la apertura de canales de Ca^{2+} en las células más próximas. Esta sobrecarga de Ca^{2+} pone en marcha una cascada de reacciones que consisten en:

- q) incapacitar la función mitocondrial, haciendo caer los niveles de ATP y afectando con ello a muchos procesos de bombeo de Ca^{2+} que son ATP-dependientes;
- r) aumentar rápidamente las concentraciones citoplásmicas de radicales reactivos de oxígeno, con abundante peroxidación de lípidos de membranas;
- s) activar enzimas dependientes de Ca^{2+} : unas son *fosfolipasas* (PLC, PLA_2 , PLD) que originarán mensajeros de diversa categoría y función (inositol trifosfato, diacilglicerol, ácido araquidónico como precursor de prostaglandinas, leucotrienos y otros eicosanoides activos); otras son *proteolíticas* (p. ej., la multifuncional calpaína que actuará sobre múltiples sustratos); otras son *quinasas* cuya actividad fosforilante acarreará diversas consecuencias; es estimulada o activada también la *óxido nítrico sintetasa* (NOS) con el consiguiente acúmulo de óxido nítrico y su contribución a la producción de más radicales libres.

Todas estas alteraciones neuroquímicas terminan por producir una hinchazón de las estructuras neuronales, disolución de organelas intracelulares, fractura de membranas externas con expulsión del contenido interno y reacciones inflamatorias.

Las neuronas que mueren por apoptosis, en lugar de hincharse, se retraen o encogen. La membrana celular se mantiene intacta aunque presenta un aspecto característico globuloso, como de burbujas; la cromatina nuclear se condensa y después se va fraccionando bajo la acción de endonucleasas que atacan al ADN. La neurona no “estalla” sino que es por último secuestrada antigénicamente por células fagocíticas. No suele haber respuesta inflamatoria. El proceso apoptótico está en buena parte programado. Requiere la puesta en marcha de una cascada de reacciones que implican la activación de genes cuya expresión en último término va a conducir a la autodestrucción del material nuclear. La apoptosis neuronal se ve influida por un gran número de factores; de ellos, han recibido particular atención en la apoptosis neuronal los genes de las familias bax/bcl (bax, bcl-2, bcl-x_L) e ICE (ICE, ICE-1_L, ICH-1_s).

Aunque la necrosis y la apoptosis representan expresiones claramente distintas de muerte neuronal, han de ser consideradas como los extremos de un espectro de posibilidades que hacen que la célula muera. Ambas pueden coexistir en un grupo de células sometidas a un insulto lesivo, y se ha comprobado repetidas veces que la elección de uno u otro tipo puede depender de la intensidad de este estímulo. Esto significa que el tipo de estímulo no es factor necesariamente condicionante del tipo de muerte celular que aparece. Existen otros factores que influyen. Un ejemplo típico es el de la isquemia cerebral. En este caso, la proporción de apoptosis y de necrosis vienen determinadas por la intensidad y duración del insulto tisular y de la localización del tejido. En la zona isquémica más nuclear mueren las neuronas rápidamente por necrosis; en la zona de penumbra la muerte celular aparece más tardíamente, en parte por apoptosis, y en las zonas más distantes la muerte es apoptótica. Por otra parte, es frecuente que en el estriado y en la región CA1 del hipocampo predomine la apoptosis.

La *apoptosis* se inicia tras la acción de un gran número de señales activadoras del proceso. En ocasiones es la retirada de una señal necesaria para la supervivencia, como puede ser el caso de retirar del medio un factor de crecimiento; otras veces es la generación de elementos lesivos: producción excesiva de radicales reactivos de oxígeno, incremento intracelular de Ca²⁺, presencia de compuestos neurotóxicos como el glutamato o ciertas proteínas. Muchos de estos agentes inductores pueden producir también necrosis celular, con lo que se confirma la idea recién expuesta de que la intensidad de los estímulos lesivos, su duración y la especificidad de las neuronas afectadas son factores que determinan el tipo de respuesta que conduce a la muerte. En este sentido, hay que destacar la riqueza de los factores anti-muerte celular que pueden existir en un sitio determinado: sistemas depuradores de radicales libres (por ejemplo, glutatión, superóxido dismutasa), intensidad y eficiencia de sistemas transportadores y bombas del Ca²⁺ intracelular, proteínas fijadoras de este ion, inhibidores intracelulares de proteasas, etc.

Junto a la producción de la muerte neuronal, ocasionada por estímulos que masivamente y de forma abrupta irrumpen en un momento determinado (isquemia, traumatismo), es preciso considerar la base molecular de la muerte que aparece lentamente y guarda relación con la edad o con mutaciones genéticas, como es el caso de diversas enfermedades neurodegenerativas. Aquí la muerte nunca es masiva sino que va afectando de forma lenta pero implacable a grupos selectos de neuronas, por lo que parece lógico pensar que el mecanismo preferente es el de la apoptosis. Se ha comprobado la presencia de este proceso, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la demencia del SIDA. Como es lógico, en cada caso los mecanismos que inician y disparan el proceso son distintos y específicos de la patogenia concreta de la enfermedad, aunque puede haber vías finales comunes que terminen por comprometer la vida celular.

A la vista de todo lo expuesto, no puede extrañar que haya irrumpido con fuerza la terapéutica neuroprotectora, término que expresa con enorme acierto el objetivo que se propone y los medios de que dispone. La terapéutica es variada en su naturaleza y en los métodos a los que recurre. Como siempre, la terapéutica de naturaleza farmacológica está llamada a desempeñar un papel de creciente importancia. Conforme se conocen mejor la naturaleza de los estímulos lesivos y la cascada de procesos que terminan en la muerte neuronal, crece el número de moléculas que se sintetizan con el objetivo de interferir dichos procesos. En este capítulo se exponen primero los mecanismos que de forma más constante encontramos en las vías de muerte neuronal, para explicar después los métodos farmacológicos diseñados para interferir esos mecanismos.

LA ACCIÓN DEL GLUTAMATO

El papel del aminoácido excitador ácido glutámico ha sido uno de los más analizados dentro de la cadena de acciones que terminan por provocar la toxicidad neuronal. El término *excitotoxicidad* describe la necrosis neuronal inducida por la hiperestimulación de los receptores de aminoácidos excitadores en ratones recién nacidos, y fue su grupo quien demostró el papel protector de ciertos fármacos antagonistas de esos receptores. La acción neurotóxica del glutamato se debe a la facilitación de la entrada masiva de Ca^{2+} en la neurona a través de los receptores-canales; la sobrecarga de Ca^{2+} desencadena la sucesión de fenómenos calcio-dependientes que terminan por provocar la necrosis o la apoptosis, como ya se ha explicado.

Una de las ideas más frecuentemente propuestas es que el glutamato es liberado masivamente en respuesta a la hipoxia e isquemia cerebrales, tanto globales como focales; pero, además, el incremento de actividad glutamatérgica puede contribuir al desarrollo de un conjunto de fenómenos patológicos,

como son la epilepsia o el dolor neuropático, y puede participar en la patogé-
nia de enfermedades neurodegenerativas crónicas como son la enfermedad
de Huntington, la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófi-
ca.

La extensa aceptación de estas hipótesis ha volcado la investigación hacia
el diseño de decenas de moléculas que puedan interferir la liberación o la
activación del transmisor, y hacia el ensayo de estas moléculas en múltiples
modelos experimentales y en situaciones clínicas de hipoxia e isquemia ce-
rebral. Se han ensayado igualmente, aunque en menor grado, en el trata-
miento de enfermedades neurodegenerativas.

Liberación del ácido glutámico.

La liberación de este aminoácido en la terminación nerviosa presináptica
es inducida por la propagación de estímulos despolarizantes que operan me-
diante apertura de canales de Na^+ tipo II. La despolarización provoca la
apertura de canales de Ca^{2+} situados en la membrana presináptica, pertene-
cientes fundamentalmente a los tipos P y Q (v. más adelante).

Son varias las moléculas que pueden interferir los procesos de liberación
de glutamato, bien porque inhiban los canales de Na^+ neuronales, o porque
bloqueen los canales P y Q de Ca^{2+} . Antagonizan los canales de Na^+ los si-
guientes: riluzol/rilutex, lamotrigina/lamictal, fosfenitoína/cerebyx, BW-
1003C87 y BW-619C87A. Bloquean tanto los canales de sodio como de calcio
el compuesto lifarizina/RS-87476 y el benzotiazol lubeluzol/R87926 que,
además, interfiere la producción de óxido nítrico inducida por glutamato.

Los receptores del glutamato.

Los estudios de clonaje molecular han confirmado la existencia de tres ti-
pos de receptores ionotropos y, al menos, uno metabotropo. Los ionotropos
son canales iónicos que se abren en respuesta a la interacción del glutamato
con una parte de su molécula que se comporta como receptora. Se distinguen
el receptor específicamente activado por N-metil-D-aspartato (NMDA), y los
receptores sensibles al AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol
propiónico) y al ácido kaínico.

El receptor NMDA presenta tres características esenciales:

13. su activación promueve la penetración de Ca^{2+} y Na^+ en la neurona a
través del canal, en proporción a la intensidad de su apertura;
14. la apertura del canal requiere la despolarización *previa* de la membrana
para desplazar el ion Mg^{2+} que se encuentra ubicado normalmente en el
canal; y
15. el receptor contiene varios sitios moduladores que están ocupados por
diversos ligandos: el sitio para *glicina* (o D-serina) cuya presencia permi-

te y potencia la capacidad del glutamato para abrir el canal; el sitio para *poliaminas*; el sitio para Mg^{2+} antes citado.

La entrada de Ca^{2+} por el canal-receptor NMDA es masiva y provoca las respuestas intracelulares correspondientes que dependen de dicho ion: fosforilaciones de proteínas por cinasas, activación de enzimas (p. ej., la NOS), cambios en la expresión de genes de acción inmediata, etc.

Los receptores AMPA/kainato (no-NMDA) median la transmisión sináptica excitadora rápida en el sistema nervioso central, debida a la penetración de Na^+ . Su activación puede ir seguida de un rápido proceso de desensibilización. La activación de receptores no-NMDA suele ser previa a la de los NMDA, ya que consiguen la despolarización necesaria para desplazar el ion Mg^{2+} .

Los receptores metabotropos, en cambio, están asociados a proteínas G. Su estimulación provoca la activación de la fosfolipasa C (con formación de diacilglicerol e inositol trifosfato que activa la proteína-cinasa C), la inhibición de la adenilciclase (y por tanto de la proteína-cinasa A), la activación de otras fosfolipasas. Los receptores ubicados a nivel presináptico pueden reducir la activación de canales de calcio tipo N y deprimir así la liberación de ciertos neurotransmisores. Pero la activación de los metabotropos postsinápticos puede desencadenar sucesos sinérgicos con los ocasionados por la activación de los NMDA, entre los que destaca la acumulación y sobrecarga intraneuronal de calcio.

La activación fisiológica de los receptores glutamato interviene en múltiples funciones del sistema nervioso, empezando en la etapa del desarrollo cerebral en la que la acción del glutamato regula la disposición arquitectónica neuronal y la consolidación de las sinapsis, y siguiendo por los fenómenos de potenciación y depresión a largo plazo, aprendizaje, memoria, ansiedad, función motora, hipersensibilidad nociceptiva, etc.

Pero es la activación de estos receptores la que va a ocasionar acontecimientos patológicos que van desde la instauración y mantenimiento de estados convulsivos, hasta el desencadenamiento de los sucesos responsables de la excitotoxicidad y neurotoxicidad aguda y crónica. Si la molécula de glutamato parece desempeñar un papel tan eminente en la actividad neurotóxica, no es de extrañar el empeño por encontrar moléculas antagonistas que amortigüen su actividad y que, por tanto, se comporten como moléculas auténticamente protectoras de la neurona. Estas moléculas pueden actuar sobre alguno de los receptores antes reseñados; como es natural, la diana más codiciada ha sido el receptor NMDA que, además, por sus variados sitios de regulación ofrece amplias posibilidades de interacción molecular.

La mayoría de las moléculas aquí expuestas han sido probadas en estudios experimentales de neurotoxicidad aguda y crónica, pero sólo unas pocas

han alcanzado las etapas de los ensayos clínicos, en los que han tenido mayor o menor fortuna. Una gran limitación para el éxito de este tipo de compuestos reside en su inespecificidad: el bloqueo generalizado de la actividad excitadora tipo glutamato ocasiona efectos secundarios que pueden ser incompatibles con la buena actividad del paciente (estado de conciencia, actividad motora, etc.)

La patología mejor estudiada ha sido la que acompaña a la hipoxia y la isquemia, tanto globales como focales. En las etapas iniciales de una trombosis cerebral, el flujo sanguíneo queda interrumpido sólo en una región localizada, focal, del cerebro: el núcleo. En ese sitio las neuronas mueren en pocos minutos. Pero alrededor del núcleo se forma una zona de penumbra en la que el flujo sanguíneo está disminuido, y es esa área la que se encuentra en situación de riesgo de que el aumento de liberación de glutamato, provocado por fenómenos de despolarización, lesione a la larga las neuronas llevándolas hacia la necrosis o hacia el proceso de apoptosis por los mecanismos antes descritos. Pero también la lesión traumática del sistema nervioso puede desencadenar procesos que, a la larga, ocasionan muerte neuronal. Datos indirectos obtenidos en modelos animales sometidos a traumatismos experimentales y tratados con diversos antagonistas de receptores glutamatergicos indican que el exceso de liberación de glutamato puede ser uno de los factores que contribuyen a la lesión neuronal.

Estudios experimentales con antagonistas NMDA.

Isquemia global.

Como se comprende, existen numerosos y rigurosos modelos de experimentales de isquemia neuronal, tanto *in vitro* como *in vivo*. De los modelos *in vivo*, unos provocan isquemia global de origen vascular durante un período relativamente breve de tiempo (5-15 minutos), produciéndose una lesión selectiva en las neuronas medianas del estriado, en las neuronas piramidales de las regiones CA1 y CA4 del hipocampo, y en las neuronas de las capas 3, 5 y 6 de la corteza cerebral. La muerte neuronal aparece tras períodos variables de tiempo: las del estriado mueren en las primeras seis horas, mientras que la de CA1 de hipocampo pueden durar hasta siete días después de la lesión. La evaluación de los efectos neuroprotectores se basa en resultados de mortalidad y en la intensidad de los cambios conductuales, bioquímicos y neuromorfológicos.

Son varios los antagonistas de receptores NMDA y no-NMDA que han mostrado poseer actividad neuroprotectora parcial en los modelos de isquemia global, si bien la variabilidad de los resultados es muy grande debido a la gran cantidad de variables metodológicas y fisiológicas que entran en juego. De estas últimas tiene gran importancia la hipotermia que algunos de los

productos ensayados produce y que, al parecer, contribuye a la eficacia del producto.

Los antagonistas no competitivos NMDA o bloqueantes del canal con alta afinidad dizocilpina (MK-801) y FR 115427, los antagonistas competitivos selfotel y d-CPP, y el antagonista del receptor AMPA NBQX han mostrado eficacia neuroprotectora en la isquemia global, en unos casos acompañada de hipotermia y en otros no. Ahora bien, en conjunto puede afirmarse que la eficacia de los antagonistas NMDA en los modelos de isquemia global es inferior a la que muestran los antagonistas de los canales de Ca^{2+} tipo N, como es el SNX-111, y los antagonistas de receptor AMPA. A ello hay que añadir la toxicidad intrínseca de los productos, que será considerada después.

Isquemia focal.

En los modelos de isquemia focal, los antagonistas NMDA muestran en conjunto (y con independencia del tipo de antagonismo) una eficacia mayor que en los de isquemia global. Reducen el área de lesión isquémica en alrededor de un 50%, pero esta protección es mayor en la corteza cerebral que en el estriado. Para conseguirlo, deben ser administrado antes de provocar la oclusión vascular, o en un tiempo muy breve (1-3 horas) después de realizarla, lo que contrasta con la eficacia de los antagonistas del Ca^{2+} tipo N en la isquemia global en la que presentan una ventana temporal de hasta 24 horas. La evidente acción neuroprotectora en la isquemia focal puede deberse a varios factores: ciertamente es constante la acción antagonista NMDA, pero a veces puede influir también el aumento de flujo sanguíneo cerebral, como es el caso del dextrometorfano, CGS-19755 y dizocilpina.

Son ya varios los antagonistas que se encuentran en fases diversas de ensayos clínicos, en pacientes con accidentes cerebrales de origen trombótico. Destacan entre ellos el aptiganel/cerestat, ACEA-1021 y selfotel, si bien este último ha debido ser retirado. También lo están otros fármacos que inhiben la liberación de glutamato: fosfenitoína y lubeluzol. Por supuesto, existen muchos interrogantes por responder: ¿Cuándo debe instaurarse el tratamiento? ¿Durante cuánto tiempo? ¿Pueden utilizarse de manera preventiva en pacientes con alto riesgo? El hecho de que algunos pacientes con trombosis cerebral se beneficien del tratamiento con el activador tisular del plasminógeno (rt-PA, alteplasa) cuando se administra en las primeras horas del ictus, está acelerando la estrategia y la organización para que los pacientes puedan ser rápidamente transportados, diagnosticados y tratados (como ha sucedido ya con la clínica del infarto de miocardio). Esto ayudará también a que, si se comprueba su eficacia, se instaure con rapidez el tratamiento con antagonistas e inhibidores de glutamato y pueda aprovecharse su posible beneficio.

Lesiones postraumáticas.

Las lesiones producidas por traumatismos cerebrales o medulares son complejas, a corto y largo plazo. Es indudable que en las secuelas postraumáticas juegan un papel importante los mecanismos neurotóxicos ya descritos y que, por tanto, la inhibición de mecanismos glutamatérgicos puede cumplir una importante función neuroprotectora.

En modelos de traumatismo experimental han mostrado eficacia neuroprotectora la dizocilpina y el dextrometorfano. Se encuentran en avanzada fase clínica de estudio el aptiganel/cerestat, el ACEA-1021, el d-CPP y el eliprodil como antagonistas de glutamato, y el SNX-111 como antagonista del canal de Ca^{2+} tipo N y, quizá, inhibidor de la liberación de glutamato.

CALCIO Y ANTAGONISTAS

La elevación del Ca^{2+} intracelular, como ya se ha explicado, constituye uno de los fenómenos más constantes y determinantes de la lesión neuronal. Es necesario, por una parte, comprender cómo se llega a romper el equilibrio homeostático que regula la concentración de Ca^{2+} intracelular y, por otra, qué mecanismos desencadena el Ca^{2+} para provocar la muerte neuronal.

Son varios los mecanismos que hacen subir la concentración intraneuronal de Ca^{2+} . Dependiendo del estímulo lesivo y de su intensidad, habrá fenómenos de despolarización nerviosa, incremento de K^+ extracelular, apertura de canales de Ca^{2+} activados por los cambios de potencial, liberación de neurotransmisores excitadores tipo glutamato y apertura de canales de Ca^{2+} activados por dicho neurotransmisor, inhabilitación de las bombas de Ca^{2+} que, situadas en la membrana externa y en la mitocondrial, se encargan de achicar el nivel de Ca^{2+} .

El incremento de la concentración intracelular de este ion activa por sí mismo un conjunto numeroso de sistemas enzimáticos: la fosfolipasa A_2 , la proteína-quinasa C, la calmodulina y las enzimas activadas por el complejo Ca/calmodulina, la calpaína (v. más adelante), la NO sintasa, etc. Los productos finales de estas activaciones, elaborados en exceso, resultan directamente neurotóxicos y ocasionan lesiones en mitocondrias, citoesqueleto y membrana neuronales; otros desencadenan procesos de muerte programada. Por tanto, aunque el Ca^{2+} no sea el único agente responsable de la muerte neuronal, no cabe duda que juega un papel determinante y que su control constituye uno de los objetivos más deseados y explorados en terapéutica.

Mención especial merece la calpaína, tiol-proteína intracelular que presenta actividad proteásica multiforme cuando sus dos isoformas son activadas por calcio. Entre sus sustratos se encuentran:

- t) proteínas del citoesqueleto: espectrina, MAPII, actina, tubulina, proteínas *tau*;
- u) proteínas de membrana: receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptor de la rianodina, receptores del glutamato;
- v) proteínas que intervienen en los mecanismos de regulación y de señalización intracelular: proteína-quinasa C, proteínas de fijación a la calmodulina, proteínas G;
- w) factores de transcripción: Fos, Jun.

Como se puede comprender, la proteólisis simultánea e incontrolada de tan múltiples e importante sustratos resulta altamente tóxica; de ahí que el control de la calpaína se esté convirtiendo en importante diana de la farmacología neuroprotectora.

Antagonistas de canales de Ca²⁺.

Una diana lógica de acción terapéutica son los canales de Ca²⁺ activados por cambios de potencial, que han dado origen al conocido capítulo de los antagonistas del calcio. Nuestro conocimiento sobre los tipos de tales canales, sus características y sus potenciales bloqueantes aumenta con el tiempo. A los clásicamente descritos L, T y N se han añadido otros como los P, Q y R. Las neuronas difieren en la composición de los subtipos que están presentes en su membrana, en la localización o sitio que ocupan en la neurona, y en el tipo de neuronas en las que están presentes. Los de tipo L se encuentran preferentemente en el soma y base de las dendritas; los de tipo N en las zonas activas presinápticas; los de tipo P en soma, dendritas y terminaciones nerviosas.

Si estos canales dejan entrar el Ca²⁺ en condiciones variables de despolarización, y ésta puede ser provocada por circunstancias diversas de insulto neuronal, parece razonable pensar que el bloqueo farmacológico de los canales alcance funciones neuroprotectoras. Existen, sin embargo, varios problemas por resolver. El primero es la selectividad de las diversas moléculas por los canales; es decir, no hay ningún compuesto que bloquee todos los canales sino que existe una determinada especificidad de los antagonistas por un cierto tipo de canal. El segundo es consecuencia del anterior. El cierre de un canal sigue permitiendo la entrada de calcio por otros, por lo que no se consigue frenar adecuadamente la penetración. El tercero es que, probablemente, las agresiones neurotóxicas utilizan o abren otros canales de Ca²⁺ poco sensibles a los antagonistas de que actualmente disponemos, los cuales muestran una selectividad especial por los de tipo L, siendo posible que éstos sean los que menos intervienen en situaciones de extrema actividad neurotóxica. Por último, aun cerrados todos los canales de Ca²⁺ sensibles a los cambios de potencial continúan actuando los canales que poseen receptores

activables por aminoácidos excitadores, cuya participación en el insulto neurotóxico ya ha sido explicada.

Éstos son los motivos de que los antagonistas del Ca^{2+} actualmente utilizados posean una eficacia tan limitada en el campo de la neuroprotección. Las dihidropiridinas, antagonistas de canales tipo L, han sido las más estudiadas en este contexto, y de ellas particularmente la nimodipina, la nicardipina y la isradipina, que o bien penetran mejor la barrera hematoencefálica, o tienen mayor selectividad por los canales de Ca^{2+} neuronales. Ciertamente, estos fármacos han mostrado eficacia en varios modelos experimentales de isquemia cerebral aguda, tanto focal como generalizada, pero su traducción a la realidad clínica ha sido más bien decepcionante. En principio, ejercen su máximo efecto si consiguen estar presentes en el foco antes o inmediatamente después de ocurrido el insulto isquémico, es decir, sus acciones parecen ser más preventivas que curativas. Esta puede ser una explicación de la relativa eficacia de la nimodipina en las hemorragias subaracnoideas; el fármaco dispondría de más tiempo y de mejores condiciones para alcanzar su sitio de acción. Por otra parte, la concentración alcanzada puede ser otro factor condicionante ya que las dihidropiridinas actúan también en el sistema cardiovascular, con lo que sus efectos secundarios derivados de este hecho pueden limitar la concentración necesaria para actuar plenamente en el sistema nervioso central. Está por ver la eficacia clínica que pueden tener nuevos bloqueantes como son el SB201283A y SB206284, que bloquean canales de Ca^{2+} cerebrales sin afectar la función cardiovascular. Su acción neuroprotectora en modelos animales de isquemia cerebral es notable, si bien hay que destacar que no tienen selectividad por los canales tipo L.

A pesar de que la nimodipina influye positivamente en modelos animales de deterioro de memoria y de envejecimiento, su empleo en situaciones clínicas de esta naturaleza ha sido una sucesión de fracasos.

En el momento actual se hace preciso estudiar la acción del bloqueo de otros canales de Ca^{2+} que no sean los L y que sean más específicamente neuronales. Los de tipo N son activados, como los L, por amplios cambios de potencial y están implicados principalmente en la liberación sináptica de algunos neurotransmisores. Son inhibidores selectivos de estos canales unos péptidos que se obtienen del caracol marino *Conus geographus*, entre los que se encuentran las ω -conotoxinas. Una de ellas obtenida sintéticamente es la SNX-111 (derivada de la MVIIA), se caracteriza por ejercer bloqueo reversible de los canales tipo N y, a mayores concentraciones, de los canales tipo P. Ha mostrado una notable actividad neuroprotectora en modelos de isquemia focal y global, incluso administrada 24 horas después de provocar el episodio isquémico. Está siendo sometida ya a ensayos clínicos. La SNX-111, además, bloquea el mensaje apoptótico que se expresa en las zonas de penumbra que rodean al infarto cerebral.

Los canales tipo P son los más abundantemente representados en el sistema nervioso central de mamíferos. Sus bloqueantes más selectivos son las ω -agatoxinas, péptidos extraídos del veneno de la araña *Agelonopsis aperta*. Se ha sugerido que este tipo de canales está implicado en la degeneración neuronal.

Desde otra línea de acción, se está investigando la posibilidad de controlar la acción neurotóxica del calcio mediante la *inhibición de la activación de la calpaína*, cuyo papel ha sido explicado anteriormente. La leupeptina es un inhibidor endógeno de la calpaína. Infundida en un ventrículo lateral 3 días antes de provocar isquemia focal fue capaz de proteger la lesión hipocámpica producida en la región CA1 del gerbillo. También resultó eficaz un derivado suyo éster dipéptido, el CS 216, un aldehído dipéptido, otro morfolinoetilamida dipéptido (AK 275) y un tercer análogo de este último (AK 295). La naturaleza peptídica de estos compuestos hace difícil administrarlos en la clínica.

MECANISMOS DE ESTRÉS OXIDATIVO

Especies reactivas de oxígeno.

El oxígeno es imprescindible para el normal funcionamiento de los procesos metabólicos de la vida aerobia. En el transcurso de las múltiples reacciones en las que está implicado se producen formas reactivas llamadas *especies reactivas de oxígeno* (ROS) que si, por una parte, intervienen en diversas reacciones fisiológicas, por otra pueden llegar a lesionar las funciones celulares. Para evitar esto último el organismo posee elementos y mecanismos antioxidantes que evitan la acumulación o neutralizan la actividad de las ROS.

Las ROS difieren en su sitio de formación, su función fisiológica, su reactividad y su semivida biológica. Algunas tienen actividad antimicrobiana; otras se forman en el curso de oxidaciones de productos endógenos y exógenos (xantino oxidasa, dopamina β -hidroxilasa, citocromo P450). El radical hidroxilo (*OH) tiene una semivida muy corta 10^{-9} seg) y reacciona con gran número de radicales; los metales de transición (p. ej., Fe^{2+}) catalizan su formación a partir del peróxido de hidrógeno (H_2O_2). La reactividad del *OH es sitio-específica y se manifiesta allá donde el Fe^{2+} esté catalíticamente libre. La reacción del *OH con los lípidos insaturados (LH) provoca la ruptura oxidativa de estos lípidos, llamada *peroxidación de lípidos*; en el curso de ella se forman radicales peroxilo libres (LOO^*) que actúan y se propagan en cadena prolongando así el proceso de peroxidación de nuevos lípidos, para lo cual se requiere que esté disponible el hierro. El antioxidante α -tocopherol reduce el LOO^* para producir $LOOH$, frenando así la oxidación de membranas celulares, que es donde tienen lugar estas reacciones.

Para impedir la lesión que las formas prooxidantes ejecutan sobre el ADN, las proteínas, los lípidos o los hidratos de carbono, existen varias estrategias que incluyen la prevención, la reparación, la adaptación y, por último, la intercepción como la que el α -tocoferol provoca sobre el LOO^* para formar LOOH , que posteriormente se convierte en el alcohol LOH bajo la acción de la glutatión peroxidasa. Existe una tupida red antioxidante celular que protege a sus diversos componentes, tanto en la membrana como en el citoplasma. Pero no se olvide que los antioxidantes, al oxidarse, se convierten en prooxidantes potenciales si bien tienen menor reactividad. Una cadena de antioxidantes va reduciendo la reactividad hasta anularla; pero si se acumulan en cantidad suficiente y no quedan bien controlados, pueden ejercer actividad lesiva. Por ejemplo, la superóxido dismutasa Cu-Zn (SOD-1) cataliza la conversión del anión superóxido O_2^* en agua oxigenada (H_2O_2). El exceso de SOD-1 puede convertir el H_2O_2 en $^*\text{OH}$, altamente reactivo.

El desequilibrio entre las fuerzas oxidantes y antioxidantes provoca múltiples disfunciones según el sitio en el que se establezca. En la membrana, la peroxidación de lípidos trastorna su integridad y fluidez, aumenta su rigidez, reduce la capacidad de las proteínas que en ella se asientan para moverse con libertad, muchas de las cuales tienen función de receptores asociados a mecanismos efectores generadores de señales, o de canales iónicos, o de moléculas de adhesión, etc. Todo ello supone una profunda perturbación de la célula, con modificaciones en la permeabilidad y cambios en la respuesta a las señales que recibe. Las ROS pueden interactuar directamente con las proteínas, principalmente atacando sus grupos sulfhidrilo; es el caso de muchas proteínas receptoras cuya sensibilidad y capacidad para transmitir la señal que reciben, merced a su acoplamiento con sistemas enzimáticos, se verá alterada.

Las ROS pueden también modificar a varios niveles la movilización del Ca^{2+} : a nivel de la membrana celular por alguno de los mecanismos recién descritos; a nivel de la formación de inositol trifosfato o de la unión a sus receptores para movilizar el Ca^{2+} ; a nivel de ATPasas que intervienen en los mecanismos de transporte y expulsión del ion.

El sistema nervioso constituye un compartimento del organismo particularmente susceptible a que aparezca un desequilibrio entre las fuerzas oxidantes y antioxidantes. El cerebro, por su buena vascularización, dispone de abundante oxígeno; posee una gran proporción de lípidos, con predominio de ácidos grasos insaturados que pueden ser peroxidados, sometidos a una gran actividad metabólica para poder cumplir sus funciones; además, uno de ellos, el ácido araquidónico, es fuente de radicales libres al ser transformado en eicosanoides. El metabolismo cerebral presenta un elevado grado de recambio, lo que hace generar en sus mitocondrias muchos electrones libres con formación de O_2^* . Lógicamente, todas estas fuerzas prooxidantes están

controladas por otras antioxidantes, pero da la impresión de que estas últimas no se encuentran en condiciones excesivas como para asegurar un fuerte control, y que el control o neuroprotección fisiológica se consigue más bien manteniendo a los principales ingredientes activos en compartimentos celulares diferentes para que no entren en contacto y en combinación. Podemos hablar, pues, de un equilibrio relativamente inestable, de forma que alteraciones relativamente pequeñas (traumas, isquemia, hemorragias, modificaciones relacionadas con la edad) pueden inclinar la balanza rápidamente hacia el lado de los mecanismos prooxidantes y desencadenar la formación de ROS que contribuyen a la lesión neuronal.

Ya se ha explicado cómo la isquemia y diversos tipos de lesión pueden facilitar la liberación de glutamato, el incremento de Ca^{2+} , la activación de enzimas que facilitan reacciones en el curso de las cuales se forman ROS. La extravasación de sangre asegura la presencia de Fe. La acumulación de macrófagos y la reactividad glial son también origen de procesos oxidativos.

La aportación más importante en este campo, sin embargo, ha sido la clarificación del papel que los mecanismos de estrés oxidativo pueden desempeñar en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas crónicas. El organismo es plenamente capaz de tolerar concentraciones altas de ROS durante un corto período de tiempo gracias a sus mecanismos de defensa; pero pasado un límite, la célula ya no resiste. Este límite no sólo es función de la “dosis” de factores oxidantes sino de la “duración” de su exposición: si la ROS está presente durante un período suficientemente prolongado, la defensa puede fallar; así es como ha surgido el concepto de la neurotoxicidad lenta.

La aparición de deficiencias en el metabolismo energético es capaz de causar despolarizaciones parciales debido a que las correspondientes bombas de Na^+/K^+ y de Ca^{2+} de la membrana neuronal funcionan por debajo de su capacidad óptima. En estas condiciones la despolarización favorece la apertura de los receptores/canales NMDA y la consiguiente entrada de Ca^{2+} que pone en marcha la cadena de eventos tantas veces comentada; en el curso de ellos se generan NO^* , como después se ampliará, y diversas ROS. Puesto que el exceso de Ca^{2+} ha de ser tamponado por las mitocondrias, ello favorece el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa con fallos en la cadena de transporte mitocondrial de electrones y el consiguiente aumento de formación de ROS y ruptura del ADN mitocondrial, ya que es muy susceptible al estrés oxidativo. Es posible que en las enfermedades neurodegenerativas mejor conocidas existan importantes deficiencias en estas cadenas de transporte de electrones, que contribuyan a la patogenia de la lesión. En la esclerosis lateral amiotrófica puede haber otro factor condicionante de la patología por estrés oxidativo: el cambio de origen genético que se opera en la acti-

vidad de la SOD-1, merced al cual puede aparecer un exceso de ROS del tipo $\cdot\text{OH}$, por una pérdida en la eficacia de depurar el peroxinitrito.

Óxido nítrico.

Por su condición de agente potencialmente prooxidante y por su extendida presencia en las células del sistema nervioso, el papel del óxido nítrico (NO) está siendo crecientemente estudiado en los procesos de neurotoxicidad aguda y de neurodegeneración crónica. El NO es un radical libre de naturaleza gaseosa. Dentro del sistema nervioso, su peculiaridad más notable radica en su polivalencia: se comporta como neurotransmisor entre neuronas, como señal paracrina entre diversos tipos de células, y como señal autocrina dentro de la célula. Por una parte puede desempeñar un papel positivo: favorecer el crecimiento axonal, reforzar la transmisión sináptica y estimular la neuroplasticidad. Por otra, puede desencadenar un efecto tóxico a través de su transformación en diversos radicales libres.

El NO se forma por acción de la enzima NO sintetasa (NOS) a partir de la N-arginina. Se reconocen varias isoformas de NOS:

- x) la neuronal y la endotelial, que son consideradas *constitutivas* por cuanto su activación no requiere nueva síntesis enzimática, y
- y) la *inducible* presente en macrófagos y astroglia, por cuanto la enzima sólo se detecta cuando la célula es estimulada por citocinas y otros mediadores.

La NO sintasa es una enzima dependiente de Ca/calmodulina, por consiguiente es específicamente activada por el incremento de Ca^{2+} intraneuronal; de ahí que la activación del receptor glutamatérgico NMDA y de cuantos procesos determinen un incremento de Ca^{2+} , repetidamente señalados, se acompañen de manera constante de un aumento de la actividad NOS y de la producción de NO.

Estudios de diversa naturaleza han demostrado que la reducción de la actividad NOS disminuye la excitotoxicidad inducida por glutamato y por manipulaciones que, en último término, lo liberan. Los inhibidores de la NOS, los antagonistas de la calmodulina y los inhibidores de las reacciones involucradas en la acción de la NOS disminuyen o atenúan la neurotoxicidad. La prueba más convincente de la participación neurotóxica del NO en ciertas acciones agresivas se debe al estudio de ratones mutantes en los que la actividad de la NOS se encuentra deficitaria: el volumen de infarto cerebral producido por la oclusión arterial era más pequeño, la lesión del hipocampo era más débil y la mortalidad general era inferior.

Ahora bien, el NO ejerce efectos diferentes en función del estado redox del medio en que se encuentre, puesto que dicho estado va a condicionar la naturaleza de los radicales que genera. El NO en presencia de superóxido

O_2^* genera el radical *peroxinitrito* (ONOO^{*}). El peroxinitrito se puede convertir en ONOOH y generar radicales ^{*}OH tóxicos; pero el propio peroxinitrito puede existir en un estado de transición muy activo y con gran capacidad oxidante sobre lípidos, proteínas y ADN, y puede también inhibir la función oxidativa mitocondrial, mediante la unión a enzimas que contienen complejo hierro-azufre e inactivarlos.

De acuerdo con estos conceptos se piensa que la inhibición farmacológica de la formación y activación de NO puede tener un efecto neuroprotector. El 7-nitroindazol (7-NI) posee elevada especificidad por la isoforma neuronal de NOS constitutiva *in vivo*; inhibe la enzima porque compite con la L-arginina por el grupo hemo prostético de la NOS, y afecta además al sitio pteridínico de la enzima. En estudios experimentales, el 7-NI reduce el volumen del infarto cerebral ocasionado por oclusión arterial de ratas, y atenúa las lesiones neurotóxicas provocadas por NMDA. Pero quizá lo más interesante sea la capacidad del 7-NI para inhibir la toxicidad específica provocada por el MPTP, un tóxico específico de neuronas dopaminérgicas que lesiona la sustancia negra (*pars compacta*) y origina un cuadro parkinsoniano. Se sabe que es su metabolito activo, el MPP⁺, el que inhibe el complejo I de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, con lo que se interrumpe la fosforilación oxidativa y la producción de ATP. Esto puede originar una despolarización parcial de la neurona y, consiguientemente, la activación de receptores NMDA con su correspondiente excitotoxicidad. Como parte de esta toxicidad puede deberse a la activación de la NOS y producción de radicales libres (ONOO^{*}, ^{*}OH, etc.), se ha postulado que la acción protectora del 7-NI sobre la toxicidad del MTPP sería consecuencia del bloqueo de la contribución de la vía del NO a la toxicidad del producto.

Es importante también inhibir la NOS inducible, presente en astrocitos, porque su participación está siendo cada vez más valorada en diversos procesos patológicos, tanto de carácter infeccioso (p. ej., el SIDA) como neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple). De hecho, se ha comprobado que la proteína β -amiloide activa las células microgliales que rodean los depósitos y desencadena la producción de intermedios reactivos de nitrógeno que contribuyen a la acción degenerativa. La aminoguanidina se comporta como un inhibidor de la NOS inducible.

NEUROPROTECTORES ANTIOXIDANTES DE LÍPIDOS

Los lípidos –colesterol, ácidos grasos poliinsaturados– son las dianas más ávidamente atacadas por los radicales de oxígeno. La alta reactividad en el tejido nervioso se ve favorecida no sólo por la abundancia de lípidos con alto recambio metabólico sino por la abundancia de hierro. Existen cuatro mecanismos farmacológicos capaces de inhibir directamente la peroxidación de lípidos:

- 16.la depuración química de los radicales peroxilo (LOO^{*}) o alcoxilo (LO^{*});
- 17.el incremento o potenciación de protectores antioxidantes endógenos como es la vitamina E;
- 18.la acción quelante sobre el hierro o cobre;
- 19.la inserción de moléculas en la membrana que reduzcan la fluidez de los fosfolípidos y la movilidad de los radicales peroxilo y alcoxilo.

Vitamina E (α-tocoferol).

Es un depurador de radicales peroxilo, situado en la misma membrana neuronal, que actúa como elemento protector al reducir el radical LOO^{*} en LOOH, mitigando así el daño inducido en la membrana. El radical tocoferol así formado es mucho menos reactivo y relativamente estable, y es regenerado por la vía del glutatión o del ácido ascórbico.

La acción del α-tocoferol en situaciones agudas isquémicas o traumáticas es ineficaz porque tarda mucho tiempo en alcanzar concentraciones elevadas en el sistema nervioso central. En modelos experimentales de hemorragia subaracnoidea, de lesión traumática de médula espinal o de degeneración de la neurona motora, la vitamina E ha resultado parcialmente protectora de las lesiones nerviosas siempre y cuando los animales hubiesen sido tratados previamente con altas dosis, pero ello lógicamente es impracticable en la clínica. Caso distinto podría ser el de la esclerosis lateral amiotrófica.

Glucocorticoides.

Algunas moléculas glucocorticoides, especialmente la metilprednisolona, muestran propiedades antioxidantes de lípidos que son independientes de las acciones evocadas por la activación del receptor esteroide. La metilprednisolona inhibe la peroxidación de lípidos producida por el sistema xantina/xantino oxidasa (superóxido).

La metilprednisolona resultó altamente eficaz en el tratamiento de lesiones traumáticas experimentales de la médula espinal, favoreciendo la recuperación funcional del animal. El curso temporal de la acción antioxidante es paralelo al de la farmacocinética del producto. Para que exista acción protectora es preciso que la metilprednisolona se administre inmediatamente después de aplicada la lesión; de este modo se evita o se atenúa la degeneración neuronal postraumática. Como consecuencia de su acción antioxidante, el producto parece mejorar o mantener el metabolismo oxidativo, impedir el desarrollo de la isquemia postraumática, invertir la acumulación intraneuronal de Ca²⁺ e impedir la degeneración de los neurofilamentos.

Como se verá más adelante, también en la clínica se ha demostrado el efecto beneficioso de la metilprednisolona cuando se infunde de forma intensiva durante 24 horas; la dosis fue cuidadosamente calculada en función de

los datos obtenidos en la experimentación animal y en la actividad antioxidante del producto.

Aminoesteroides.

El tirilazad es un 21-aminoesteroide que carece de actividad glucocorticoide pero inhibe muy eficazmente la peroxidación de lípidos inducida por radicales de oxígeno y catalizada por hierro en el tejido nervioso. La actividad depuradora de radicales incluye a los radicales peroxilo e hidroxilo. Probablemente, la principal consecuencia de su actividad antioxidante sea la de restablecer el funcionamiento de las bombas de Ca^{2+} (ATPasas).

Por su alta afinidad por las membranas, el tirilazad se localiza y concentra en las células del endotelio vascular de los vasos cerebrales, lo que dificulta su paso ulterior al parénquima cerebral. Quizá a eso se deba su particular eficacia en las lesiones y secuelas que implican a los vasos cerebrales (hemorragia subaracnoidea), como son el vasoespasmo cerebral y la hipoperfusión postraumática. En modelos animales de lesión neuronal por traumatismo, isquemia o hemorragia subaracnoidea, el tirilazad ha mostrado con frecuencia buena actividad neuroprotectora y vasoprotectora. Se encuentra sometido a varios ensayos clínicos en pacientes con ictus isquémico y con hemorragia subaracnoidea; los primeros han demostrado un claro factor de género en el aclaramiento del producto, ya que las mujeres lo metabolizan con mayor rapidez que los varones; eso ha obligado a reajustar la dosis. De hecho, en el primer ensayo que se realizó en pacientes con hemorragia subaracnoidea el tirilazad mostró cierta eficacia sólo en varones, a la dosis de 6 mg/kg/día, empezando 48 horas después del accidente hemorrágico y continuando durante 8-10 días. Estos datos iniciales están todavía pendientes de confirmación.

Se están desarrollando nuevos productos con actividad antioxidante de lípidos. El U-78517F hubo de ser rechazado por su capacidad de deprimir la médula ósea. El U-101033E es una pirrolopirimidina que, junto a su acción antioxidante, es capaz de penetrar bien la barrera hematoencefálica. Los estudios en modelos experimentales de isquemia cerebral focal y global han resultado positivos, incluida la acción neuroprotectora en la región CA1 del hipocampo y en el neocórtex. Actúan de modo parecido las tiazolidonas LY 178002 y LY 256548, la idebenona y otros.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y DIFERENCIACION NEURAL

Muchos grupos de factores de crecimiento cumplen la definición funcional de factor neurotrófico, por cuanto promueven la supervivencia o la diferenciación de poblaciones específicas de células nerviosas. Puesto que los factores neurotróficos regulan claramente la supervivencia neuronal durante el desarrollo, parece lógico pensar que puedan también estar implicados, por

ausencia o por mala adaptación, en el desencadenamiento o secuencia de procesos degenerativos. Y por el mismo motivo, cabe pensar que su aplicación farmacológica puede tener un valor terapéutico para frenar el desarrollo y evolución de una enfermedad neurodegenerativa.

Los factores neurotróficos actúan de manera selectiva, es decir, activan un receptor específico y tienen un espectro de neuronas sobre las que ejercen su actividad. Varios factores pueden activar una misma familia neuronal, y una misma familia puede ser activada por varios factores. Los receptores sobre los que actúan pertenecen a los grupos de tirosín-cinasas (trk), serín/treonín-cinasas, y receptores de citocinas. La activación de estos receptores de membrana supone el desencadenamiento de señales y procesos intracelulares que terminan por regular la transcripción de genes implicados en la síntesis de proteínas, las cuales han de intervenir en el mantenimiento y diferenciación de la neurona. Algunas pueden cumplir una acción antiapoptótica, de forma que su disminución o carencia (por falta de la señal provocada por el factor neurotrófico) termina por facilitar el proceso de apoptosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALEGRE M., NOÉ E., LUQUIN M.R., 1997. Patogenia de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Med. Univ. Navarra* 41: 46-57.
2. BRIONI J.D., DECKER M.W. (Eds.), 1997. *Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Molecular and neurobiological foundations*. New York, Wiley-Liss.
3. FLÓREZ J., 1998. Terapéutica neuroprotectora. *Medicine* 7(99): 4617-4632.
4. FLÓREZ J., 1998. Terapéutica farmacológica de las demencias. *Medicine* 7(99): 4633-4643.
5. GREEN A.R., CROSS A.J. (Eds.), 1997. *Neuroprotective agents and cerebral ischaemia*. New York, Academic Press.
6. MARTIN J.B., 1999. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N. Eng. J. Med.* 340: 1970-1980.
7. WEINSTOCK M., 1999. Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS Drugs* 12: 307-323.

LA UTILIZACIÓN DE ANALGÉSICOS EN EL ANCIANO

J. Flórez

*Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander*

INTRODUCCIÓN: EL DOLOR EN EL ANCIANO

Los estudios de prevalencia de dolor en la población anciana son altamente contradictorios. Pero, en cualquier caso, de lo que no hay duda alguna es de que una proporción considerable de ancianos experimenta dolor. Entre el 2 y el 27% se queja de sufrir migraña o cefalea tensional, del 14 al 49% sufre dolor de espalda, y del 24 al 71% tiene dolores articulares. Estas cifras pueden incluso aumentar en pacientes institucionalizados; del 71 al 83% llegan a declarar algún tipo de dolor. La mayoría de estos dolores son de grado ligero o moderado, con frecuencia intermitente. Y si bien en ocasiones pueden repercutir en una marcada reducción de la actividad general, otras veces, por el contrario, se observa un mayor grado de tolerancia al dolor, o una mejor actitud psicológica para sufrirlo o afrontarlo.

El **dolor agudo**, ocasionado por una lesión tisular o por un proceso infeccioso, parece ser experimentado por el anciano de un modo algo diferente. De entrada se aprecian diferencias en la sintomatología, incluido el dolor, que podríamos llamar atípica. De hecho, situaciones patológicas que en adultos jóvenes se manifiestan en forma de dolor, en el anciano pueden hacerlo en forma de confusión, desasosiego, agresión, anorexia o fatiga, síntomas todos ellos que nos confunden y nos retrasan en el diagnóstico lo que, incluso, puede favorecer la mortalidad. Esto se ha comprobado, por ejemplo, en el caso del infarto de miocardio que se muestra asintomático hasta en un 30%, o con síntomas atípicos en otro 30%. Lo mismo puede suceder con la presentación de una úlcera duodenal, apendicitis, pancreatitis u otra infección abdominal. En conjunto, cabría afirmar que los ancianos tienden a quejarse menos de dolor que los jóvenes ante una condición patológica aguda y, cuando lo hacen, lo refieren como de intensidad más moderada.

En el **dolor postoperatorio** no hay datos concluyentes. En general puede afirmarse que la analgesia conseguida por los opioides en el anciano es

superior a la obtenida en los jóvenes, pero ello puede deberse a factores farmacológicos que ya se comentarán. En la analgesia controlada por el paciente (APC), la cantidad de analgésicos que se autoadministra un anciano es también inferior a la del adulto joven.

El **dolor crónico** es, sin duda, el más abundante en la población anciana y ocupa el primer puesto en la acción terapéutica. En cuanto a la intensidad del dolor crónico, los datos son muy contradictorios: unos indican mayor intensidad del dolor conforme aumenta la edad, y otros justo lo opuesto. Es posible que esta enorme variabilidad se deba al modo de valorar la intensidad del dolor y, sobre todo, al diverso grado con que intervienen dos dimensiones fundamentales de la percepción del dolor: la cognitiva y la afectiva. La dimensión cognitiva se refiere a la valoración y apreciación del dolor y lo que puede significar, así como al modo de afrontarlo y controlarlo en función de su experiencia, sus creencias y su postura existencial. La dimensión afectiva comprende generalmente las expresiones de ansiedad o de depresión; la segunda ha sido mucho menos estudiada que la primera.

El dolor crónico se acompaña en muchas ocasiones de síntomas depresivos, con independencia de la edad. Pero es en los ancianos en donde parece existir una relación más directa, de modo que los cambios ocasionados sobre la intensidad del dolor repercuten más directamente en el nivel de depresión, y viceversa. Asimismo, la población anciana con depresión se queja de dolores más intensos y de más episodios dolorosos que la no deprimida. Y por otro lado, los ancianos con dolor crónico puntúan más alto en las escalas de depresión que los ancianos que no lo tienen. Todo ello tiene su lógica repercusión tanto para el diagnóstico como para el tratamiento; a veces, el único síntoma del dolor es la depresión.

Las consecuencias del dolor crónico en el anciano son abundantes y repercuten fuertemente en su vida diaria; ya ha sido citada la depresión pero también son destacables el insomnio, la dificultad para andar, la lenta y difícil rehabilitación, etc. Estos hechos obligan a incrementar el número de servicios que se han de utilizar y reducen la calidad de vida del anciano.

Sigue siendo útil clasificar el dolor crónico del anciano de acuerdo con las cuatro categorías clásicas, por sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas:

20. Dolor nociceptivo

- Artropatías (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota, artropatías postraumáticas, síndromes de columna cervical o lumbar).
- Mialgias (por ejemplo, síndrome de dolor miofascial)
- Ulceraciones de piel o mucosas
- Trastornos inflamatorios no articulares (por ejemplo, polimialgia reumática)
- Trastornos isquémicos

- Dolor visceral (dolor de vísceras y otros órganos internos)

21. Dolor neuropático

- Neuralgia postherpética
- Neuralgia del trigémino
- Polineuropatía diabética dolorosa
- Dolor post-ictus (dolor central)
- Dolor post-amputación
- Dolor mielopático o radiculopático (por ejemplo, estenosis espinal, aracnoiditis)
- Dolor facial atípico
- Síndromes del tipo de la causalgia

22. Dolor con fisiopatología mixta o indeterminada

- Cefaleas crónicas recurrentes (por ejemplo, cefalea tensional, migraña, cefaleas mixtas)

23. Síndromes dolorosos de base psicológica

- Trastornos con somatización
- Reacciones histéricas

PRINCIPIOS GENERALES DE LA APLICACIÓN DE ANALGÉSICOS EN EL ANCIANO

La administración de fármacos analgésicos sigue siendo el método más oportuno y más utilizado para aliviar o suprimir el dolor; también lo es en la población anciana. Pero la realidad es que los ancianos son excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos realizados con fármacos analgésicos. En un estudio de 83 ensayos randomizados sobre analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que abarcaba a casi 10.000 pacientes, sólo el 2,3% tenía más de 65 años y ninguno sobrepasaba los 85 años.

Las peculiaridades que ofrece esta población repercuten lógicamente en el modo de empleo de los analgésicos. Destacan las siguientes:

- Diferencias en sensibilidad a la acción analgésica que pueden deberse a cambios en los elementos diana de los fármacos: receptores farmacológicos, sensibilidad de enzimas, estado de las vías de señalización intraneuronal, sensibilidad de los sistemas de neurotransmisión.
- Diferencias en las propiedades farmacocinéticas de los analgésicos, como consecuencia de las modificaciones que van surgiendo en el organismo que envejece: agua corporal, procesos de absorción, de metabolización, de excreción.

- Diferencias en la sensibilidad o grado de tolerancia a las reacciones adversas. Por ejemplo, la confusión de los opioides, la fragilidad de la mucosa gastrointestinal frente a un AINE, la mayor sensibilidad a la acción anticolinérgica de un tricíclico.

Ante cualquier dolor, es bueno dar al paciente esperanza y seguridad de que puede ser aliviado; pero cuando se trata de un dolor crónico, no sería realista e incluso podría ser perjudicial suscitarle la falsa esperanza de que va a ser suprimido por completo. Es preferible explicar de forma razonable y ponderada las posibilidades y limitaciones de los tratamientos, la necesidad de aplicar con prudencia uno u otro fármaco, o de retirarlo si resulta inútil o perjudicial.

Si bien los ancianos son más sensibles a las reacciones adversas, puede decirse que en su mayoría los analgésicos son eficaces y relativamente bien tolerados cuando se aplican de modo ajustado. Pueden mostrar una mayor sensibilidad analgésica a los opioides, lo que sugiere la posibilidad de reducir la dosis; de ahí que la recomendación de “empezar despacio y seguir despacio” sea lo más apropiado para eliminar el riesgo de efectos secundarios. Como en el resto de la población, el efecto analgésico alcanzado es el mejor indicador de la dosis que se debe administrar y del ritmo de su administración.

Igualmente, será necesario conjuntar a veces el tratamiento farmacológico con otras formas de terapia no farmacológica, tanto la que tiene como objetivo final la analgesia como aquella otra que apunta claramente a las dimensiones cognitiva y afectiva del dolor. No olvidemos tampoco que, con toda probabilidad, el anciano está recibiendo medicación para tratar otras alteraciones patológicas; es decir, la polifarmacia es un hecho real y necesario. Más aún, puede ser conveniente asociar algún segundo fármaco para reducir el riesgo de toxicidad de un analgésico (por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista H₂ junto a un AINE), o asociar dos analgésicos para mejorar la eficacia o reducir la toxicidad de cada uno.

En los pacientes ancianos, el uso crónico de AINE va acompañado de una mayor frecuencia de efectos adversos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta del 1% en la población general al 3-4% en pacientes de más de 65 años y al 9% si hay antecedentes de lesión. Han de recordarse los principales factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal, que exigen la aplicación de medidas profilácticas: mayores de 65 años, administración conjunta de esteroides, utilización de anticoagulantes, historia previa de úlcera péptica o de intolerancia a AINE. De ahí que habremos de ser muy cautos a la hora de valorar si en un dolor existe realmente un componente inflamatorio que exige tratamiento con AINE. El caso más significativo es probablemente el de la enfermedad articular degenerativa u osteoartritis degenerativa, que provoca dolor crónico a veces muy marcado. Es muy corriente prescribir un

AINE en estos casos, y a veces a dosis elevadas que se mantienen largo tiempo, cuando lo más recomendable es recurrir primero al paracetamol hasta la dosis máxima (4 g/día) que carece de los riesgos del AINE crónico, o incluso a un opioide menor. Lo mismo puede suceder en un dolor neuropático en el que es mejor recurrir a un anticonvulsivante o un tricíclico en lugar de un AINE.

En cuanto a la terapéutica con opioides, los principales problemas están en sus reacciones adversas de tipo neurológico (sedación, concentración, capacidad para conducir) y digestivo (estreñimiento).

De los analgésicos adyuvantes (principalmente los tricíclicos y los anti-convulsivantes) es preciso considerar su indicación en los dolores neuropáticos, pero también lo difícil que resulta que su eficacia sea completa. El perfil de reacciones adversas de estos fármacos en el anciano es alto.

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS SOBRE EL USO DE ANALGÉSICOS EN EL ANCIANO

1. Todos los ancianos que tengan disminuida su calidad de vida como consecuencia de dolor crónico son candidatos para recibir terapia antiálgica farmacológica.
2. La vía menos invasiva y que debe ser utilizada generalmente suele ser la oral.
3. Los analgésicos de rápido comienzo y corta duración de acción se emplearán en el dolor episódico (es decir, el recurrente o no continuo).

ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS Y AINES

1. El paracetamol es el analgésico de elección para aliviar el dolor de origen musculoesquelético suave a moderado, incluido el debido a la artropatía degenerativa (v. más arriba) sin pasar de los 4 g/día. En pacientes que ingieren cantidades sustanciales diarias de alcohol o tienen insuficiencia hepática, es preferible no usar paracetamol.
2. Los AINE se deben utilizar con precaución, tratando de evitar las dosis altas y durante períodos prolongados.
3. Si han de usarse crónicamente, hacerlo cuando se necesite y no de forma diaria o pautada.
4. Son preferibles los de acción corta, para evitar la acumulación.
5. Es mejor evitarlos en pacientes con anormalidad de la función renal, con historia de úlcera péptica o con diátesis hemorrágica. En el anciano pueden producir una insuficiencia renal aguda. Debe recordarse que no todos los AINE ejercen la misma toxicidad gastrointestinal (por ejemplo, pi-

roxicam > naproxeno > meloxicam. Habrá que estar atentos a los resultados en gran escala de los anti-COX2 (por ejemplo, el grupo de los coxib).

6. Se debe evitar la utilización simultánea de dos AINE.
7. Hay que recordar las limitaciones que puede haber para alcanzar la dosis techo, por la toxicidad inherente o por la ineficacia del producto.
8. Las modificaciones farmacocinéticas de los distintos AINE por causa de la edad no llegan a tener un valor claramente significativo que obligue a modificar la dosis, salvo que se sumen claros cambios en la función renal o hepática. Puede haber una cierta reducción de la eliminación del ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno, sin trascendencia clínica.

Tabla 14.1. Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos¹.

Fármaco	Dosis máxima	Cambios farmacológicos	Precauciones y recomendaciones
Paracetamol	4000 mg/24 h (en dosis cada 4-6 h)	Es hepatotóxico a dosis supra-máximas	No sobrepasar las dosis recomendadas
Ácido acetil-salicílico	4000 mg/24 h (en dosis cada 4-6 h)	Hemorragia gástrica; alteración de la función plaquetaria	Evitar dosis altas durante largos periodos
Ibuprofeno	2400 mg/24 h (en dosis cada 6-8 h)	La alteración gástrica, renal o plaquetaria puede ser dosis-dependiente; estreñimiento, confusión o cefaleas pueden ser más corrientes en los ancianos	Evitar dosis altas durante largos periodos
Naproxeno	1000 mg/24 h (en dosis cada 8-12 h)	Toxicidad similar a la del ibuprofeno	Evitar dosis altas durante largos periodos
Metamizol	2000 mg/24 h (en dosis cada 6-8 h)	Vigilar parámetros sanguíneos y alteración gástrica	Hipotensión y fallo renal por vía im/iv
Rofecoxib	12,5 mg/24 h		Vigilar patología gastrointestinal al pasar de 12,5 a 25 mg/día

ANALGÉSICOS OPIOIDES

1. Se admite que, en general, los ancianos tienen una mayor sensibilidad a la acción de los opioides, tanto en su vertiente terapéutica (analgesia) como yatrogénica (sedación, reacciones especiales). Esta mayor sensibilidad es independiente de las modificaciones de carácter farmacocinético que se aprecian en el anciano.
2. La semivida de eliminación de la morfina, del fentanilo y remifentanilo está reducida en el anciano. En el caso de la petidina (meperidina), dado que se convierte en norpetidina y ésta se elimina por riñón en su totali-

dad, la disminución de la función renal propia del anciano hace incrementar sus niveles incrementando su riesgo de toxicidad. No es aconsejable dar petidina en ancianos.

3. Son útiles en dolores moderados a intensos, especialmente de tipo nociceptivo.
4. Si el dolor es episódico, es mejor prescribirlos cuando sean necesarios y no de forma pautada.
5. Los de acción prolongada o los preparados de liberación retardada deben reservarse para los dolores continuados. Pero si dentro de éstos hay una exacerbación del dolor, se tratará con un opioide de acción corta y de comienzo rápido. Estas exacerbaciones pueden deberse a que:
 - z) el nivel de fármaco desciende antes de administrar la dosis siguiente;
 - aa) aparece un dolor de manera incidental por causa de algún esfuerzo o de la actividad realizada (suele ser previsible);
 - bb) de manera espontánea en el dolor neuropático (no suele ser previsible).
6. El ajuste de la dosis ha de hacerse con todo cuidado, teniendo en cuenta:
 - cc) la persistencia del dolor y la probabilidad de que haya una exacerbación;
 - dd) la farmacocinética y farmacodinamia de cada opioide en el anciano y su propensión a ser acumulado;
 - ee) la necesidad de prever las reacciones adversas, para prevenirlas o tratarlas con rapidez.
7. Hay que prevenir la aparición de estreñimiento en el tratamiento crónico con opioides. Para ello hay que iniciar de inmediato un régimen profiláctico de regulación intestinal. Se deben evitar los agentes de masa, y se animará a ingerir líquidos en cantidad adecuada, a realizar ejercicios, andar, y tener actividad física. En cada visita de seguimiento se evaluará la actividad intestinal. Si fuera necesario recurrir a fármacos estimulantes de la motilidad intestinal, se hará previamente un examen rectal para descartar la existencia de un impacto rectal. Para asegurar la defecación de forma regular, se pueden prescribir los osmóticos o los estimulantes directos; pero no se hará si hay signos o síntomas de obstrucción. En caso de impactación fecal, se recurrirá a un enema o extirpación manual.
8. Ha de preverse la posible aparición de sedación ligera o de cierta alteración en la capacidad cognitiva. Suele haber tolerancia a estos efectos, pero en tanto se desarrolla, se debe aconsejar al paciente que no conduzca vehículos, y que se prevean las posibles caídas o accidentes. Cuando hay que hacer una rápida escalada de dosis, es más posible que aparezcan una sedación intensa o una depresión respiratoria. Si se necesita administrar naloxona, hacerlo con cuidado porque reaparecerá el dolor.

9. Las náuseas y vómitos ocurren con cierta frecuencia, aunque a la larga se produce tolerancia. Si la náusea es ligera, desaparece espontáneamente en pocos días; si persiste, quizá haya que emplear otro opioide, o se recurre a antieméticos empezando por lo que producen menos efectos secundarios en los ancianos (no es infrecuente que la metoclopramida produzca extrapiramidalismo en el anciano).
10. El prurito se trata con antihistamínicos y la mioclonía con clonazepam (o cambiando de opioide).

Tabla 14.2. *Analgésicos opioides*¹.

Fármacos	Eqv. oral	Dosis de comienzo	Efectos del envejecimiento	Precauciones y recomendaciones
Fármacos de acción corta				
Morfina sulfato	30 mg	15-30 mg cada 4 h	Semivida intermedia; los ancianos son más sensibles a los efectos secundarios	Empezar con dosis bajas y ajustar según alivio; usar de modo continuo si el dolor es continuo, y de modo intermitente si es episódico; anticipar y prevenir los efectos secundarios
Codeína	120 mg	30-60 mg cada 4-6 h	En combinaciones con paracetamol o AINE, limitar las dosis; estreñimiento	Iniciar pronto un programa contra el estreñimiento; no exceder la dosis máxima recomendada
Fármacos de acción prolongada				
Morfina de liberación mantenida	30 mg	15-30 mg cada 12 h, o el equivalente del opioide dado anteriormente en 24 h dividido en dosis cada 12 h	Es raro que se necesiten dosis superiores a las recomendadas	Escalar la dosis lentamente porque puede haber acumulación; en casos de exacerbación del dolor, se necesitarán opioide de acción inmediata
Fentanilo transdérmico	Seguir instrucciones	En pacientes que no han recibido opioides, no pasar de 25µg/h	En los ancianos la eficacia puede durar más de 72 h	Los efectos máximos de la primera dosis pueden verse a las 18-24 h. En las exacerbaciones del dolor, ajustar lentamente los opioides de acción corta

FÁRMACOS COADYUVANTES

1. Son especialmente útiles en algunos cuadros de dolor neuropático, solos o en combinación con los opioides y AINE. Hay que aceptar su limitada eficacia; en ocasiones, lo más que se puede conseguir es un alivio del dolor, no la supresión total.
2. La carbamazepina es el fármaco de elección en la neuralgia del trigémino.

Tabla 14.3. Fármacos coadyuvantes¹.

Fármaco	Dosis inicial (oral)	Indicaciones específicas	Modificaciones farmacológicas	Precauciones y recomendaciones
Corticosteroides (prednisona)	2,5-5 mg/día	Procesos inflamatorios	Mayor riesgo de hiperglucemia, osteopenia y Cushing	Evitar dosis altas durante largo tiempo
Antidepresivos tricíclicos	10 mg al acostarse	Dolor neuropático, trastornos del sueño	Mayor sensibilidad a los efectos secundarios, especialmente los anticolinérgicos	Vigilar cuidadosamente los efectos anticolinérgicos. Empezar con una dosis mínima y ajustar muy despacio, 10 mg cada 3-5 días
Anticonvulsivantes				
Clonazepam	0,25-0,5 mg	Dolor neuropático	Pueden producir somnolencia, ataxia, mareo, leucopenia, trombocitopenia	Empezar con 100 mg, una vez al día, y subir lentamente dos al veces al día; después 200 mg, etc. Vigilar recuento y fórmula
Carbamazepina	100 mg	Dolores lancinantes (p. ej., neuralgia del trigémino)		
Gabapentina	100 mg	Dolor neuropático	Parece tener menos efectos secundarios que la carbamazepina	Empezar con 100 mg y ajustar aumentando lentamente; vigilar efectos secundarios: ataxia, edemas de tobillo
Anestésicos locales				
Mexiletina (oral)	150 mg	Dolor neuropático	Son corrientes el temblor, mareo, inestabilidad, parestesias. Rara la lesión hepática o discrasias sanguíneas	Evitarla en pacientes con cardiopatía; empezar con dosis bajas y subir lentamente. Vigilar el ECG
Lidocaína (intravenosa)	3-5 mg/kg infusión cada 15-30'	Test diagnóstico	Delirio	Para predecir respuesta a otro anestésico local oral en el dolor neuropático.
Otros compuestos				
Baclofén	5 mg	Dolor neuropático, espasmo muscular	Probablemente, aumento de sensibilidad y reducción del aclaramiento	Vigilar la debilidad muscular, disfunción urinaria; evitar la suspensión brusca

3. Al elegir, hay que inclinarse por el producto que presente un perfil más bajo de reacciones adversas.
4. Ha de empezarse con dosis bajas y aumentar muy lentamente; eso minimiza la aparición de efectos secundarios y mejora la confianza del paciente en el fármaco. Habrá de vigilarse estrechamente la aparición de efectos secundarios, sobre todo de aquellos que repercutan más seriamente en la calidad de vida del anciano.

COMBINACIONES A DOSIS FIJAS

5. No se debe exceder de la dosis máxima recomendada, tanto para el paracetamol como para los AINE.
6. Debe preverse el efecto techo, es decir, puede alcanzarse la máxima dosis sin que se vea un efecto completo debido a los límites impuestos por la toxicidad del paracetamol o de los AINE.

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

7. Cuando se comienza y se ajusta la medicación analgésica, o cuando se cambia la dosis, es preciso evaluar con frecuencia la eficacia y los efectos secundarios de la medicación. Si la medicación se mantiene a largo plazo, habrá que volver evaluar periódicamente a los pacientes tanto en lo relativo a la eficacia como a la toxicidad.
8. Si la medicación a largo plazo es de tipo opioide, habrá que vigilar para que no aparezcan formas inapropiadas o peligrosas de empleo: que no reciba opioides prescritos por otro médico, que no se emplee con otros fines (alivio de la ansiedad o de la depresión). Pero el talante del médico debe ser franco y abierto, y no mostrar mayor preocupación que la que le produce la prescripción de otros fármacos para otras enfermedades (por ejemplo, la hipertensión), para no crear "opioidefobia".
9. Si la medicación a largo plazo es un AINE, habrá de vigilar periódicamente la posible pérdida de sangre por vía digestiva, la insuficiencia renal u otros signos de nefropatía por analgésicos, y las posibles interacciones con otros fármacos o con otros estados patológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. AMERICAN GERIATRICS SOCIETY PANEL ON CHRONIC PAIN IN OLDER PERSONS, 1998. The management of chronic pain in older persons. *J. Am. Geriat. Soc.* 46; 635-651.
2. CAGLIESE L., KATZ J., MELZACK R., 1999. Pain in the elderly. En: *Textbook of Pain*, 4ª edición, edit. por P.D. Wall, R. Melzack. Edinburgh, Churchill-Livingston p. 991-1006.
3. FERIA M., 1998. Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. *Medicine* 7(105): 4891-4907.
4. FLÓREZ J., 1998. Fármacos analgésicos opioides. *Medicine* 1998; 7(105): 4908-4919.
5. FLÓREZ J., 1998. Analgésicos coadyuvantes, fármacos antimigrañosos. *Medicine* 7(105): 4920-4930.
6. GONZÁLEZ-DURÁN R., 1999. Tratamiento farmacológico del dolor en el anciano. *Dolor* 14: 211-220.
7. MORENO M.R., MICÓ J.A., 1999. Farmacocinética de los analgésicos en el anciano. *Dolor* 14: 172-187.

FARMACIA Y GERIATRÍA

M. Ucelay

*Farmacéutico comunitario
Galdakao-Vizcaya*

INTRODUCCIÓN

ÍNDICE DE ENVEJECIMIENTO Y ESPERANZA DE VIDA

Se entiende por *índice de envejecimiento* de la población el porcentaje de personas mayores de 65 años con respecto al total de la misma²³. Existen datos incontestables que indican una aceleración en el proceso de envejecimiento poblacional en nuestro país durante las últimas décadas, de forma que el número de ancianos se ha incrementado de forma significativa tanto en valores absolutos (número de personas que alcanzan los 65 años de edad) como relativos respecto a la población total²³, tal y como se observa en la tabla 15.1, y las previsiones en este sentido apuntan una tendencia al alza tanto en España como en los países de nuestro entorno. Conviene puntualizar, no obstante, que si bien la sociedad clasifica como *ancianos* a aquellas personas mayores de 65 años (edad de la jubilación como trabajadores activos), la Geriatria circunscribe el empleo de este término para aquellas personas con una edad superior a los 75 años.

Tabla 15.1. ***Evolución demográfica de la población española²³***.

Año	Población total	Población >65 años	% >65 años
1981	37.682.355	4.272.018	11,3
1990	39.400.667	5.094.380	12,8
2000	40.689.410	6.110.265	15,0
2010	41.205.654	6.243.554	15,1

Entre los factores implicados en el envejecimiento poblacional destacan fundamentalmente tanto la notable reducción de las tasas de fecundidad y natalidad en las sociedades desarrolladas como la disminución de la morbi-mortalidad en ancianos, pudiéndose asimismo considerar, en un escalón inferior, los denominados “fenómenos migratorios” (desertización de áreas rurales, acompañada del envejecimiento de zonas costeras, etc.)

Este cambio –sustancial desde el punto de vista cualitativo– en la pirámide poblacional se hace tanto más evidente cuanto más desarrollada es la sociedad objeto de estudio. Así, en España se estima en la actualidad un índice de envejecimiento superior al 15%, equiparable al que se puede observar en los países de nuestro entorno (CEE), y apuntando hacia un valor oscilante entre el 20-25% para el año 2025 ²³ (tabla 15.2).

Tabla 15.2. *Índices de envejecimiento (>65 años), 1960-2020²³*.

País	1960	1986	2000	2020
USA	9,3	12,1	12,2	16,2
Dinamarca	11,2	15,3	14,9	20,1
Suecia	11,8	17,5	16,6	20,8
R. Unido	11,7	15,3	14,5	16,4
Italia	9,1	13,1	15,4	19,1
Francia	11,6	13,2	15,2	19,5
Alemania	10,6	15,1	17,0	21,7
Suiza	11,0	14,7	16,8	24,4
España	8,2	12,8	14,6	17,9

El aumento significativo de la *esperanza de vida adicional* (definida como “la probabilidad de años a vivir, a partir de una edad señalada, y por parte de un individuo que habita en un entorno concreto”) en las sociedades desarrolladas constituye uno de los cambios sociales más notables en los albores del nuevo milenio. En la actualidad, datos relativos a nuestro país indican una esperanza de vida, a partir de los 65 años, de 16 años para los hombres y de 20 años para las mujeres, lo que nos sitúa a la cabeza de Europa en lo que respecta a este índice, predictivo de la longevidad (tabla 15.3).

Tabla 15.3. *Expectativa de vida en la CEE²³*.

País	Período	Al nacimiento		A los 65 años	
		Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Alemania	1985-87	71,8	78,4	13,8	17,6
Bélgica	1982-83	70,5	77,2	13,1	17,0
Dinamarca	1986-87	67,8	77,6	14,1	17,9
España	1985-86	73,1	79,6	15,1	18,6
Francia	1985-88	71,8	80,0	14,8	19,2
Grecia	1985	72,6	77,6	14,4	16,9
Holanda	1986-88	72,2	78,9	13,5	18,1
Irlanda	1985-87	71,0	76,7	12,6	16,2
Italia	1985-87	72,6	79,1	14,2	18,0
Luxemburgo	1985-88	70,6	77,9	13,1	17,2
Portugal	1988	70,6	77,7	14,2	17,5
Reino Unido	1984-86	71,7	77,5	13,3	17,2

Especial relevancia adquieren los datos referidos al colectivo de personas que superan los 80 años, sector en el que concurren una serie de circunstancias especialmente desfavorables (mayor incidencia de patologías, incapacidad para ejecutar labores sencillas, dependencia de terceros, menor poder adquisitivo y falta de integración social, entre otros), y cuya proporción suponía en España, en el año 1991, una cifra superior al 21% en relación al total de la población anciana³⁹, con una previsión cercana al 30% para el año 2016 (tabla 15.4). Esta situación, que ha rebasado ampliamente los cálculos inicialmente previstos al respecto, está empezando a plantear graves problemas a la Administración, no siendo el menos importante de ellos el mantenimiento, en las presentes condiciones, del actual sistema de protección social, al tratarse, en la mayoría de los casos, de pacientes con patologías de carácter crónico, lo que implica –entre otras cosas– un incremento sustancial en la factura farmacéutica (a este respecto, según un estudio efectuado por un grupo técnico de la OMS, más de la mitad del consumo total de medicamentos del mundo desarrollado corresponde a personas mayores de 60 años, con enormes diferencias entre países e instituciones⁴⁵).

Tabla 15.4. **Evolución de la población mayor de 80 años (“cuarta edad”)³⁹.**

Año	Población > 80 años	Población > 65 años	% > 80 años respecto > 65 años	Población total	% > 80 años respecto población total
1991	1.142.929	5.345.208	21,4	38.899.761	2,9
2016	2.226.953	7.574.097	29,4	44.312.824	5,4
2026	2.315.105	8.659.715	26,7	40.768.174	5,7

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD EN EL ANCIANO

Se calcula que el 81,3% de los hombres y el 87,3% de las mujeres mayores de 65 años padecen algún tipo de enfermedad crónica. Existen una serie de patologías predominantes en el anciano, siendo las más importantes, desde un punto de vista cuantitativo: enfermedades cardiovasculares (incluyendo la hipertensión arterial), diabetes mellitus, patologías del aparato locomotor y de los órganos de los sentidos⁶ (figura 15.1). Esta predisposición a padecer más enfermedades, junto con una mayor vulnerabilidad a todo tipo de agresión, al estar muy disminuidas sus reservas fisiológicas debido a las pérdidas progresivas y acumuladas de sus mecanismos de defensa, confieren una especificidad al paciente geriátrico³².

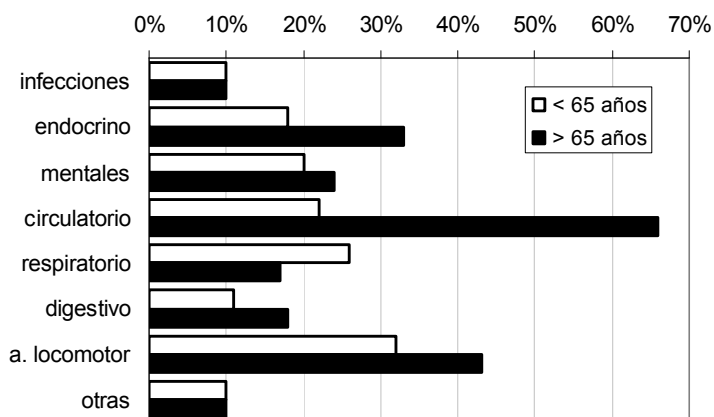


Figura 15.1. Patologías predominantes en el anciano, en porcentaje de pacientes⁶.

Así, en ancianos resulta habitual la manifestación de alguna o todas de las siguientes circunstancias:

- la presencia de enfermedades ocultas, no detectadas por el médico ni referidas por el paciente (por ejemplo, patologías de los pies, pequeñas incontinencias, etc.)
- la presentación atípica de diversas enfermedades, bien con sintomatología larvada (por ejemplo, neumonía sin fiebre), bien con signos inespecíficos (por ejemplo, cuadro confusional en el seno de una infección urinaria).
- la circunstancia de padecer varias enfermedades agudas o crónicas de forma concomitante (pluripatología), por lo que a menudo éstas se confunden entre sí, debido a distintas causas (atribución de síntomas recientes a una enfermedad crónica conocida, ocultación o retraso en la aparición de una segunda patología, etc.)

EMPLEO DE MEDICAMENTOS EN GERIATRÍA: PRINCIPIOS GENERALES.

Conviene recordar que la prevalencia del consumo habitual de medicamentos por parte de la población anciana en España es elevada, oscilando entre el 55-90% de la misma, según diversos estudios efectuados al respecto en diversos ámbitos de atención primaria, tanto en el medio urbano como rural, estableciéndose unas tasas de consumo similares a las alcanzadas a otros países desarrollados de nuestro entorno. Así, en el medio ambulatorio el número medio de fármacos consumidos por día es de dos a cuatro, mientras que en las residencias el consumo se incrementa hasta los seis-ocho

fármacos al día, pudiéndose disparar estas cifras aún más en el ámbito hospitalario^{4, 6, 9, 11, 18, 33, 34}.

Un análisis más pormenorizado de estos estudios revela la mayor prevalencia de consumo de medicamentos en mujeres, lo cual resulta lógico si atendemos a su mayor esperanza de vida (80 años, frente a los 73,1 años en el hombre), a una mayor incidencia de enfermedades crónicas y a que acuden con mayor frecuencia a la consulta del médico⁴⁶.

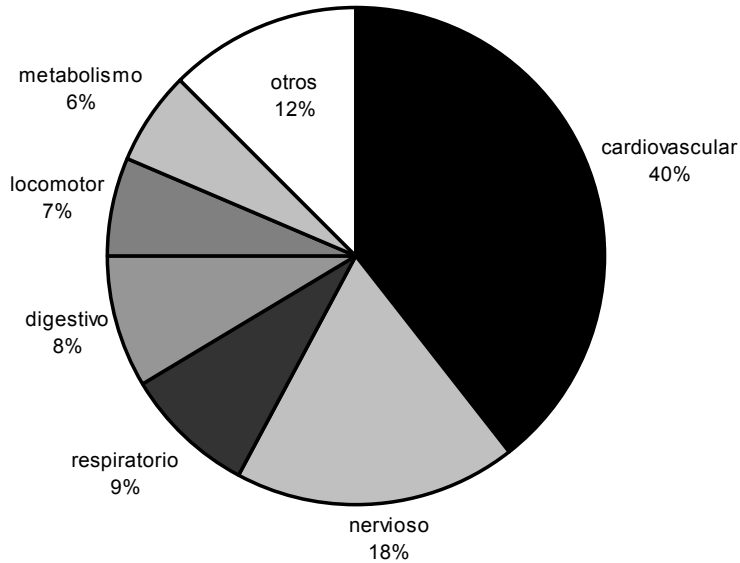


Figura 15.2. Grupos terapéuticos más habitualmente utilizados por los ancianos⁴⁶.

Las figuras 15.2 y 15.3 muestran los grupos terapéuticos más habitualmente empleados por los ancianos. Conviene reseñar que la clasificación anatómica de especialidades presenta ciertas limitaciones cuando se pretende hacer un análisis detallado de los fármacos; por ejemplo, el ácido acetilsalicílico que a dosis bajas se utiliza como antiagregante plaquetario, aparece en la clasificación como analgésico no narcótico, dentro del grupo correspondiente al sistema nervioso; esta misma circunstancia se repite cuando se consideran medicamentos que tienen más de una utilidad (por ejemplo, antagonistas del calcio, empleados como antianginosos o antihipertensivos).

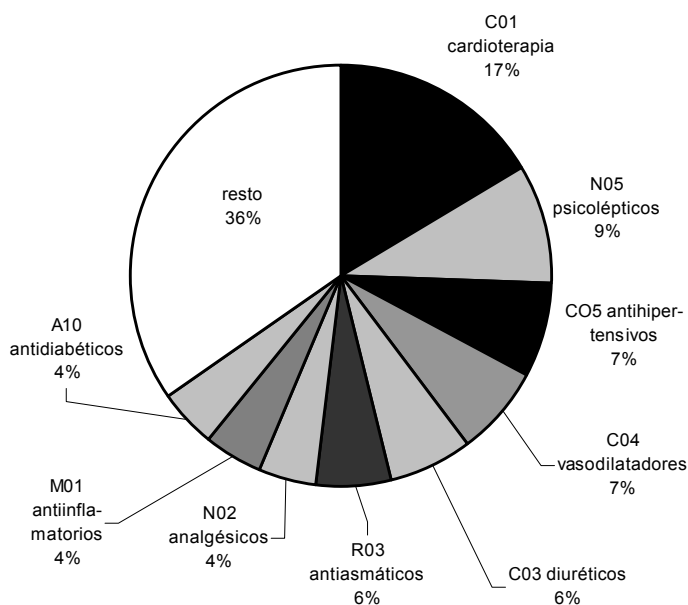


Figura 15.3. Subgrupos terapéuticos más habitualmente utilizados por los ancianos⁴⁶.

A la hora de establecer los principios de la terapia farmacológica en el anciano, habrá que atender a tres tipos de factores:

- Los derivados de los **cambios biológicos** que se producen en el anciano directamente relacionados con su edad. El envejecimiento *per se* está asociado a una serie de cambios en el organismo capaces de influir de forma notable en el comportamiento de los fármacos en el mismo, que están directamente relacionados, por una parte, con las modificaciones experimentadas en el tamaño corporal, proporción y distribución de agua y tejido graso, de forma concomitante con las limitaciones funcionales propias de los diferentes aparatos y sistemas de la economía (y muy especialmente a nivel de riñón, hígado, aparato digestivo y corazón), lo que finalmente se va a traducir en diversas modificaciones de carácter farmacocinético y por otra con las modificaciones soportadas por los diferentes sistemas reguladores partícipes en la homeostasis (fundamentalmente, pérdida del número y sensibilidad de receptores), que se traducirán, en última instancia, en alteraciones de carácter farmacodinámico^{7,20,31,36,37,41,44}.
- Los derivados de la **pluripatología**, ya que muchas enfermedades prevalentes en el anciano pueden modificar por sí mismas la respuesta frente a

los medicamentos; además, el hecho de consumir un número elevado de fármacos incrementa de forma exponencial la posibilidad de soportar efectos adversos, consecuencia de las interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los mismos.

- Los denominados **factores socio-culturales**, condicionantes en muchos casos de las respuesta farmacológica, y entre los que cabe citar la automedicación (especialmente en pacientes ambulatorios, con EFP), el incumplimiento terapéutico por diversos motivos y las modificaciones de los hábitos dietéticos.

Algunos aspectos que aparecen enumerados en esta sección ya han sido tratados con detalle en otras sesiones del curso, y no parece oportuno extenderse en más comentarios reiterativos. En todo caso, la figura 15.4 muestra de forma resumida las complejas interacciones existentes entre los factores que afectan la terapéutica farmacológica en el anciano⁴³.

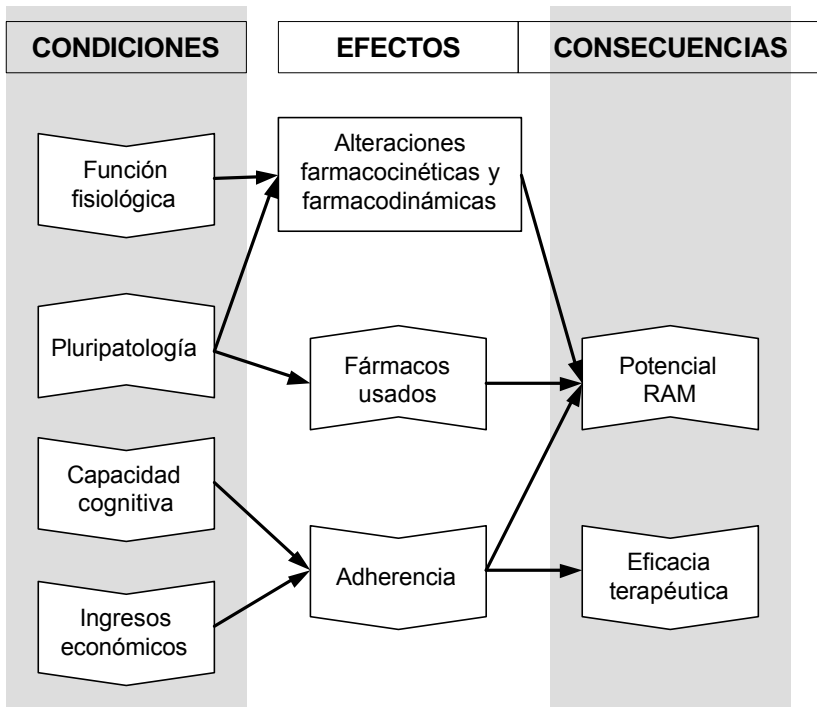


Figura 15.4. Interacciones de los factores que afectan la terapia farmacológica del anciano⁴³.

REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN EL ANCIANO

Reacciones adversas.

Obviamente, la presencia de pluripatología en el anciano va a ir acompañada, en la mayoría de los casos, de la correspondiente polimedicación. El anciano, por muchos motivos, algunos de los cuales ya han sido reseñados, resulta especialmente proclive a padecer reacciones adversas a un determinado fármaco o medicamento (RAM, definida como “todo efecto perjudicial e indeseado que aparece a las dosis habitualmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o bien para modificar una función fisiológica”).

Conviene resaltar que un reciente estudio epidemiológico efectuado en los Estados Unidos de América y relativo a la incidencia de efectos adversos en pacientes hospitalizados ha revelado una tasa extraordinariamente elevada de los mismos (en torno a un 2,1%), porcentaje que subía al 4,7% en el caso de evaluar los ingresos hospitalarios debidos a RAM. Finalmente, la incidencia de RAM mortales fue del 0,32%. Sorprendentemente, cuando se extrapoló este último resultado a la población total del país se obtuvo que las RAM representaban entre la cuarta y sexta causa de muerte en los EEUU.

En España también se han desarrollado estudios de estas características²⁶, encontrándose que entre un 1% y un 4% de las consultas de urgencias se deben a RAM, pudiéndose concluir que:

- La mayoría de las RAM que generan estas consultas de urgencia son producidas por un número reducido de grupos terapéuticos, suponiendo un 50% los debidos al empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los agentes antiinfecciosos.
- Las RAM afectan primordialmente a piel, aparato digestivo y sistema nervioso central.
- La frecuencia y gravedad de las RAM es mayor en pacientes de más de 65 años. Dicha propensión se ve sustentada por diversos factores³², los cuales aparecen reflejados en la tabla 15.5. De todos ellos, probablemente

Tabla 15.5. **Factores de riesgo de RAM en el anciano**³².

Factores biológicos

- Edad.
- Sexo.
- Raza.
- Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Factores patológicos

- Pluripatología.
- Severidad del proceso.
- Reacción adversa previa.

Factores farmacológicos

- Polimedicación.
- Dosis, complejidad y duración del tratamiento.
- Tipo de fármacos.

Factores psicosociales

- Mal cumplimiento.
 - Errores en la toma.
 - Automedicación.
 - Estado nutritivo.
-

los más determinantes son los que aparecen encuadrados como “farmacológicos”. Así, se estima que si las posibilidades que tiene un anciano de sufrir una RAM cuando toma únicamente un fármaco se sitúan en un 5%, esta cifra se eleva hasta casi el 100% si el número de fármacos es de diez o más. Lógicamente, la dosis y duración del tratamiento incidirán directamente en la probabilidad de que aparezca una RAM, así como el ingerir medicamentos especialmente susceptibles de provocarlas, tanto de libre dispensación como con receta médica^{5, 15, 29} (tablas 15.6 y 15.7, respectivamente).

- La diferencia entre sexos no resulta especialmente relevante, si bien las mujeres tienen más probabilidad de sufrir una RAM, aunque la gravedad es mayor en los hombres.

Tabla 15.6. *Fármacos de libre dispensación (EFP) habitualmente consumidos por el anciano y susceptibles de provocarle RAM.*

Fármacos	RAM
AINEs	Alteraciones gastrointestinales Ulcerogénesis Alteraciones cutáneas
Antiácidos	Sobrecarga sódica (bicarbonato) Diarreas (preparados con Mg) Constipación (preparados con Al) Encefalopatías (preparados con Al)
Antieméticos	Sedación Diarreas (metoclopramida) Síntomas extrapiramidales (metoclopramida)
Laxantes	Dependencia Deshidratación Trastornos hidroelectrolíticos
Antihistamínicos (antigripales, antialérgicos)	Sedación Estado confusional, inquietud Caídas
Vitaminas y suplementos minerales	Alteraciones gastrointestinales Intoxicación por acúmulo

Como consecuencia de lo expuesto con anterioridad, se han llegado incluso a definir algunos criterios para identificar a las personas susceptibles de sufrir RAM¹⁶:

- personas mayores de 75 años.
- talla relativamente pequeña.

- administración simultánea de varios medicamentos.
- administración de medicamentos con escaso margen de seguridad.
- alteración de la función renal.

Tabla 15.7. *Fármacos habitualmente recetados en el anciano y susceptibles de provocarle RAM.*

Aparato o Sistema	Fármacos	RAM	
Cardiovascular	Diuréticos	Hipotensión ortostática Deshidratación Trastornos hidroelectrolíticos Metabolismo glucídico y lipídico	
	Digoxina	Intoxicación digitálica, por reducción en el aclaramiento renal y mayor sensibilidad del miocardio: - arritmias - trastornos gastrointestinales - trastornos neurológicos - modificaciones de la visión	
	β-Bloqueantes	Contraindicados en: - insuficiencia cardíaca - claudicación intermitente - asma/EPOC - diabetes	
	IECR-A	Hiperpotasemia	
	Antagonistas del Calcio	Estreñimiento (verapamilo) Edemas (dihidropiridinas)	
SNC	Barbitúricos	Adicción Inducción metabolismo hepático	
	Benzodiazepinas	Sedación e hipotonía muscular (riesgo de caídas) Efectos de rebote (ansiogénesis, irritabilidad) Apnea del sueño	
	Antidepresivos	Cardiotoxicidad Hipotensión ortostática Sedación Deterioro cognitivo Alteraciones gastrointestinales	
	Antipsicóticos	Síntomas extrapiramidales Hipotensión ortostática Sedación Deterioro cognitivo	
	Analgésicos/ Antiinflamatorios	Molestias gastrointestinales Alteraciones renales Alteraciones cutáneas Trastornos hematológicos	
	Respiratorio	Broncodilatadores	Temblores, agitación Alteraciones ritmo cardíaco
	Metabolismo	Antidiabéticos o.	Hipoglucemia
Antiinfecciosos	Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	

Los principales signos y síntomas de RAM en los ancianos, junto con los fármacos que las producen, aparecen reflejados en la tabla 15.8¹⁵. Conviene resaltar que, en la mayoría de los casos, resulta extremadamente difícil establecer una relación causal entre el consumo de fármacos y la aparición de RAM, por lo que cobra una especial importancia un seguimiento rutinario y protocolizado del tratamiento farmacológico en el anciano por parte del farmacéutico, informando a la mayor brevedad al médico responsable en el caso de sospechar la presencia de una reacción adversa.

Tabla 15.8. **Principales RAM en el anciano y fármacos que las provocan.**

RAM	Fármacos
Estados confusionales Pérdida de memoria	Benzodiazepinas, antidepresivos, antipsicóticos, anticolinérgicos, AINEs, levodopa, antidiabéticos orales, corticosteroides, fenitoína, bromocriptina, antihistamínicos H2
Alteraciones del comportamiento (sedación, agitación, inquietud, irritabilidad)	Anticolinérgicos, antihistamínicos H2, digoxina, bromocriptina, levodopa, analgésicos opiáceos
Depresión	β -bloqueantes, corticosteroides, metildopa, levodopa
Caídas	Benzodiazepinas, antidepresivos, antiepilépticos, antihistamínicos H1, nitroglicerina, y todos los causantes de hipotensión postural
Hipotensión postural	Antihipertensivos, antianginosos, diuréticos, antidepresivos, antihistamínicos H1, levodopa, bromocriptina
Estreñimiento	Analgésicos opiáceos, anticolinérgicos, diuréticos, antagonistas del Ca, antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antiácidos, antieméticos
Trastornos extrapiramidales	Antipsicóticos, anticinetósicos, metoclopramida, metildopa
Incontinencia urinaria	Diuréticos (poliuria), prazosín (retención urinaria), β -bloqueantes (poliuria), litio (poliuria)

Interacciones farmacológicas.

Como consecuencia directa de la polimedicación, existe un riesgo extremadamente elevado en el paciente anciano de que se produzcan las denominadas *interacciones farmacológicas* (IF), es decir, la posibilidad de que un fármaco altere la intensidad o duración del efecto farmacológico de otros administrados al unísono. El resultado neto puede ser el aumento o disminución del efecto de uno o varios fármacos, constituyendo un efecto deseado (consecuencia favorable y buscada, en algunos casos), no deseado o inesperado (consecuencias habitualmente desfavorables).

Una interacción farmacológica puede conducir a alguno de los siguientes resultados no deseados:

- aumento del nivel o eficacia de un fármaco (sinergismo), dando lugar en último término a una intoxicación.
- disminución del nivel o eficacia de un fármaco (antagonismo), originando un fracaso terapéutico.
- aparición de reacciones iatrogénicas tóxicas, que no aparecen cuando los fármacos se administran por separado.

Las interacciones entre medicamentos constituyen, dentro de los denominados “Problemas relacionados con Medicamentos” (PRM), el grupo que da lugar a un mayor frecuencia de intervenciones en una Oficina de Farmacia (OF). A la hora de valorar una IF, habremos de tener en cuenta una serie de factores, dependientes por una parte de las propiedades intrínsecas de los fármacos interaccionantes en cuestión (por ejemplo, dosis, farmacocinética, margen terapéutico estrecho, gravedad de los efectos adversos por incremento de niveles en biofase, etc.), y por otra de la susceptibilidad individual del individuo soporte de la interacción (paciente), destacando entre éstas el padecimiento de patologías que modifiquen la farmacocinética de los fármacos (básicamente, insuficiencia renal y/o hepática), la posible automedicación, el incumplimiento terapéutico correcto de las instrucciones dictadas por el médico e, incluso, la dieta³⁸.

Asimismo, la interacción va a depender, lógicamente, del número de fármacos empleados simultáneamente, del empleo de fármacos de grupos terapéuticos similares, o de la complejidad del tratamiento impuesto⁴⁷. Otros factores que pueden implicar un incremento significativo en la probabilidad de sufrir interacciones medicamentosas son tanto el hecho de que los pacientes ancianos suelen recibir medicamentos recetados por distintos médicos sin conexión profesional entre sí (y, por tanto, sin información al respecto), como el hecho de que los ancianos no suelen declarar como medicamentos los colirios, a pesar de que algunos de ellos tienen notables efectos sistémicos⁴⁰, ni el empleo indiscriminado de plantas medicinales, tan en boga en la actualidad.

Obviamente, y a tenor de lo expuesto hasta el momento, el anciano (con alteraciones fisiológicas propias de la edad, normalmente diagnosticado de pluripatologías y, consecuentemente, polimedcado) resulta ser un individuo especialmente proclive a padecer los efectos de una interacción entre medicamentos, que no difieren esencialmente desde el punto de vista cualitativo de las observadas con pacientes de edades inferiores, aunque sí lo hacen desde el punto de vista cuantitativo y por la gravedad que acarrearán⁵. Los grupos terapéuticos que aparecen citados con mayor frecuencia en la biblio-

grafía como causantes de interacciones medicamentosas entre sí aparecen reflejados en la tabla 15.9 ^{47, 30}.

Tabla 15.9. **Interacciones fármaco-fármaco**³⁰.

Fármaco	Fármaco interaccionante	Consecuencia de la interacción
Anticoagulantes orales	Inhibidores enzimáticos (alopurinol, amiodarona, cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, metronidazol)	Incremento actividad anticoagulante (riesgo de hemorragia)
	Inductores enzimáticos (barbitúricos, rifampicina, fenitoína, carbamazepina)	Reducción actividad anticoagulante (riesgo de tromboembolismo)
	AINEs, ac. acetil-salicílico, hormonas tiroideas, anabólicos	Potenciación actividad anticoagulante (riesgo de hemorragia)
Antidepresivos tricíclicos	Inductores enzimáticos	Reducción efecto antidepresivo
	Inhibidores enzimáticos	Intoxicación por antidepresivo
Hipoglucemiantes orales e insulina	β-Bloqueantes	Enmascaramiento síntomas hipoglucemia
Digitálicos	Antagonistas del Calcio Quinidina, Amiodarona	Intoxicación digitálica
Diuréticos ahorradores de potasio	IECR-A, potasio	Hiperpotasemia Trastornos de conducción y ritmo cardíaco
Teofilina	Inductores enzimáticos	Reducción efecto teofilina (broncodilatador, etc.)
	Inhibidores enzimáticos	Intoxicación por teofilina
Psicótopos	Alcohol etílico	Potenciación efecto sedantes, etc.
Antihistamínicos H2	Ketoconazol Antiarrítmicos clases IA, III	Reducción efecto antihistamínico

Por otra parte, otro tipo de interacción a considerar en el anciano será la que se pueda dar entre los medicamentos que consume y las patologías concretas que padece³⁰ (tabla 15.10).

Tabla 15.10. **Interacciones medicamento-patología**³⁰.

Patología	Medicamento	Efecto indeseable
Demencia	Psicótrópos anticolinérgicos	Síndrome confusional
Glaucoma	Agentes antimuscarínicos Antidepresivos tricíclicos	Agudización glaucoma
Insuficiencia cardíaca	β -Bloqueantes Antagonistas del Ca	Descompensación cardíaca aguda
Trastornos de la conducción cardíaca	Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo conducción
Hipertensión arterial	AINEs	Incremento HTA
Insuficiencia arterial periférica	β -Bloqueantes	Claudicación intermitente
Hipotensión ortostática	Clorpromazina, meperidina, pentazocina, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores	Riesgo de caídas
EPOC	β -Bloqueantes Opiáceos	Broncoconstricción Insuficiencia respiratoria
Insuficiencia renal crónica (IRC)	AINEs, aminoglucósidos, agentes de contraste	Agudización IR
Diabetes	Diuréticos, esteroides, β -bloqueantes	Hiperglucemia (enmascaramiento de la hipoglucemia)
Hipertrofia próstata	Agentes antimuscarínicos Antidepresivos tricíclicos	Retención urinaria
Depresión	β -Bloqueantes, antihipertensivos de ac. central, antihistamínicos H ₂ , neurolépticos, benzodiazepinas, esteroides, digoxina (intoxicación)	Inducción o exacerbación de la depresión
Hipokalemia	Digitálicos	Arritmia cardíaca
Úlcera péptica	AINEs, anticoagulantes	Hemorragia gastro-intestinal
Gota	Diuréticos tiazídicos	Inducción o exacerbación de la gota

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN GERIATRÍA

INTRODUCCIÓN

El concepto de *valor añadido a la dispensación*, ya enunciado de forma premonitoria por el Dr. Isanta en los pasados Cursos XI y XIV de Actualización para Postgraduados en Farmacia (*Avances en el desarrollo e investigación de nuevos medicamentos* y *Decisiones acerca de la Farmacia*, respectivamente), apuntaba hacia una orientación particular del comportamiento profesional por parte del farmacéutico comunitario²⁷⁻²⁸, tendencia que ha sido plenamente confirmada en la actualidad con el auge de la denominada *Atención Farmacéutica* (AF, traducción consensuada de la expresión anglosajona “*pharmaceutical care*”²⁵) o, de acuerdo con el Dr. Giráldez, en el mencionado XIV Curso de Actualización, *cuidados farmacéuticos* (en su traducción literal del inglés)²¹ o, de forma más reciente, la expresión acuñada por Gastelurrutia y col. “*seguimiento del tratamiento farmacológico de los pacientes*”¹⁹.

En los mencionados cursos ya se postulaba la necesidad de potenciar por parte del farmacéutico comunitario la oferta de los denominados *servicios de salud*, de forma paralela con la función tradicional de la OF en lo que respecta a dispensación de medicamentos y parafarmacia en sus distintas variantes (tabla 15.11, tomada de Isanta²⁸), y de forma muy particular aquellos aspectos relativos a control, información al paciente y farmacovigilancia.

Este concepto de “servicio integral de salud” se solapa con los enunciados por distintos autores^{8,25,42} en un intento de definir la denominada atención farmacéutica, que no pretende sino establecer una metodología protocolizada de trabajo en la actuación profesional del farmacéutico, con objeto de alcan-

Tabla 15.11. *Oferta de la farmacia comunitaria, según Isanta (1995).*

PRODUCTOS

- Especialidades.
 - EFP.
 - Preparados magistrales.
 - Plantas medicinales.
 - Medicamentos veterinarios.
 - Cosméticos.
 - Ortopedia.
 - Óptica.
 - Dietética infantil.
 - Dietética de adultos.
-

SERVICIOS

- Control
 - Información de medicamentos.
 - Elaboración personalizada.
 - Dispensación.
 - Farmacovigilancia.
 - Prescripción de EFP.
 - Servicio farmacéutico en parafarmacia:
 - Dermofarmacia.
 - Nutrifarmacia.
 - Fitofarmacia.
 - Zoofarmacia.
 - Servicios administrativos.
 - Educación sanitaria.
-

zar unos resultados concretos que se van a traducir, en último término, en una mejoría de la calidad de vida del paciente (tabla 15.12), mediante la resolución de los denominados Problemas relacionados con los Medicamentos (PRM), definidos como “*un problema de salud relacionado con la farmacoterapia de un paciente que interfiere o puede interferir con los resultados esperados en ese paciente*”⁸, y cuya clasificación –acorde con la aceptada en el Consenso de Granada de 1998³⁵–, se resume en la tabla 15.13.

En todo caso, conviene recordar que no es el objetivo de la presente confe-

Tabla 15.12. **Definición de Atención Farmacéutica**^{10, 25}

Atención Farmacéutica (AF) es la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Estos resultados son: a) curación de la enfermedad; b) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente; c) interrupción o retardo del proceso patológico, y d) prevención de una enfermedad o una sintomatología.

La AF implica el proceso a través del cual un farmacéutico coopera con un paciente y otros profesionales mediante el diseño, ejecución y monitorización de un plan terapéutico que producirá unos resultados específicos para el paciente. Esta actuación profesional supone: a) identificación de PRM potenciales y reales; b) resolución de PRM reales y c) prevención de PRM potenciales.

La AF es un elemento necesario de la asistencia sanitaria, y debe estar integrada con el resto de elementos. Sin embargo, la AF proporciona un beneficio directo al paciente, y el farmacéutico es responsable directo ante el paciente de la calidad de esta asistencia. La relación fundamental en la AF es un intercambio mutuamente beneficioso, en el cual el paciente otorga autoridad al proveedor, y éste entrega competencia y compromiso (acepta responsabilidad) del paciente.

rencia profundizar en la filosofía subyacente de la AF, sobre la cual se ha generado abundante literatura. Sin embargo, si merece la pena señalar aquellos elementos que, salvando las distintas concepciones que se puedan tener sobre la AF respecto a su puesta en funcionamiento, constituyen elementos esenciales que no deben faltar en cualquier programa que pretenda llamarse “Atención Farmacéutica”:

- el paciente es el foco central de la actividad (no el medicamento), siendo el objetivo final mejorar su calidad de vida.
- debe haber una continuidad de la atención.
- la AF debe de estar estructurada o protocolizada, no sometida en ningún caso a la improvisación.
- la actividad debe de ser documentada o registrada.

Tabla 15.13. **Clasificación de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM)**^{35, 42}

PRM1	El paciente no usa los medicamentos que necesita para su enfermedad (indicación no tratada).
PRM2	El paciente usa medicamentos que no necesita para su enfermedad (medicamento erróneo).
PRM3	El paciente usa un medicamento que no parece resultar óptimo para su enfermedad o condición (baja eficacia).
PRM4	El paciente usa una dosis, pauta y/o duración del tratamiento inferior a la que necesita (subdosificación).
PRM5	El paciente usa una dosis, pauta y/o duración del tratamiento superior a la que necesita (sobredosificación).
PRM6	El paciente usa un(os) medicamento(s) que le provoca(n) una RAM (efecto adverso).

Ante la situación descrita en la primera parte de la presente sesión, no parece descabellado suponer que la OF, considerada como “Empresa de Servicios de Salud”²⁸ debiera hacer un esfuerzo de adaptación a los nuevos tiempos y dar una respuesta concreta a la necesidad de servicios sanitarios que los ancianos van a demandar en un futuro próximo. La implantación de un programa sencillo de AF en ancianos podría ayudar a superar toda una serie de aspectos negativos que este colectivo presenta en su farmacoterapia¹⁵:

- elevado número de medicamentos prescritos y consumidos.
- alto grado de incumplimiento en los tratamientos.
- alta incidencia de RAM.
- fracaso terapéutico.
- pérdida de calidad de vida del anciano.
- incremento innecesario del gasto farmacéutico.

A continuación, se presenta un modelo sencillo de implantación de Atención Farmacéutica en OF para pacientes ancianos, tanto ambulatorios como residenciados.

INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL SERVICIO DE AF DISPONIBLE EN SU FARMACIA

Obviamente, el primer paso a dar va a ser informar al paciente del servicio ofertado, con objeto de conseguir su adherencia al mismo. Básicamente, consiste en explicarle en una primera entrevista que en su farmacia habi-

tual se va a llevar –con su consentimiento– un registro pormenorizado del consumo de medicamentos que haga, junto con un seguimiento de los PRM que pueda presentar, lo que puede ir acompañado en algunos casos de una serie de mediciones (tensión arterial, analíticas, etc.) que nos den una idea aproximada de cómo evoluciona su enfermedad, guardándose este conjunto de datos en una ficha individual farmacoterapéutica (que lógicamente incluye datos personales), y asegurando en todo caso la confidencialidad de los datos aportados por el paciente o generados en la propia OF (a este respecto, resulta obligado recordar la existencia de una legislación –reglamento contenido en el Real Decreto 994/99, de 11 de junio– que establece una serie de medidas de índole técnica y organizativa, con objeto de garantizar de forma fehaciente la confidencialidad de los datos de carácter personal contenidos en ficheros automatizados).

Lógicamente, y al tratarse de un protocolo que implica un seguimiento, habrá una *entrevista inicial*, en la que se genera el archivo individualizado del paciente, y posteriormente una serie de *entrevistas sucesivas*, preferentemente concertadas con antelación y a intervalos de tiempo regulares, con objeto de optimizar el seguimiento.

Debe quedar perfectamente claro en esta primera entrevista que el único sanitario responsable del paciente a la hora de implantar un tratamiento farmacológico y prescribir uno u otro medicamento es su médico, ciñéndose la labor del farmacéutico a una labor de control más exhaustivo de la terapia farmacológica que soporta el paciente, y comprometiéndose en todo caso a informarle o, preferentemente, derivar la información hacia su médico de cabecera ante la sospecha de la existencia de un PRM o cualquier otra anomalía detectada.

Desde un punto de vista práctico, y al tratarse de personas que en un porcentaje no desdeñable presentan cierto deterioro cognitivo, sobre todo en individuos de edades muy avanzadas, resulta recomendable formalizar esta entrevista con algún familiar cercano, si es posible (en el caso de pacientes ambulatorios) o con personal responsable (en el caso de ancianos residenciados).

PLANIFICACIÓN DE LA AF

Como se ha comentado previamente, la implantación del Servicio de AF requiere su protocolización y un sistema de registro de la información, con objeto de su evaluación *a posteriori*. En este sentido, caben dos posibilidades:

- que la OF implante su propio protocolo de AF, en función de sus necesidades (empleando para ello las herramientas informáticas que considere más adecuadas: Excel, Access, Word, etc.)

- que la OF emplee un protocolo de AF comercial, que en algunos casos ya aparece ofertado junto con los sistemas informáticos de gestión más habituales; en este caso, a su vez la AF puede ir asociada a la dispensación o funcionar como un módulo independiente.

En cualquier caso, se consideran las siguientes fases²² (figura 15.5):

- Entrevista inicial (EI): elaboración de la ficha farmacoterapéutica.
- Evaluación de la información obtenida en la EI, identificación de PRM e intervención farmacéutica.
- Plan de seguimiento de la farmacoterapia: entrevistas sucesivas.
- Información al médico responsable, si es preciso.

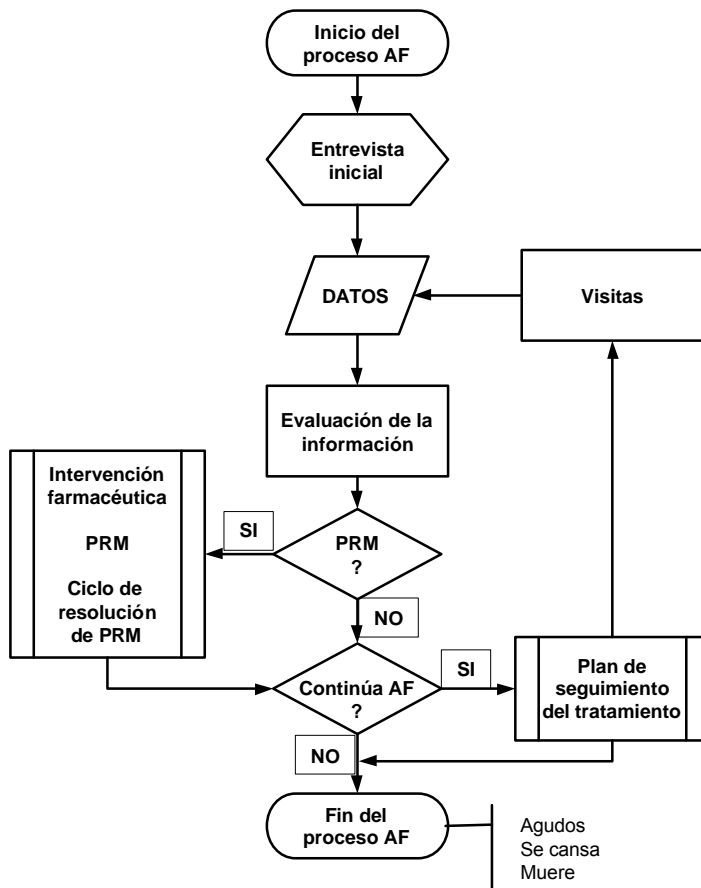


Figura 15.5. Fases secuenciales en el proceso de AF²².

Lógicamente, y en el caso de establecer un servicio de AF con un paciente anciano que sufriera alguna de las patologías cuya evolución fuera mensurable en la Oficina de Farmacia, la ficha farmacoterapéutica incorporaría un protocolo específico de AF para esa enfermedad.

EVALUACIÓN DE INFORMACIÓN OBTENIDA EN LA ENTREVISTA INICIAL, IDENTIFICACIÓN DE PRM, E INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.

El objetivo general de la evaluación de la información obtenida en la entrevista inicial y visitas posteriores es comprobar si el paciente tiene cubiertas sus necesidades respecto a su tratamiento farmacológico (indicación, efectividad y seguridad). Una vez existe constancia por parte del farmacéutico responsable de la AF de que se dispone de toda la información necesaria, comienza la valoración de los PRM, tanto reales como potenciales. Se considera *un PRM real* al que se ha manifestado clínicamente en el paciente, produciendo un problema de salud, mientras que el *PRM potencial* es aquel que, sin haberse manifestado todavía, tiene posibilidades de hacerlo, provocando el problema de salud¹⁷.

Para ello, resulta apropiado efectuar una evaluación protocolizada para cada paciente de acuerdo con los tres criterios clásicos: indicación, efectividad y seguridad (de acuerdo con la tabla 15.13), con objeto de detectar los posibles PRM.

Evaluación de la necesidad de la indicación.

¿Usa el paciente anciano todos los medicamentos que necesita? ¿Todos los problemas de salud están siendo tratados? ¿Usa el paciente anciano medicamentos que no necesita?

PRM 1.- El paciente anciano no usa los medicamentos que necesita.

- Resulta relativamente frecuente el incumplimiento del tratamiento farmacológico, atendiendo a diversos motivos (muchos de ellos derivados del deterioro cognitivo propio de la edad).
- Suele ser habitual la presencia de indicadores que incitan a sospechar la posible aparición de una nueva enfermedad, remitiendo en este caso al paciente a su médico de cabecera.
- En otros casos, puede resultar factible la dispensación de un medicamento OTC, con objeto de aliviar una patología leve.

PRM 2.- El paciente anciano usa medicamentos que no necesita.

- Debido a la polimedicación que soporta el anciano, pudiera darse el caso de que siguiera tomando una medicación correspondiente a una patología ya superada, circunstancia a evitar a toda costa.

- Los ancianos tienen una importante tendencia a la automedicación, actitud que el farmacéutico debe de corregir.
- La información extraída en esta fase debe de comunicarse al paciente y, eventualmente, al médico responsable.

Evaluación de la efectividad.

Comprobada la indicación de cada medicamento, ¿está obteniendo los resultados esperados en el paciente anciano?

PRM 3.- El paciente anciano usa un medicamento que no parece resultar el óptimo para su enfermedad o condición.

- Obviamente, el seguimiento de la evolución de la patología en el anciano es responsabilidad exclusiva de su médico; ahora bien, el farmacéutico, mediante la medición de forma rápida, sencilla y fiable, y utilizando equipos homologados, puede obtener una idea aproximada de la eficacia del tratamiento, completando de esta forma su oferta en AF¹⁰. En la actualidad, este tipo de seguimiento se circunscribe a la hipertensión arterial, diabetes, hipercolesteremia e hiperuricemia, aunque diversos autores establecen otras patologías susceptibles de seguimiento, tales como osteoporosis, anemia, etc. En cualquier caso, la información extraída en esta fase debe de comunicarse al paciente y, eventualmente, al médico responsable.

PRM 4.- El paciente anciano usa una dosis, pauta y/o duración del tratamiento inferior a la que necesita.

- Como norma general, en este punto habrá que asegurarse de que no hay incumplimiento por parte del anciano, tanto consciente (rechazo, rebeldía) como, normalmente, de forma inconsciente (ausencia de explicación adecuada, falta de comprensión de las instrucciones dadas por el médico, complejidad de la pauta horaria y/o de administración, etc.)
- Conviene recordar, a este respecto, que la práctica médica en ancianos establece que el ajuste posológico debe de hacerse con un cuidado extremo, empezando siempre con dosis bajas que se van aumentando de forma paulatina en función de la respuesta registrada en el paciente⁴¹.

Evaluación de la seguridad.

¿Se aprecian efectos no deseables de los medicamentos en el paciente anciano?

PRM 5.- El paciente anciano usa una dosis, pauta o duración superior a la que necesita.

- Conviene recordar las peculiaridades fisiológicas que presenta el anciano (sobre todo en lo relativo a metabolismo y eliminación de fármacos), que pueden repercutir directamente en un comportamiento anormal por parte de los medicamentos, conduciendo a una eventual intoxicación por sobredosificación.
- Asimismo, y atendiendo a las consideraciones expuestas en el PRM 4, el incumplimiento por parte del anciano de las instrucciones dadas por el médico puede causar, en este caso de forma opuesta a la anterior, una RAM.

PRM 6.- El paciente anciano usa un(os) medicamento(s) que le provoca(n) una RAM.

- Muchos de los fármacos de mayor utilización por parte de los ancianos son los potencialmente causantes *per se* de RAM (tablas 15.6 y 15.7).
- Como consecuencia de la polimedicación, resulta frecuente la aparición de interacciones con otros fármacos (tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas) o con alimentos (tabla 15.9).
- Obviamente, a la hora de valorar un PRM6 habrá que considerar tanto el estado nutricional del anciano, como las patologías que sufre o los factores de riesgo asociados (tabla 15.10).

Una vez valorada la información suministrada en la entrevista inicial, se procede a fijar los objetivos generales a cumplir con ese paciente en concreto, atendiendo a los siguientes aspectos:

- Eficacia de la medicación.
- Actitud del paciente, conocimiento de la patología que padece y su tratamiento.
- Alertas (que son advertencias sobre los medicamentos o el individuo que va definiendo el farmacéutico al evaluar los datos recogidos en las sucesivas visitas).
- PRM potenciales y reales.

En relación a la intervención frente a un PRM potencial, puede resultar de interés la aplicación de un diagrama de decisión (figura 15.6)¹⁷, que incorpora un algoritmo (figura 15.7) que nos ayuda a tomar la determinación de intervenir a priori o no hacerlo hasta que se manifieste el PRM, decisión que deberá ser tomada según un doble criterio: probabilidad de que ocurra el problema de salud y gravedad del mismo. El gradiente de intervenciones irá desde una simple advertencia al paciente del posible problema, hasta un seguimiento intensivo para

detectar inmediatamente el primer signo de manifestación de este PRM potencial¹⁷.

Por lo que respecta a la intervención frente a PRM reales, algunas posibilidades ya aparecían reflejadas en la anterior descripción de los PRM. No obstante, merece la pena resaltar la aparición de tres nuevas herramientas en AF, que pueden ayudar a superar muy especialmente los PRM numerados como 1, 4 y 5, como son:

- Las denominadas “etiquetas recordatorias” adhesivas, que tienen impresos los pictogramas del desayuno, comida y cena para indicar al paciente la hora de administración de la medicación, el número de unidades (comprimidos, gotas, etc.) que debe tomar a cada hora y la fecha de inicio y fin del tratamiento¹.
- Los vídeos informativos destinados a mejorar los hábitos de salud de la población (por ejemplo, “la hipertensión”²), susceptibles de ser incluidos en los programas de educación sanitaria. Obviamente, esta opción está reservada para aquellas OF que dispongan de medios audiovisuales de publicidad (monitor de TV y vídeo).

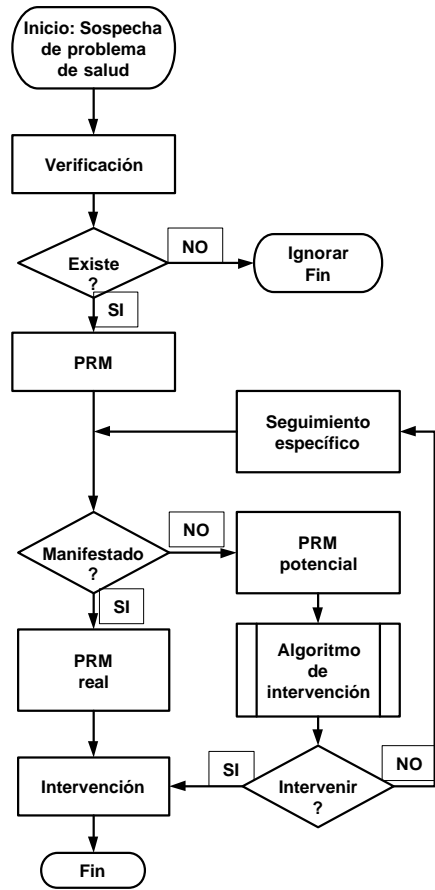


Figura 15.6. Diagrama de decisión ante un posible PRM (modificado de FERNÁNDEZ-LLIMÓS et al., 1999) ¹⁷.

		Consecuencias		
		Leve	Moderada	Grave
Probabilidades	Escasa			
	Media			
	Alta			

Figura 15.7. Algoritmo de intervención ante un PRM potencial (modificado de FERNÁNDEZ-LLIMÓS et al., 1999) ¹⁷.

- Los denominados *sistemas individualizados de dispensación y dosificación*³ (SIDD, por ejemplo, MediPACK[®]), versión sofisticada de los antiguos pastilleros, y especialmente diseñados para la dispensación de formas sólidas¹². Constan de un contenedor de cartón con 21 cajitas para la distribución de la medicación en los siete días de la semana, correspondiéndole a cada día tres cajitas del mismo color, y llevando cada una impreso el pictograma de la hora de la administración (desayuno, comida y cena).

En la parte exterior del contenedor se escriben (o imprimen, mediante etiqueta adhesiva) el nombre y apellidos del paciente y los datos más relevantes de identificación de la farmacia, mientras que en su parte inferior aparece reservado un espacio para escribir el nombre de los medicamentos y las horas a las que deben administrarse, además de posibles observaciones. La propuesta original para su uso incluye una autorización por escrito del paciente para la dispensación de su medicación por parte de la OF mediante este sistema, así como la existencia en la misma de un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) de obligado cumplimiento para la preparación de la medicación.

PLAN DE SEGUIMIENTO DE LA FARMACOTERAPIA: ENTREVISTAS SUCESIVAS

Una vez definidas las diferentes intervenciones farmacéuticas a realizar, se procede a citar al paciente a una primera visita programada, donde se materializan las mismas, proponiéndole un calendario de visitas sucesivas programadas a celebrar en la propia OF, con objeto de seguir controlando los PRM potenciales o reales, y atendiendo a los criterios anteriormente mencionados de necesidad de indicación, efectividad y seguridad, efectuando tras cada visita la correspondiente evaluación.

INFORMACIÓN AL MÉDICO RESPONSABLE

En el caso de constatar con certeza la aparición de un PRM potencial o real que pudiera tener consecuencias graves para el paciente, resulta imprescindible comunicar al médico, mediante un informe escrito, nuestras sospechas. En dicho informe, que tendrá un formato predeterminado, se ha de suministrar la información obtenida en las diferentes entrevistas con el paciente en cuestión (por ejemplo, registros de presión arterial, etc.), con objeto de que la valore y, si lo estima conveniente, modifique la medicación del paciente. En determinados casos, puede resultar factible proponer alternativas farmacológicas.

Conviene hacer notar la reticencia que pueden tener algunos profesionales médicos a aceptar el papel del farmacéutico en la AF, tal y como se ha

puesto de manifiesto recientemente en nuestro país. En este sentido, Hepler²⁴ propone, en una reciente publicación, dos posibles respuestas ante una eventual situación de rechazo a la AF que aquí se plantea:

- Tanto médicos como farmacéuticos comparten la mayoría de la responsabilidad de la morbilidad predecible relacionada con los medicamentos en el ejercicio comunitario; si los farmacéuticos proponen medidas para mejorar este problema, todos los profesionales de la salud o las apoyan u ofrecen su propio plan de mejora.
- La preocupación de los médicos por la posible interferencia profesional puede resultar un reflejo de su incertidumbre sobre las relaciones no familiares, y quizá podría reducirse cuando los profesionales sanitarios puedan desarrollar relaciones cara a cara. En este punto, puede resultar interesante ofertar a los médicos de atención primaria la posibilidad de acceder –a través del farmacéutico– a toda la información que puedan necesitar sobre diversos aspectos técnicos de los medicamentos prescritos, actividad que la OF puede desarrollar por sí misma, a través de su conexión vía Internet con Bases de Datos del Medicamento (MedLine, etc.), o bien mediante los Centros de Información del Medicamento, ubicados en los colegios profesionales.

En relación con este último tema, recientemente se ha conocido la puesta en marcha del *Proyecto Bifap* de la Agencia Española del Medicamento, que tiene como objetivo incorporar a la práctica médica en Centros de Atención Primaria una base de datos de información de farmacovigilancia (incluyendo información diagnóstica, clínica y datos relativos a la exposición medicamentosa), lo que sin duda puede constituir una herramienta útil en las labores de farmacovigilancia.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN RESIDENCIAS DE LA TERCERA EDAD

Finalmente, parece oportuno hacer algunos comentarios sobre las posibilidades que puede ofrecer la implantación de un sistema de AF en residencias de ancianos. En la actualidad el papel del farmacéutico es prácticamente nulo, limitándose exclusivamente a la dispensación de los medicamentos que solicita la residencia, sin guardar un registro adecuado y sin valorar los aspectos farmacoterapéuticos del tratamiento de cada paciente. Hay que recordar que la probabilidad de padecer PRM1-5 en pacientes residenciados suele ser muy reducida respecto a los denominados pacientes ambulatorios, debido al estricto control y seguimiento que suelen tener estos ancianos.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, ¿en qué aspectos puede resultar factible la implantación de AF en pacientes residenciados?

- a) Fomento de la utilización de SIDD¹³, con objeto de superar los PRM numerados como 1, 4 y 5. En todo caso, la tendencia más extendida

es que la farmacia sirva la medicación a la residencia geriátrica y que ésta, mediante un dispositivo de ayuda en el cumplimiento posológico, prepare la medicación de sus residentes sin ayuda externa. No obstante, puede resultar útil la ayuda del farmacéutico a la hora de establecer los correspondientes protocolos de trabajo (que, en un futuro próximo, probablemente serán exigidos por la Administración).

- b) Evaluación sistemática de la posibilidad de sufrir interacciones medicamentosas, con objeto de reducir la posibilidad de padecer un PRM6.
- c) Oferta de evaluación de parámetros analíticos mediante sistema portátil (por ejemplo, "autocontrol"), con objeto de mejorar el seguimiento de cada paciente y evitar los PRM relacionados con la efectividad del tratamiento (numerados como 3 y 4).
- d) Oferta de evaluación nutricional de la dieta diaria, mediante el empleo de un programa homologado y tanto para el anciano sano como enfermo (estreñimiento, diabetes, etc.)

CONCLUSIONES

- La atención médica y farmacéutica en la tercera y cuarta edad (considerando englobadas bajo este término a las personas mayores de 80 años) es objeto de una atención creciente, tanto por los distintos profesionales involucrados en su cuidado como por parte de la Administración, atendiendo fundamentalmente al incremento en el número de personas que se encuadran dentro de estos grupos sociales en nuestro medio, a sus peculiares necesidades y al gasto sanitario que conllevan.
- Parece lógico suponer que la OF, considerada como Empresa de Servicios de Salud, deba orientar su actividad hacia esta importante franja de la población. Esa actuación profesional del farmacéutico se solapa con el concepto de atención farmacéutica, confiriéndole su puesta en marcha un plus de servicio o valor añadido a la simple dispensación de medicamentos.
- Considerando las características peculiares del anciano en función de los cambios fisiológicos propios de la edad avanzada, pluripatologías que padece, y los factores socio-culturales que pueden afectarle, resulta factible que la OF pueda implantar de forma escalonada y progresiva un modelo simple de AF, procurando alejarse de modelos que requieran un gran esfuerzo por parte del farmacéutico (normalmente, concentrados en un pequeño número de pacientes), y aproximándose más a medidas sencillas que afecten a un mayor número de los mismos, en este caso ancianos¹⁴.
- Actualmente, ya existen diversas herramientas, tanto bibliográficas e informáticas como de otra índole (etiquetas, vídeos, SIDD) que nos pue-

den facilitar la implantación de AF en la OF. En todo caso, no hay que olvidar que si se pretende ofertar un servicio de AF completo, va a resultar imprescindible centrarse en patologías cuya evolución sea mensurable desde la OF (hipertensión, diabetes, etc.), aunque, obviamente, el seguimiento de la enfermedad y cambios en la terapéutica farmacológica son responsabilidad exclusiva del médico. En este sentido, la participación del farmacéutico en equipos multidisciplinares de salud puede favorecer que no se diversifiquen los mensajes y consejos de salud.

- Finalmente, los farmacéuticos comunitarios debemos dejar de pensar que el buen servicio se basa en la celeridad en dispensar, y más en el valor añadido que le aportamos como profesionales del medicamento al acto de la dispensación¹⁴. De esta forma, contribuimos a la prevención de la enfermedad, promoción de la salud y uso racional del medicamento, reduciendo el gasto farmacéutico de una forma más sustancial que con otro tipo de medidas y proyectando ante la sociedad, en último término, una imagen profesional que a menudo aparece notablemente distorsionada.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALMIRALL M., 1999. Nuevas herramientas en Atención Farmacéutica (I): etiquetas recordatorias. *Farmacia Profesional* 13(8): 70-74.
2. ALMIRALL M., 1999. Nuevas herramientas en Atención Farmacéutica (y II): hipertensión arterial. *Farmacia Profesional* 13(9): 82-84.
3. ALMIRALL M., 2000. Nuevas herramientas en Atención Farmacéutica (y III): SIDD. *Farmacia Profesional* 14 (2): 65-67.
4. BALANZATEGUI M.C., 1999. *Consumo de medicamentos en ancianos no institucionalizados*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Farmacia (Vitoria), Universidad del País Vasco.
5. BEERS M.H., OUSLANDER J.G., 1989. Risk factors in geriatric drug prescribing. A practical guide to avoiding problems. *Drugs* 37: 105-12.
6. BENÍTEZ M.A., LINARES M., SANZ E., 1996. Hábitos de prescripción a los ancianos en atención primaria. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 31: 5-10.
7. BLANCO C., 1996. Farmacología del envejecimiento. *Geriatrka* 12: 215-18.
8. CIPOLLE J.R., STRAND L.M., MORLEY P.C., 1998. *Pharmaceutical care practice*. McGraw-Hill, New York.
9. CORTEJOSO F.J., MUÑOZ J.G., DUEÑAS A., VELASCO A., 1994. Estudio del consumo de medicamentos en una zona básica de salud rural. *Farmacia Clínica* 11: 22-34.
10. DURÁN I., MARTÍNEZ F., FAUS M.J., 1999. ¿A qué población atendemos como farmacéuticos?, ¿cuáles son sus necesidades? *Pharm. Care Esp.* 1: 258-263.
11. ENRIQUE E., AVELLANA J.A., 1992. Estudio prospectivo del consumo de medicamentos en el paciente geriátrico tras el alta hospitalaria. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 27: 11-14.
12. ESPINA A., 1998. Contribución de los sistemas individualizados de dispensación y dosificación (SIDD) al cumplimiento posológico. *Offarm* 17 (3): 66-76.
13. ESPINA A., 1998. Nuevas perspectivas en la atención farmacéutica residencial. *Offarm* 17 (10): 69-74.
14. ESPINA A., BORRÁS R., 1999. Un enfoque alternativo al modelo de atención farmacéutica. *Offarm* 18 (10): 119-128.
15. FAUS M.J., JIMÉNEZ J., MARTÍNEZ F., ZARZUELO A., 1997. Problemas relacionados con los

- medicamentos en pacientes geriátricos. *Curso postgrado de Atención farmacéutica Máster de Atención Farmacéutica Comunitaria, Universidad de Valencia, unidad 7*, p. 73-97.
16. FERNÁNDEZ R.E., FERNÁNDEZ M., 1999. Estudio sobre la polimedicación en el anciano. *Geriatrka* 15: 389-95.
 17. FERNÁNDEZ-LLIMÓS F., MARTÍNEZ F., FAUS M.J., 1999. Algoritmo de intervención ante un PRM. *Farmacia Profesional* 13: 39-40.
 18. GARCÍA M.D., LUCENA M.I., RAMÍREZ J.M., ANDRADE R.J., SÁNCHEZ F., 1992. Patrón de utilización de medicamentos en una población geriátrica ambulatoria. *Rev. Clin. Esp.* 191: 412-415.
 19. GASTELURRUTIA M.A., SOTO E., 1999. Pharmaceutical care: ¿atención farmacéutica o seguimiento de los tratamientos farmacológicos? *Pharm. Care Esp.* 1: 323-328.
 20. GENUA I., 1989. Farmacología y farmacia geriátrica. *Geriatrka* 5: 451-458.
 21. GIRÁLDEZ J., 1996. Cuidados farmacéuticos: concepto y desarrollo. En: MARTÍNEZ J.A., LASHERAS B., ARIÑO A.H. (eds.): *Decisiones acerca de la Farmacia*. Universidad de Navarra, pp. 1-16.
 22. GRUPO DE TRABAJO DE LA FUNDACIÓN PHARMACEUTICAL CARE ESPAÑA, 1999. *Manual de procedimientos en atención farmacéutica*. Barcelona, Fundación PhCE.
 23. GUILLÉN F., 1995. Salud y envejecimiento. Conceptos básicos. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 30: 3-10.
 24. HEPLER C.D., 1999. Hacia una mejora sistemática del uso de medicamentos en el ejercicio comunitario. Una nueva perspectiva en atención farmacéutica. *Pharm. Care Esp.* 1: 428-457.
 25. HEPLER C.D., STRAND L.M., 1990. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47: 533-543.
 26. HIDALGO A., GARCÍA J., CARVAJAL A., 1999. Mortalidad y morbilidad producidas por fármacos. Aproximación a su magnitud en nuestro medio. *Pharm. Care Esp.* 1: 179-183.
 27. ISANTA J.R., 1992. Nuevas perspectivas del servicio en la oficina de farmacia. En: MARTÍNEZ J.A., LASHERAS B., ARIÑO A.H. (eds.): *Avances en el desarrollo e investigación de nuevos medicamentos*. Universidad de Navarra, pp. 113-135.
 28. ISANTA J.R., 1996. Decisiones acerca de la farmacia. En: MARTÍNEZ J.A., LASHERAS B., ARIÑO A.H. (eds.): *Decisiones acerca de la Farmacia*. Universidad de Navarra, pp. 31-47.
 29. JOHNSON R.E., DOUGLAS L., 1996. OTC drug use in a HMO. *J. Aging Health* 8: 114-135.
 30. KERGOAT M.J., CHAMPOUX N., 1998. Polymédication et médication inadéquate chez la personne âgée. *Rev. Géiatr.* 23: 681-690.
 31. LAMY P.P., 1987. Age-associated pharmacodynamic changes. *Method. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 9: 153-159.
 32. LÁZARO M., RIBERA J.M., 1994. Tratamiento del paciente anciano con problemas médicos múltiples. *Inf. Ter. Segur. Soc.* 18: 109-119.
 33. LUCENA M.I., GONZÁLEZ J.A., GARCÍA M.D., ANDRADE R.J., CABELLO M.R., SÁNCHEZ F., 1993. Análisis comparativo de la utilización de medicamentos en diferentes poblaciones ambulatorias de ancianos. *Geriatrka* 9: 45-54.
 34. MUÑOZ J.G., DUEÑAS A., VELASCO A., 1991. Consumo y actitud hacia el medicamento en una comunidad rural. *Farmacia Clínica* 8: 491-507.
 35. PANEL DE CONSENSO AD HOC, 1999. *Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos*. *Pharm Care Esp.* 1: 107-112.
 36. RITSCHEL W.A., 1987. Pharmacokinetic changes in the elderly. *Method. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 9: 161-166.
 37. RITSCHEL W.A., 1992. Drug disposition in the elderly: Gerontokinetics. *Method. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 14: 555-572.
 38. ROBERTS J., TUMER N., 1988. Age and diet effects on drug action. *Pharmac. Ther.* 37: 111-

39. RODRÍGUEZ P., SANCHO M.T., 1995. Nuevos retos de la política social de atención a las personas mayores. Las situaciones de fragilidad. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 30: 141-152.
40. SALOM I.L., DAVIS K., 1996. Prescripción de fármacos en el anciano: evitar las reacciones adversas. *Modern Geriatrics* 8: 83-86.
41. SANTAMARÍA J., CABALLERO J.C., 1996. Farmacología en el anciano. *Geriatriska* 12: 45-51.
42. STRAND L.M., CIPOLLE R.J., MORLEY P.C., 1992. *Pharmaceutical care: an introduction*. Upjohn, Kalamazoo (Mi).
43. TIMIRAS M.L., 1989. Geriatric pharmacology. *Drugs Today* 25: 671-675.
44. VALENZUELA A.E., MARÍN L., 1995. Conceptos generales sobre farmacología clínica en el anciano. *Geriatriska* 11: 80-85.
45. VALTUEÑA J.A., 1999. Los medicamentos en la tercera edad. *Offarm* 18: 32-36.
46. VÉREZ L., FERNÁNDEZ M.C., GUDE F., TATO A., REY J., BECEIRO F., 1997. Consumo de fármacos en ancianos y su relación con variables socioeconómicas y autopercepción de salud. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 32: 151-155.
47. ZAYAS E., GUANCHE H., GARCÍA M., 1998. Interacción medicamentosa en ancianos. *Geriatriska* 14: 487-490.

PRODUCTOS SANITARIOS PARA INCONTINENCIA Y ULCERAS EN EL ANCIANO

M. Miró

Servicio de Farmacia, Centro Geriátrico Municipal, Barcelona

I. INCONTINENCIA URINARIA

INTRODUCCIÓN

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina en un momento y lugar inadecuados.

La prevalencia de incontinencia aumenta con la edad. El 25% de los ancianos de la comunidad y casi el 50% de los institucionalizados son incontinentes.

La incontinencia tiene una gran repercusión sobre el entorno social y familiar del paciente. La persona incontinente tiende a ser institucionalizada, con el consecuente gasto social. Algunos estudios han hallado que las personas incontinentes muestran un deterioro en la percepción de su calidad de vida y un aumento de trastornos emocionales y aislamiento social.

Por otra parte, mantener seca a una persona incontinente es muy caro, tanto por la sobrecarga del personal que la atiende como por los tratamientos paliativos consumidos (pañales, sondas, etc.)

FISIOLOGIA DE LA MICCIÓN

Cuando la vejiga está llena, se envían impulsos nerviosos hacia la porción de la médula espinal situada a nivel sacro, y la médula responde también a través de fibras nerviosas que provocan la contracción y vaciamiento de la vejiga. Esto es un reflejo inconsciente y automático, llamado *arco reflejo de la micción*. Su función es crear un mecanismo por el cual la vejiga se vacía automáticamente cada vez que se llena.

Este arco reflejo está bajo control voluntario. Desde la corteza cerebral descienden fibras capaces de inhibir a la médula sacra y así evitar que la

vejiga se vacíe de forma automática. Por otro lado, el esfínter externo y la musculatura del suelo de la pelvis están bajo control voluntario. Si estos mecanismos de control fracasan, lo que puede suceder en muchas enfermedades, el paciente se vuelve incontinente.

TIPOS DE INCONTINENCIA SEGÚN SU INICIO

INCONTINENCIA DE INICIO RECIENTE

Los ancianos sufren cambios en el aparato urinario y genital que son atribuidos a la edad y al propio envejecimiento:

- Disminución de la capacidad de la vejiga.
- Músculo detrusor inestable con contracción espontánea.
- Aumento del volumen residual.
- Disminución de la resistencia de la uretra femenina.
- Aumento de la resistencia de la uretra masculina.
- Debilidad de los músculos de la pelvis.
- Deterioro del control neurológico a distintos niveles.

Cualquier cambio en el entorno puede convertir a un anciano en incontinente, al menos de forma temporal.

El pronóstico es bueno y en un elevado porcentaje de casos puede recuperarse una vez superado el proceso desencadenante.

INCONTINENCIA CRÓNICA O PERSISTENTE

Es aquella que ya existía de forma permanente a causa de alguna enfermedad o alteración funcional del aparato urinario. Sus causas pueden ser:

- Enfermedades de S.N.C.
- Enfermedades de la médula.
- Neuropatía autonómica.
- Problemas urológicos o ginecológicos.

FORMAS DE INCONTINENCIA

INCONTINENCIA DE URGENCIAS

Es aquella en la que la vejiga se vacía antes de que el paciente pueda llegar al lugar adecuado. Se trata de una vejiga automática en la que a medida que se va llenando, se va disparando el reflejo y se va vaciando. Hay una

inestabilidad del músculo detrusor, consistente en la aparición de contracciones involuntarias de la vejiga. Estas contracciones son de causa desconocida y pueden suceder en ancianos sin que sean portadores de ninguna enfermedad en concreto.

INCONTINENCIA DE REBOSAMIENTO

Es aquella en la que la vejiga no puede vaciarse ella sola. Puede ser por dos mecanismos: debilidad del músculo detrusor o por obstrucción a la salida.

En ambos casos, como la vejiga no puede vaciarse, se va llenando hasta que su presión interior es superior a la de la uretra, y entonces empieza a gotear. Se caracteriza porque el paciente gotea y moja continuamente. Además, el chorro urinario no tiene fuerza.

INCONTINENCIA DE ESFUERZO

Fallan los mecanismos que mantienen la presión uretral. No se trata de una incontinencia continua, sino que la salida de orina se produce coincidiendo con determinados movimientos que aumentan la presión intraabdominal (tos, maniobra de Valsalva, cambios de postura, caminar, correr, etc.)

INCONTINENCIA FUNCIONAL

Es el tipo de incontinencia más frecuente y de mejor pronóstico. Es aquella en la que no existe ninguna alteración demostrable en los mecanismos de control de la micción; a pesar de ello, un anciano continente se vuelve incontinente a causa de algún proceso interrecurrente que altera su movilidad o su entorno.

Suele ser una incontinencia de aparición reciente y desencadenada por una hospitalización, una intervención quirúrgica y en general todo aquello que condicione un síndrome de inmovilidad.

INCONTINENCIA MIXTA

Es aquella en que coinciden varios tipos de incontinencia a la vez. Son difíciles de identificar y a veces requieren estudios especiales.

MEDIDAS PALIATIVAS EN LA INCONTINENCIA URINARIA

El tratamiento dependerá del tipo de incontinencia y de la causa de la misma, pudiendo consistir en fármacos, cirugía, fisioterapia, electroestimulación, etc.

Si la incontinencia no se resuelve, hablaremos de medidas paliativas que, aunque no solucionen el problema, lo hacen más tolerable. Tendremos en cuenta que las medidas se adapten a las necesidades de cada afectado y le permita desarrollar sus actividades normalmente y sin limitaciones.

Los dispositivos más utilizados para la incontinencia son las sondas permanentes, los colectores de orina, las bolsas de orina y los absorbentes.

SONDAS PERMANENTES

Están indicadas en la incontinencia como último recurso, cuando se han agotado todas las posibilidades. También se pueden utilizar de forma transitoria durante el tratamiento de dermatitis, escaras o úlceras causadas por el contacto con la orina. Si una sonda se ha de dejar permanentemente, las mejores son las de silicona, por ser las mejor toleradas.

COLECTORES DE ORINA

Son fundas de goma que se sujetan al pene con un apósito adhesivo. Nunca se debe colocar un colector que comprima el pene y que impida la circulación de la sangre. Se ha de vigilar que no se macere la piel. Sin embargo, en personas ancianas no son muy útiles, ya que es muy problemática la sujeción en penes pequeños y retráctiles.

Los más adecuados son los *colectores de copolímeros*, ya que son antialérgicos; son adhesivos en toda la superficie del pene, y con ellos se evita el problema de sujeción con el apósito adhesivo.

BOLSAS DE ORINA

Las bolsas de orina se conectan al colector o a la sonda vesical. Existen dos tipos de bolsa: de *pierna* y de *cama*.

Las **bolsas de pierna** están diseñadas para ser llevadas por el paciente con discreción, sujetas a la pierna por debajo de la rodilla. Esto permite al paciente ser más autónomo, por lo que se refuerza su autoestima. Tienen una capacidad de hasta 500 ml. Llevan un tubo de salida con el fin de vaciarla cómodamente sin necesidad de desconectar. Debe procurarse que tenga válvula antirreflujo.

Las **bolsas de cama** tienen una capacidad de entre 1,5 y 2 litros.

ABSORBENTES

Almacenan la orina por impregnación, manteniendo al paciente seco y evitando que la orina moje la ropa. Son el único recurso para las mujeres

que no llevan sonda, y un recurso alternativo en algunos incontinentes masculinos.

Propiedades.

Las propiedades que deben tener los absorbentes dependen de una serie de factores que determinan su calidad y su capacidad para satisfacer las necesidades para las que están diseñados.

- **Capacidad de absorción.** Han de satisfacer la necesidad de cada persona de libertad y seguridad para desarrollar sus actividades normalmente.
- **Capacidad de retención.** Han de proporcionar confort y sensación de bienestar.
- **Adaptabilidad.** Deben proporcionar comodidad al paciente y permitirle libertad de movimientos.
- **Tolerancia.** No deben provocar irritación.
- **Discreción** (bulto y ruido que generan). Justifica la importancia de este requisito el derecho de cada individuo a proteger su intimidad.

Tipos de absorbentes e indicaciones.

Existen diversos tipos de absorbentes, adaptados a las distintas indicaciones:

- **Por la forma,** pueden ser de tipo *rectangular* o *anatómico*.
- **Por la capacidad de absorción,** los hay de 600/900 ml (*día*), de 900/1200 ml (*noche*), o de más de 1200 ml (*súper noche*).
- **Por el sistema de sujeción:** con *malla slip*, o con *etiquetas adhesivas* reutilizables.

La elección de un absorbente está condicionada por los siguientes factores:

10. Volumen de orina emitido, dependiendo de este factor se elegirá de más o menos absorción.
11. Emisión diurna o nocturna: durante el día los cambios se pueden realizar con mayor regularidad, mientras que por la noche es necesario un producto más absorbente. En el caso de los ancianos para respetar el descanso y además para ahorrar tiempo y trabajo al personal de enfermería.
12. Condiciones personales del afectado: si está encamado el producto debe ser fácil de colocar y retirar, y debe mantener al paciente en las condiciones más confortables posibles.

Composición de los absorbentes.

Capa filtrante en contacto con la piel

El flujo de orina pasa a su través, alcanzando el núcleo absorbente con facilidad, pero no permite que retorne a la superficie, dando la sensación de seco.

Núcleo absorbente

Constituido por una capa de celulosa compactada responsable de la absorción, y unos polvos superabsorbentes cuya misión es transformar la orina en gel.

Capa de tisú de celulosa

Envuelve el núcleo absorbente y facilita la difusión de la orina, evitando el encharcamiento.

Capa impermeable de polietileno

Asegura la estanqueidad total del absorbente. Con tratamiento antirruidos que garantizan su discreción.

Problemas que pueden derivar del uso de los absorbentes.

Son esencialmente dos: la *dermatitis del pañal* y la *ulceración cutánea*.

ABSORBENTES PROTECTORES DE CAMA DE UN SOLO USO

Se trata de traveseros empapadores impermeables de un solo uso, también llamados *salvacamas*. Se colocan directamente sobre la sábana, manteniéndola seca. En contacto con el paciente, un revestimiento especial filtra la humedad e impide su retorno a la superficie, reduciendo el riesgo de problemas cutáneos. Una capa impermeable de polietileno impide la fuga de líquido absorbido, que queda retenido en el interior del salvacamas. También son adecuados para protección de sillas de ruedas. Existen distintos tamaños de salvacamas con capacidad de absorción diferente en función de tamaño y composición.

II. ULCERAS POR PRESION

INTRODUCCIÓN

Mantener un buen estado de integridad de la piel es fundamental para el desarrollo de las actividades del enfermo. Cualquier alteración en su continuidad provoca un gran discomfort, agrava el estado de la persona y, en caso de estar hospitalizado, alarga su estancia, con las consecuencias que eso comporta.

Estas alteraciones son las llamadas *úlceras*, que puedan aparecer cuando hay presiones superiores a la presión capilar normal (16-33 mmHg) en un área limitada y en un tiempo prolongado, sobre todo en prominencias óseas. Esta presión provoca una reducción del flujo sanguíneo, disminuyendo el aporte de O₂ y dando lugar a una isquemia. Se inicia un proceso inflamatorio activo que, al mismo tiempo, produce una hiperemia reactiva, que si no desaparece en 30' puede considerarse una úlcera: presión + tiempo = úlcera.

Definimos una úlcera como la solución de continuidad, con destrucción o pérdida de sustancia en los tejidos orgánicos.

Existen factores de riesgo que pueden conllevar a la persona ingresada a presentar alteraciones de la piel.

A pesar del aumento de la tecnología sanitaria, las úlceras continúan siendo uno de los aspectos menos favorables y más costosos del cuidado de los pacientes. Por ello, la prevención de las úlceras se ha convertido en una prioridad.

Debemos valorar aquellos pacientes con factores de riesgo y aplicar medidas de prevención.

FACTORES DE RIESGO

1. **Edad:** guarda relación directa con los cambios producidos en la piel. Son cambios apreciables (sequedad, pérdida de elasticidad, disminución de la grasa subcutánea).
2. **Inmovilidad y encamamiento prolongado** debido a una enfermedad crónica.
3. **Pérdida de sensibilidad** debido a una enfermedad neurológica o a un estado comatoso.
4. **Alteraciones de la circulación.** Déficit en la irrigación de los tejidos.
5. **Alteraciones respiratorias** con repercusión en la oxigenación tisular.
6. **Alteraciones endocrinas,** obesidad, diabetes.

7. **Malnutrición** debida a la inapetencia, falta de piezas dentarias o dieta monótona.
8. **Incontinencia urinaria o fecal**, lo cual produce una humedad constante en unas zonas determinadas del cuerpo.
9. **Falta de higiene.**
10. **Contracturas articulares:** se adoptan determinadas posturas con lo que la presión es mayor en las prominencias óseas.
11. **Estado mental alterado.**
12. **Factores psicosociales:** depresión, deterioro de la imagen.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN EN ÚLCERAS POR PRESIÓN

- Higiene, secado e hidratación de la piel con masaje circular.
- Inspección de la piel, control de las zonas de presión (talones, codos, sacro, trocánter, espalda, orejas, nariz) mañana, tarde y noche, y poner protección si es necesario.
- Colocar un colchón antiescaras. Si el paciente va en silla de ruedas, colocar un cojín de gel.
- Cambios posturales de día y de noche c/ 2-3 h.
- Adecuar la dieta y la hidratación.

ESTADIAJE

Aunque realicemos una buena prevención, aparecen úlceras. Las clasificaremos según estadiaje:

- **Estadio 1:** Epidermis y dermis lesionadas, pero no destruidas.
- **Estadio 2:** Epidermis y dermis destruidas, con lesión que afecta posiblemente capas subcutáneas.
- **Estadio 3:** Capa subcutánea destruida, con deterioro celular en epidermis, dermis y capa subcutánea, que provoca una cavidad.
- **Estadio 4:** Tejido muscular y óseo invadido, células dérmicas, tejido subyacente y estructuras destruidas.

TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS

Los principios fundamentales para el tratamiento de las úlceras son limpieza y reparación:

- Limpieza y secado de la herida.

- Desbridamiento del tejido necrótico con productos autolíticos, enzimáticos o de forma quirúrgica.
- Prevención y abordaje de la infección bacteriana.
- Favorecer la cicatrización.
- Disminuir la presión en la zona afectada.
- Paliar el dolor.

CONCEPTO DE CURA CONVENCIONAL FRENTE A CURA HÚMEDA

- Cura seca convencional: Las heridas para curar han de secar y hacer costra.
- Cura húmeda: Basada en el mantenimiento de humedad y temperatura.

PRODUCTOS CONCEBIDOS PARA EL CONCEPTO DE CURA HÚMEDA

Hidrocoloides.

- *Características:* Absorbentes, forman un gel con el exudado. Sirven para todos los estadios. Pueden ser oclusivos y semioclusivos.
- *Ventajas:* Amplia gama de tamaños y formas. Disminuyen el dolor.
- *Inconvenientes:* Olor y fugas; maceración; es necesaria la manipulación para retirar el gel; hipergranulación.

Láminas de poliuretano.

- *Características:* Transparentes, adhesivos, semipermeables.
- *Ventajas:* Muy adaptables y económicos.
- *Inconvenientes:* No retienen el exudado: sirven para heridas superficiales.

Absorbentes de poliuretano.

- *Características:* Semioclusivos, muy absorbentes, blandos.
- *Ventajas:* Muy eficaces en heridas exudativas, profundas. En los cambios no hace falta manipulación del apósito. Hay distintas presentaciones (anatómicos o en placa).
- *Inconvenientes:* En úlceras secas o con tejido necrótico, hace falta un hidrogel.

Hidrogel amorfo.

- *Características:* Dan o absorben exudado en función de la lesión, sirven para todos los estadios.

- *Ventajas*: Disminuyen el dolor. No producen olor. Fácil acceso a lesiones profundas. Eliminan restos necróticos y pueden utilizarse en infecciones.
- *Inconvenientes*: No son adhesivos; maceración, hipergranulación.

Hidrogeles laminares.

- *Características*: No adhesivos, absorbentes, sin actividad limpiadora.
- *Ventajas*: Disminuyen el dolor, no producen olor.
- *Inconvenientes*: Difícil de adaptar, es necesario un vendaje adicional. Las láminas se pueden deshidratar.

Alginatos.

- *Características*: Formación de un gel en la lesión. No adhesivos. Muy absorbentes.
- *Ventajas*: Efectivos en lesiones muy exudativas; pueden utilizarse en infecciones.
- *Inconvenientes*: No pueden utilizarse en heridas secas o necróticas. Hace falta un vendaje adicional.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABRAMS P., BLAIVAS J.G., STANTON S.L., ANDERSEN J.T., 1988. The standardisation of terminology of the lower urinary tract function. *Scand J Urol Nephrol* 114 : 5-19.
2. AGATE J.N., 1989. Ulceras por presión. En: *Principios y Práctica de la Medicina Geriátrica IV*. Ediciones Cea, Madrid.
3. ALMIRANTE B., 1991. Infección y sondaje urinario. *Med Clin (Barc)* 96: 173-176.
4. BALLESTER J., BOADA F., 1978. Ulceras por decúbito. *Jano* 33 : 12-14.
5. BERMÚDEZ M., 1989. Ulceras de decúbito. En: *Medicina interna en el paciente geriátrico*. Sanidad S.A. Ediciones, Madrid, pp. 52-58.
6. BO K., TALSETH T., HOLME I., 1999. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ* 318: 487-493.
7. BYRNE N., FELD M., 1985. Prevención y tratamiento de las úlceras por decúbito. *Nursing* 3(1): 33-35.
8. COLINA J., 1988. Atención de enfermería a pacientes con úlcera por presión. *Revista ROL de Enfermería* 113: 41-52.
9. LÓPEZ ROMERO A., 1998. Incontinencia urinaria. En: *Guía de actuación en atención primaria*. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, pp. 364-368.

ASPECTOS ÉTICOS EN LA ACTIVIDAD DEL FARMACÉUTICO EN GERIATRÍA

J. López Guzmán

Departamento de Bioética, Universidad de Navarra

INTRODUCCIÓN

La vejez es un estado normal de la vida², una etapa más de un proceso continuo que comenzó con la fecundación⁹. Por este motivo, los principales problemas éticos que se plantean en la atención al anciano son, en principio, los mismos que se suscitan ante cualquier individuo en otra etapa de su vida. Las peculiaridades vendrán determinadas por las circunstancias concretas y situaciones en las que se preste la atención farmacéutica.

La actividad del farmacéutico se basa en el respeto a la realidad de cada ser humano. En el caso del anciano ésta vendrá determinada por una presencia más frecuente de patologías, de alteración de la movilidad, soledad, posible pérdida o alteración de la memoria, etc. Esta situación genera al profesional sanitario una gama específica de dilemas éticos, a sumar a los que se presentan en cualquier otro periodo de la vida. En concreto, surgirá una obligación ética de conocer la fisiopatología del dolor y de las limitaciones de índole físico del anciano.

A lo reseñado en el párrafo anterior, que afecta a la relación directa entre el anciano y el agente de la salud, también hay que añadir la influencia que sobre el primero tiene el cambio de valores y el nuevo modelo familiar existente en nuestra sociedad³. Esto repercute en los profesionales sanitarios que *“en esta época más que en otras, van a asumir funciones de cuidado tradicionalmente realizadas por la familia”*²⁸. Este hecho suele convertirse en

* “La vida sufre el proceso de envejecer, el envejecimiento, y mientras dura el individuo viviente, cada vez con mayor evidencia de serlo, éste se hace viejo”²¹.

³ MONGE²⁴ señala que desde un panorama histórico se ha pasado del anciano que se consulta y considera al anciano que molesta y en el mejor de los casos que se ignora. Sobre la relación entre el anciano y el entorno familiar se puede consultar BLASSZAUER (1994)⁶, pp. 14-17.

un nuevo foco de tensiones. La familia delega la atención del anciano en el agente sanitario, pero no suele estar dispuesta a atender sus indicaciones si ellas suponen una mayor responsabilidad o incomodidad²⁷.

HUMANIZAR LA FARMACIA

El farmacéutico se ocupa de ayudar al paciente a superar algunos desórdenes funcionales y los efectos provocados por ellos. Esta contribución la realiza investigando nuevos principios activos en el laboratorio, sintetizándolos, dándoles la forma galénica más apropiada, dispensándolos, etc. En este sentido, podría admitirse que el farmacéutico es el especialista del medicamento⁴.

Sin embargo, conviene no olvidar que su labor va más allá de la pura técnica consistente en convertir un producto químico en un medicamento. El auténtico fin de la profesión es ayudar a la persona que reclama un consejo o demanda un remedio. En este sentido, por ejemplo, el antimicrobiano o el anticoagulante adquieren su pleno y auténtico sentido en función del sujeto al que va dirigido. Por ello, es un error intentar convertir la Farmacia en una mera técnica. Son farmacéuticos los hombres y las mujeres que, basándose en una ciencia y en determinadas técnicas, buscan, desarrollan, elaboran y dispensan sustancias destinadas a curar una dolencia de los demás seres humanos; éstos, a su vez, solicitan, favorecen o bloquean esta ayuda. La ciencia y la técnica farmacéutica sólo adquiere su peso y sentido en la relación surgida y vivida entre el enfermo y el farmacéutico²⁶. Este es parte real del equipo sanitario que atiende a la población. Su función no será explorar, o diagnosticar, pero sí informar y asesorar al paciente sobre el remedio prescrito para su enfermedad, sobre sus efectos secundarios, sobre la forma más conveniente de administración, o sobre las posibles interacciones que pueden surgir con otros medicamentos o alimentos. En definitiva, sólo cuando el farmacéutico comprende que la razón de su profesión es el enfermo y, por otra parte, entiende que él no es un simple comerciante o un subordinado del médico sin voz ni voto, entonces y sólo entonces, se establecen los sólidos cimientos para conseguir esa Farmacia más humanizada que todos deseamos.

De acuerdo con lo reseñado en los párrafos anteriores, es importante insistir en que la dimensión ética del trabajo del farmacéutico vendrá determinada por la dimensión personal de las relaciones surgidas en el desempeño de su profesión. El farmacéutico es una persona que se encuentra ante

⁴ En todos los estadios de elaboración del medicamento se encuentra el farmacéutico: desde el equipo de investigación que lo idea hasta el conjunto de profesionales que lo dispensa en atención primaria (centros de salud y oficinas de farmacia) y en atención hospitalaria. *Vid.* ARREBOLA P. *et al.* (1999) ⁵.

otra persona necesitada. El enfoque ético de la situación deberá ser el siguiente:

13. Hay una persona que necesita un remedio.
14. Como profesional farmacéutico debo ayudarla.
15. ¿Cuál es la vía más apropiada?
16. Desarrollando un compuesto con una actividad determinada, una biodisponibilidad apropiada, etc.
17. Dispensando una especialidad farmacéutica, recomendando unos determinados hábitos alimenticios, etc.

De alguna manera estos planteamientos subyacen en el nuevo concepto de Atención Farmacéutica¹⁴. Esta nueva dimensión de la actividad farmacéutica ha contribuido decisivamente a la humanización de la profesión. El centro de gravedad de la labor profesional se ha desviado desde el medicamento hacia el paciente.

Una vez hechas estas precisiones, realizaremos una breve reflexión sobre algunas peculiaridades o situaciones que suelen concurrir en la atención al anciano. En este sentido, aunque no es exclusivo de la vejez, comenzaremos con una breve referencia a la actitud del farmacéutico ante el dolor y la muerte. Ello nos permitirá introducirnos en el contexto en el que se encuentra la atención al anciano y en algunos de los dilemas éticos que suelen plantearse. Por último, nos referiremos, muy brevemente, al grave problema de la eutanasia.

EL FARMACÉUTICO ANTE EL DOLOR Y LA MUERTE

El dolor o la muerte no es un hecho que afecta tan sólo a la dimensión física del ser humano. Por el contrario, es toda la persona la que afronta cada una de estas situaciones. *“La enfermedad y el sufrimiento, en efecto, no son experiencias que pertenecen exclusivamente al substrato físico del hombre, sino al hombre en su integridad y en su unidad somático-espiritual”*¹⁷. Por lo tanto, la enfermedad es más que un hecho clínico, médicamente circunscribible. Es siempre la condición de un hombre, el enfermo. A este respecto, Marañón²⁰ afirmaba que *“la enfermedad no es sólo la inflamación o el deterioro de tal o cual órgano, sino todo ese mundo de reacciones nerviosas del sujeto enfermo que hace que la misma úlcera de estómago, por ejemplo, sea enfermedad completamente distinta en un segador y en un profesor de filosofía”*.

Los agentes de la salud deben relacionarse con el paciente partiendo de esta visión integral y humana de la enfermedad. Para ello, es necesario poseer, junto con la debida competencia técnico-profesional, un bagaje de valores y de actitudes con los que sea posible dar sentido a la enfermedad y al

propio trabajo. Ello les permitirá convertir cada caso clínico individual en un encuentro humano.

El farmacéutico, como cualquier otra persona, tiene que ser consciente de esta dimensión personal del dolor y la muerte. Pero, además, como profesional, debe conocer la existencia de toda una serie de *deberes profesionales positivos* que debe cumplir. Estos serían los siguientes:

18. Debe intentar aliviar el sufrimiento físico y moral. En concreto, en relación al consuelo moral, tendrá que evitar la ausencia de calor en la relación entre profesional y paciente. En este sentido, HERRANZ¹⁵, refiriéndose a los médicos, afirma que *“nuestra asistencia no se puede reducir a una simple operación técnico-científica. Incluye siempre una dimensión interpersonal: trata no sólo de evitar el dolor y de paliar los síntomas que provienen de estructuras y funciones biológicas que se arruinan, sino también de suprimir la amenaza de soledad y de indefensión, de comunicar paz y calor humano”*.
19. Intentará proteger la dignidad de todo ser humano y asegurar el respeto que se le debe. Tendrá que evitar a toda costa el riesgo de convertir al paciente en un objeto, un cliente, o un número de la seguridad social.
20. Procurará que la atención paliativa prestada pueda beneficiarse de todos los conocimientos y avances científicos.

Si, ante cada enfermo y situación, el farmacéutico logra alcanzar los tres objetivos referidos, estará colaborando en el desarrollo de una profesión más humanizada. Se ofrecerá un verdadero apoyo y sustento al ser doliente.

Ya hemos señalado que los objetivos referidos ponen de manifiesto que el farmacéutico no sólo debe estar bien preparado profesionalmente, sino que, además, tiene que *poseer unas determinadas cualidades humanas*. Es un deber ético esforzarse por *intentar adquirir estas aptitudes*. Entre ellas, y siguiendo a MONGE²⁵, cabe destacar:

- **Capacidad de entrega.** Es necesario ser conscientes de que no tratamos con seres humanos de inferior dignidad o menor importancia. Nos relacionamos con personas: con su dolor, sus esperanzas, sus desesperanzas... Debemos entregarnos plenamente en lo que hacemos, estar atentos, en tensión.
- **Generosidad.** No se trata de dispensar una receta, poner el sello, la firma, envolver la especialidad y despedir al enfermo. Quizás en algunos casos ello sea suficiente, pero en otros no. Es importante estar dispuestos a dar lo que cada situación requiera. En ocasiones será necesario aportar toda la información que creamos oportuna. También es fundamental la actitud vigilante que sabe descubrir lo que el paciente espera de nosotros. Sólo así será posible, por ejemplo, prestarle ese servicio que quizás no se atreve a solicitar. *“Si entre la receta, la más simple, la de un jarabe para*

la tos, y la mente que lo prescribe no hay un pequeño mundo de información de lo que es el hombre enfermo y el hombre que receta, el jarabe calmará la tos menos eficazmente que si ese mundo existe"²⁰.

- **Orden.** Es importante la actitud de saber encontrar el tiempo necesario para cada actividad. Para conseguirlo es conveniente realizar una buena planificación del trabajo. El conocimiento y empleo de protocolos es un arma eficaz en la ordenación y sistematización de nuestra labor. En la atención a enfermos con dolencias irreversibles, los protocolos farmacológicos, dietéticos, higiénicos,... son una guía valiosa, tanto para los profesionales como para los familiares.
- **Responsabilidad.** Se trata de la obligación que tiene todo agente libre de responder de sus acciones ante la autoridad competente. Si lo que se entiende por autoridad competente es Dios o la propia conciencia nos encontraremos en el campo de la responsabilidad moral; si en cambio la autoridad es de tipo civil, penal, administrativa o disciplinaria nos situaremos ante facetas de la responsabilidad legal⁵.
- **Lealtad.** Esta actitud debe quedar reflejada en las relaciones con nuestros compañeros, evitando la competencia desleal. También debe infundir las relaciones con nuestros pacientes, velando por cumplir la palabra dada, no confundiendo con falsas promesas y aceptando nuestros errores.
- **Veracidad y sencillez.** siendo capaces de transmitir la verdad de forma adecuada.
- **Optimismo.** Es muy habitual que el anciano muestre una excesiva preocupación por muy diversos aspectos de la vida. Ante esa actitud, es importante que el profesional sea capaz de mantener una conversación relajada, un tono de alegría serena que pueda ayudar a disipar las inquietudes del enfermo. No hay que olvidar que el acto farmacéutico presupone, ante todo, un relación personal, *"implica una escucha, un diálogo, un proceso de aprendizaje recíproco y un consentimiento de confianza recíproca"*²⁶. Debemos tener siempre presente que el amor llega donde no es capaz de alcanzar nuestro saber.
- **Paciencia y comprensión.** Quizá sea ésta la virtud que más tengan que ejercitar los farmacéuticos de Oficina de Farmacia. Los enfermos pueden ser impacientes, más aún si la enfermedad se prolonga. Por otro lado, tal y como está actualmente configurado el sistema sanitario, el médico suele estar sometido a cierto ritmo de visitas. Por el contrario, el mostrador de una farmacia da, o al menos debe de dar, opción a la escucha tranquila, a la consulta paciente.

⁵ Sobre responsabilidad del farmacéutico se puede consultar LÓPEZ GUZMÁN y otros (1993)²².

EL ANCIANO

La vejez no es una enfermedad. Sin embargo, se convierte en un claro condicionante, debido a la pérdida de algunas facultades físicas y al desarme emocional que para muchos supone enfrentarse con ese deterioro. El farmacéutico que atiende a personas ancianas puede mejorar su labor y adaptarse mejor a las necesidades de sus pacientes teniendo en cuenta estas limitaciones. Así, por ejemplo, puede ser de gran ayuda hablar claramente y despacio, repetir varias veces lo que se les dice o apuntar en los envases de las especialidades la posología, etc. En muchas ocasiones, esas pequeñas atenciones van a suponer un gran beneficio para el anciano. De hecho, la mayoría de las personas mayores tienen problemas con la medicación debido a una mala dosificación, a olvidos y a confusiones⁶. El trabajo del farmacéutico es, en este aspecto, insustituible⁷.

En la actualidad, la informática puede contribuir notablemente al desempeño de esta labor. Los nuevos sistemas permiten elaborar fichas de pacientes con las que es posible controlar si el enfermo está tomando bien la especialidad. Así, por ejemplo, permitirá detectar en el anciano que consulta a varios médicos, una ingesta de medicamentos duplicados, o bien una sobredosificación por tomar distintas marcas comerciales de un mismo principio activo.

Por otro lado, el anciano sabe que el fin de la vida se acerca inexorablemente. Ese es un tema que le preocupa, que le afecta, pero del que no suele hablar. *"Hoy la muerte está acompañada del silencio, engaño, ocultamiento, soledad; se aísla la muerte, no se puede hablar de ella, es tabú; pornografía de la muerte"*³¹. Se ha disociado la vida de la muerte y se crece sin pensar que el nacimiento y la muerte son parte de la vida. Por ello, también en relación a la muerte es necesaria una profunda humanización que ayude a comprender que morir es algo radicalmente humano, estrechamente unido a la vida. Es preciso detenerse a pensar qué es morir y qué entiende por muerte el enfermo o el anciano.

MARÍAS²³ afirma que la muerte se puede contemplar de muy distintas formas: *"se puede entender la muerte como mero término de la vida; se la puede ver como conclusión, toma de posesión, recapitulación, balance, como algo que le da sentido a su conjunto"*. El creyente sabe que su vida está en las manos de Dios y que de El acepta también el morir: *"El hombre, que no*

⁶ En un estudio reciente sobre el incremento de errores médicos en USA, entre 1983 y 1993, se pone de manifiesto que cada vez es más necesaria la vigilancia en el reparto y monitorización de la medicación, principalmente en los pacientes externos²⁹.

⁷ Sobre tipos de errores de prescripción y problemas relacionados con la medicación detectados en la intervención farmacéutica se puede consultar ALVAREZ DE TOLEDO et al. (1995)⁴.

*es dueño de la vida, tampoco lo es de la muerte; en su vida, como en su muerte, debe confiarse totalmente al 'agrado del Altísimo', a su designio de amor"*¹⁹.

DILEMAS ÉTICOS

Además de las cuestiones generales reseñadas en los párrafos anteriores, se presentan algunos problemas específicos en los ancianos que poseen una gran carga ética. A continuación se reseñan algunos de ellos.

ACCESO A PRESTACIONES SANITARIAS

El desarrollo de la tecnología ha provocado un incremento en la edad media de fallecimiento de las personas. Ello ha determinado un aumento notable del número de ancianos de elevada edad. Esta situación suele ir unida a un crecimiento del número de enfermedades crónicas, las cuales ocasionan una mayor demanda de medidas diagnósticas y terapéuticas³.

En la actualidad esta situación se agrava progresivamente². Ello es debido a que el reducido número de nacimientos amenaza con no permitir asegurar el cuidado y mantenimiento de los ancianos. Por ello, los países occidentales están buscando soluciones para este problema que adquiere una mayor dimensión conforme pasa el tiempo¹³.

Ciertamente, los recursos económicos de carácter público son limitados. Puede surgir entonces el problema de tener que establecer prioridades a la hora de decidir si un sujeto se beneficia o queda excluido en una intervención quirúrgica o un tratamiento terapéutico⁸. Entre los factores o situaciones a tener en cuenta para establecer tal prioridad puede estar la edad del paciente. Ello provoca un grave dilema ético, ya que podrán quedar sin algunas prestaciones sanitarias determinados grupos de ancianos.

EL ANCIANO COMO ENFERMO TERMINAL

En muchas ocasiones, el anciano se convierte en un enfermo terminal. Un claro proceso degenerativo, una afección irreparable y una escasa expectativa de vida conducen al anciano hacia un previsible, irremediable y próximo desenlace final. Podríamos preguntarnos si este caso extremo introduce al anciano en otra categoría que demande distinta consideración. La contestación es sencilla. El paciente terminal es otro enfermo más, que no queda excluido de la regla universal de no discriminación⁹. Hay que cuidar con la

⁸ Sobre este aspecto se puede consultar PÉREZ MELERO (1997)²⁸.

⁹ Este principio está consagrado en todos los Códigos de conducta profesional. Cfr. HERRANZ (1994)¹⁵.

misma conciencia y solicitud a todos los pacientes, sin distinción por razón de nacimiento, raza, sexo, religión, opinión o cualquier otra condición personal o social. Sería inapropiado desdeñar al paciente con una enfermedad sin expectativas de solución. Al contrario, ante esta situación surge un deber positivo de actuación para satisfacer, dentro de nuestras posibilidades, las diversas necesidades del paciente terminal ¹¹:

- *Físicas*. Suele existir dolor y unas limitaciones corporales. Con tratamientos adecuados se pueden llegar a controlar un 95% de los dolores.
- *Psíquicas*. El enfermo necesita sentirse seguro, confiar en el equipo de profesionales que le trata, tener la seguridad de una compañía que lo apoye y no lo abandone. Necesita amar y ser amado.
- *Espirituales o religiosas*. Las necesidades espirituales son indudables. El creyente necesita a Dios.
- *Sociales*. El enfermo suele ser consciente de lo que la enfermedad supone para su familia, sus amigos... Esto produce un desgaste emotivo y económico que, en ocasiones, provoca más desasosiego en el enfermo que la propia dolencia.

En definitiva, ante un enfermo terminal hay que afrontar un reto: el de descubrir y reconocer en el paciente toda la dignidad de un ser humano. Se trata, sin embargo, de una actitud que necesariamente debe ser trasladada a *cualquier* ser humano. La reflexión sobre nuestra actitud ante distintos estados de la vida humana quizás nos haga descubrir en nosotros cierto talante discriminatorio. Así, por ejemplo, pensemos por un momento si vemos igualmente como un ser único e irrepetible, dotado de una dignidad, a un feto que a un recién nacido, a un deficiente mental que a un premio Nobel, a un joven que a un anciano.

CAPACIDAD DE DECISIÓN

Se ha indicado anteriormente que el anciano no debe recibir un trato distinto al que se otorga a otros individuos que se encuentran en diferentes estadios de la vida. El mismo principio debe trasladarse al campo de la toma de decisiones. Hay que tener en cuenta que es un sujeto moral y que, por lo tanto, tiene autonomía para tomar cualquier determinación. Sería una falta de respeto a su dignidad privarlo de este derecho. Por ello, su opinión ante un tratamiento, la exigencia de prestación del consentimiento informado ante una intervención, etc. deberá garantizarse del mismo modo que si el paciente fuera más joven.

Ahora bien, al igual que sucede en cualquier otra etapa de la vida, si el anciano tiene realmente mermadas sus facultades mentales deberá ser custodiado por sus familiares o responsables legales. Pero sólo se le podrá con-

siderar incapaz en el caso de que se haya demostrado una grave alteración neurológica o psiquiátrica.

ÉTICA DEL CUIDADO

No se debe contemplar al anciano sólo como a alguien a quien hay que acompañar en sus desplazamientos, dolor o soledad. En palabras de Domingo, no se *“puede considerar al mayor como un agente insoportable, como un gruñón impenitente al que siempre hay que darle la razón, pero nunca hay que hacerle caso”*¹². De esa actitud se derivaría un problema que tiene nefastas consecuencias: el de la complacencia. Ciertamente, el anciano suele padecer muchas enfermedades que no tienen curación, pero no se resigna a sufrir esa situación. Por ello, acude a varios médicos y farmacéuticos. Estos, declinando su responsabilidad, pueden dejarse llevar por *“las exigencias irracionales del paciente”*¹⁶. Al complacerle sistemáticamente pueden conducirle a una polifarmacia irracional, inútil o dañina.

Pero el anciano requiere mucho más que una actitud complaciente. Necesita de un cuidado que engloba aspectos tan importantes como la prevención, anticipación y previsión. Así, por ejemplo, en cuanto a la prevención y previsión hay que tener presente que en el organismo de los mayores se producen importantes cambios que van a ejercer una influencia decisiva en el proceso de liberación, absorción, distribución y eliminación de los medicamentos. Si ello no se tiene en cuenta se elevará la posibilidad de daño yatrogénico de origen medicamentoso.

EUTANASIA

El respeto de la vida humana tiene motivaciones racionales que explican el consenso universal sobre el derecho humano fundamental a la vida. Es verdaderamente un derecho fundamental, ya que constituye la base sobre la que se asientan el resto de los derechos. Por ello, no hay ningún otro que toque más de cerca la existencia misma de la persona. *“Derecho a la vida significa derecho a venir a la luz y después a perseverar en la existencia hasta su extinción natural: 'Mientras vivo tengo el derecho de vivir’”*¹⁸.

Hay una exigencia ética de tratar a todo hombre de una manera adecuada a su dignidad, es decir, siempre como sujeto y no como objeto. Suprimir a un hombre constituye la forma más extrema de disponer de él como si se tratara de un objeto¹⁰.

Frente a estos presupuestos, los argumentos que se han esgrimido para justificar ética y jurídicamente la eutanasia han sido variados. Tras muchos de ellos subyace una búsqueda de soluciones eficientes y racionales que ignora otros aspectos de la valoración moral. En la actualidad, algunos sitúan en el dolor la razón que justifica el ejercicio de la eutanasia. *“En efecto,*

cuando prevalece la tendencia a apreciar la vida sólo en la medida en que da placer y bienestar, el sufrimiento aparece como una amenaza insoportable, de la que es preciso librarse a toda costa. La muerte, considerada 'absurda' cuando interrumpe por sorpresa una vida todavía abierta a un futuro rico de posibles experiencias interesantes, se convierte, por el contrario, en una 'liberación reivindicada' cuando se considera que la existencia carece ya de sentido por estar sumergida en el dolor e inexorablemente condenada a un sufrimiento posterior más agudo" ¹⁰. En estos casos se apela al principio de libertad para justificar la eutanasia. Sin embargo, se ignora que la libertad tiene un límite en el mismo sujeto que es libre. Como ya señalara STUART MILL³², el principio de libertad "no puede exigir que una persona sea libre de no ser libre. No es libertad poder renunciar a la libertad". Y quien renuncia a la vida no lo hace sólo a la libertad, sino al mismo substrato de ésta.

No obstante, hay muchos autores que opinan que no es el dolor insoportable lo que lleva al enfermo a solicitar la ayuda a morir, sino "el desánimo, la depresión, la soledad y el sentimiento de ya no servir para nada salvo estorbar"... "es el silencio ante la realidad, o la palabra vacía y la presencia huidiza de médicos y familiares cuando el pronóstico es fatal" ¹.

Los partidarios de la eutanasia presentan la atención paliativa como una opción no válida debido a su baja rentabilidad. A esta conclusión llegan tras aplicar parámetros utilitaristas de coste/eficiencia, tasas de curación o de supervivencia, o valorar años de vida en base a su calidad. Ignoran que cuando estamos ante un sujeto humano las pautas de valoración deben partir del reconocimiento de su dignidad intrínseca.

En el debate actual sobre la eutanasia, la Iglesia Católica ha manifestado claramente su postura. Así, el Catecismo de la Iglesia Católica⁸ señala en su punto 2277 que: "una acción o una omisión que, de suyo o en la intención, provoca la muerte para suprimir el dolor, constituye un homicidio gravemente contrario a la dignidad de la persona humana y al respeto del Dios vivo, su Creador. El error de juicio en el que se puede haber caído de buena fe no cambia la naturaleza de este acto homicida, que se ha de rechazar y excluir siempre".

Sin ninguna duda, la amenaza de una legislación permisiva de la eutanasia y la exigencia del reconocimiento de la objeción sanitaria a participar en

¹⁰ Juan Pablo II, *Evangelium Vitae*, 64 ¹⁹. CARDONA⁷ mantiene que se observa una disminución progresiva del nivel de tolerancia al sufrimiento. "El materialismo y hedonismo está impregnando a la sociedad actual, y los seres humanos que la componen están perdiendo la capacidad para sufrir, se relativizan los valores que dan verdadero sentido a la vida, y por esta carencia de convicciones y de entereza ante el dolor físico o psíquico, el hombre se divorcia de cualquier situación desagradable, sin dar tiempo a descubrir su valor y su sentido".

ella, ha sido el problema que ha venido a sustituir al del aborto en el último decenio³³. El farmacéutico no se encuentra al margen de este debate. Así, por ejemplo, puede participar en la elaboración de preparados destinados a este fin. Por ello, es muy probable que, al igual que sucede con la profesión médica, en el ámbito farmacéutico surjan conflictos de conciencia. Y ello se debe a que *“las acciones eutanásicas no son para él cuestiones de simple oportunidad, o ligadas a ideologías, sino que van contra el fin último de su profesión que es defender la vida”*³⁰. Las agresiones perpetradas por los sanitarios sobre el comienzo y el final de la vida constituyen una misma realidad, y vienen propiciadas por un mismo presupuesto basado en un claro desprecio a la dignidad de la persona. Por esta causa, los argumentos en los que se apoye la actitud del farmacéutico de no elaborar o distribuir una sustancia que ayude a la muerte serán los mismos que los esgrimidos para negarse a dispensar un abortivo.

CONCLUSIÓN

- e) Hay que superar la concepción materialista del hombre y de la vida. El ser humano nunca es un objeto, sino un sujeto portador de una dignidad inconmensurable.
- f) La enfermedad no sólo afecta al cuerpo sino a la persona en su totalidad. El trato que debe dispensarse al paciente no debe nunca olvidar este presupuesto.
- g) La muerte es la última fase de la vida. Reclama la misma atención por parte de los agentes de la salud que los otros momentos del vivir humano.
- h) Todos estos presupuestos deben tenerse presentes en el ejercicio de la profesión farmacéutica. Sólo así se conseguirá alcanzar una Farmacia más humanizada.
- i) En definitiva, el farmacéutico no sólo debe preocuparse de su formación profesional, sino que tiene que esforzarse en adquirir actitudes y virtudes morales.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABEL F., 1996. Ética y legislación en tensión y diálogo. En: AA.VV. *Los derechos de los usuarios de los servicios sanitarios*. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno vasco, Vitoria, p. 184.
2. ADAMCIK B.A., 1998. The consumers of Health Care. En: FINCHAM J.E., WERTHEIMER A. *Pharmacy and the U.S. Health Care System*. Haworth Press, New York, pp. 382-386.
3. ALLERT G., SPONHOLA G., BAITSCH H., 1994. *Chronic disease and the meaning of old age*. Hastings Center Report 5: 11-13.
4. ALVAREZ DE TOLEDO F., ARCOS P., CABIEDES L., 1995. La nueva atención farmacéutica: ¿puede la intervención farmacéutica mejorar la eficiencia terapéutica? *Rev Esp Salud Pública* 69: 277-282.

5. ARREBOLA P., MARTÍN C., LÓPEZ G., 1999. Nuevos retos profesionales. La humanización del ejercicio profesional farmacéutico. En: VALVERDE J.L., ARREBOLA P. *Estudios de Ética Farmacéutica*. Ed. Doce Calles, Madrid, p. 250.
6. BLASSZAUER B., 1994. *Institutional care of the elderly*. Hastings Center Report 5: 14-17.
7. CARDONA J., 1989. *Los miedos del hombre*. Ed. Rialp, Madrid, p. 135.
8. Catecismo de la Iglesia Católica, 2277.
9. CATTORINI P., 1987. Ai confini della geriatria. Problemi bioetici nella cura dell'anziano en el controllo della senescenza. *Medicina e Morale* 37(5): 769-775.
10. CICCONE L., 1994. La ética y el término de la vida. En: POLAINO-LORENTE A. *Manual de Bioética*. Ed. Rialp, Madrid, p. 430.
11. CONFERENCIA EPISCOPAL ESPAÑOLA, 1993. *La Eutanasia. 100 cuestiones y respuestas sobre la defensa de la vida humana y la actitud de los católicos*. Ed. Palabra, Madrid, pp. 35-36.
12. DOMINGO A., 1995. Ética y ancianidad: entre la tutela y el respeto. En: GAFO J. *Ética y ancianidad*. Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, p. 84.
13. HANSON M.J., 1994. *How we treat the elderly*. Hastings Center Report 5: 4-6.
14. HEPLER C.D., STRAND L.M., 1990. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 47: 533-543.
15. HERRANZ G., 1994. *El paciente terminal y la ética de la medicina paliativa*. Conferencia pronunciada el 4 de marzo de 1994 en el Colegio Oficial de Médicos de Santa Cruz de Tenerife.
16. HERRANZ G., 1999. *Farmacoterapia del anciano. Implicaciones éticas*. Simposio sobre ancianidad y familia. Sao Paulo, 18 de junio de 1999.
17. JUAN PABLO II, 1985. Carta Apostólica "Motu Proprio". *Dolentium Hominum* 11/2/85: 473-474.
18. JUAN PABLO II, 1994. *Cruzando el umbral de la esperanza*. Plaza y Janés, Barcelona.
19. JUAN PABLO II. *Evangelium Vitae*. Libreria Editrice Vaticana.
20. LAÍN P., 1987. Textos Marañosianos. *Jano* 785: 53.
21. LAÍN P., 2000. La empresa de envejecer (I). *Eidon* 3: 9.
22. LÓPEZ GUZMÁN J., VIDAL CASERO M.C., 1993. La responsabilidad moral del farmacéutico en la oficina de farmacia. *Cuadernos de Bioética* 14: 30-31.
23. MARIAS J., 1987. Medicina para personas (II). *Jano* 789: 82.
24. MONGE A., 1988. Aspectos éticos de la actividad del farmacéutico en Geriátría. En: LASHERAS B. et al. (Eds.): *Medicamentos y nutrición en Geriátría*. Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra, Pamplona, p. 323.
25. MONGE M.A., 1991. *Ética, Salud, Enfermedad*. Ed. Palabra, Madrid. 246-249.
26. NAKAJIMA H., 1995. Llamada a la solidaridad. *Dolentium Hominum* 28: 17.
27. NIEMIRA D., 1993. *Life on the slippery slope*. Hastings Center Report 23 (3): 14.
28. PÉREZ MELERO A., 1997. Aspectos éticos del cuidado de los ancianos. En: PASTOR L.M., LEÓN F.J. (Eds.) *Manual de ética y legislación en enfermería*. Ed. Mosby/Doyma Madrid.
29. PHILLIPS D.P., CHRISTENFELD N., GLYNN L.M., 1998. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* 351: 643-644.
30. PORTERO SÁNCHEZ L., 1993. Eutanasia y objeción de conciencia. En: GUITARTE V., ESCRIVÁ J. (Eds.) *La objeción de conciencia*. Valencia: Generalitat Valenciana, p. 201.
31. REDRADO J.L., 1995. La muerte, cátedra de la vida. *Dolentium Hominum* 28: 62.
32. STUART MILL J., 1970. *Sobre la libertad*. Ed. Alianza, Madrid, p. 120.
33. WARDEN J., 1991. *Euthanasia: new issue for conscience*. *BMJ* 303: 1422.

ENVEJECIMIENTO Y SOCIEDAD

A. d'Entremont

*Centro de Estudios de Ecología Humana
Facultad de Filosofía y Letras, Universidad de Navarra*

INTRODUCCIÓN

La Europa de la llamada *involución demográfica* se halla desprovista, en gran medida, de resortes demográficos como para poder afrontar el futuro a corto y medio plazo con optimismo y seguridad, en vista de su muy baja natalidad, que provoca el aumento de las tasas de mortalidad general y por consiguiente un crecimiento natural endeble en extremo, muy en consonancia con el envejecimiento de las estructuras demográficas —incrementado por el aumento en la esperanza media de vida— y con un cada vez más acusado déficit de juventud.

Este muy escaso dinamismo demográfico desde el punto de vista del movimiento natural de la población en años recientes y en el momento actual en prácticamente todos los países de Europa, se hace sentir, más que en ningún otro ámbito demográfico, en el área de la *estructura de la población*, es decir en la estructuración y configuración de la población de acuerdo con los componentes individuales que la caracterizan en el sentido más estricto —hombres, mujeres, niños, jóvenes, adultos, ancianos—, y de los componentes colectivos más significativos y representativos —familias, grupos primarios y secundarios, clases sociales y comunidades— que se dan en un país en un momento determinado.

La estructuración de una población dada en cuanto a las características de sus componentes individuales y colectivos, es lo que a su vez ejerce más influencia sobre la natalidad, la mortalidad y el movimiento natural de la población, recíprocamente, y también sobre los movimientos migratorios y sobre el crecimiento real de la población, en una especie de todo interrelacionado, como en casi todos —por no decir todos— los ámbitos de la demografía. Por esto mismo, conviene recordar que todo ello —que un país tenga ésta u otra composición o estructura poblacional y social—, también trae consigo toda una serie de consecuencias que van más allá del mero ámbito demográfico, para decantar hacia aspectos fundamentales de tipo social y económico, como son el mundo laboral, el consumo, la provisión de servicios

sociales, la política y la configuración de espacios humanos. Sobre todo, es de suma utilidad conocer la composición o estructura de una población determinada para poder efectuar proyecciones de futuro que permitan descubrir tendencias y, a partir de ellas, vislumbrar realidades previsibles a corto y medio plazo.

ESTRUCTURA DEMOGRÁFICA

En vista de la dinámica de los fenómenos demográficos en la historia reciente del mundo, se entenderá fácilmente que hay, en la actualidad, tantas estructuras demográficas como países y regiones. No obstante, esa dinámica demográfica se reduce, normalmente, a tres procesos básicos en cuanto al movimiento natural (la natalidad, la mortalidad y el crecimiento vegetativo) y al movimiento horizontal (las migraciones), que a su vez dan como resultado tres tipos básicos de estructuras demográficas, que resumen la situación de la casi totalidad de los países del mundo con un alto grado de fidelidad.

La demografía aprehende estos tres procesos y estos tres tipos de estructuras para llevar a cabo la confección de tipologías convencionales en cuanto a la composición de la población. Las *pirámides de población* representan gráficamente las estructuras demográficas que más frecuentemente se dan en el mundo en el momento actual. Se hace constar que las pirámides de población no son, en sentido estricto, la estructura de la población en sí misma, sino simplemente su representación gráfica. Con todo, sin embargo, las pirámides son un instrumento muy útil para reflejar la situación actual de una población en cuanto a sus componentes individuales y colectivos, y a partir de ellas se pueden deducir muchas cosas acerca del pasado demográfico de un país en cuanto a natalidad, mortalidad, crecimiento natural y real, y acerca de las migraciones, y también se pueden extraer ideas acerca del probable rumbo de su futuro demográfico a corto y a medio plazo.

Una *población progresiva*, es decir con relativamente altos índices de natalidad y relativamente bajos índices de mortalidad, da como resultado un elevado crecimiento natural y por lo tanto, desde la perspectiva de la estructura demográfica, este tipo de población es conocida como una *población joven*, ya que la mayor proporción de la población está compuesta por niños y jóvenes, siendo la proporción de ancianos muy baja. Esta estructura es típica de muchos países del mundo menos desarrollado en el momento actual, sobre todo de Africa, aunque también es fiel al modelo de la casi totalidad de los países del mundo en épocas anteriores a la llamada transición demográfica de los últimos dos siglos.

Una *población estable* o *estancada*, por su parte, refleja unos índices de natalidad y de mortalidad relativamente bajos y por consiguiente un creci-

miento natural igualmente lento. Desde la perspectiva de la estructura demográfica, este tipo de población es conocida como una *población adulta o madura*, ya que el segmento de población mayoritario está formado por las cohortes de hombres y mujeres de edad activa y procreativa, con mucha menor incidencia de juventud que en el anterior caso, y con una mayor incidencia de población anciana. Esta estructura era típica de los países del mundo desarrollado en fechas recientes, pero en la actualidad es más representativa de bastantes regiones del mundo menos desarrollado, que coinciden con aquellos países que llevan años reduciendo su fecundidad, sobre todo en determinadas zonas del Caribe, de Oriente Medio, de América del Sur y de Asia.

Una *población regresiva*, por su parte, es la que refleja índices de natalidad muy bajos e índices de mortalidad igualmente bajos o, en algunos casos, incluso ligeramente superiores a los de la natalidad, lo cual da como resultado un crecimiento nulo o incluso una regresión del crecimiento, como indica el propio nombre de este tipo de estructura. Desde la perspectiva de la estructura demográfica, este tipo de población es conocida como una *población envejecida o vieja*, por cuanto que la proporción de juventud es cada vez más baja —ya que con los años no se van añadiendo muchos nuevos efectivos a la población—, mientras que la incidencia de población anciana es cada vez más acusada, debido al envejecimiento biológico natural y a la prolongación de la esperanza media de vida de las personas. Esta estructura va siendo cada vez más típica de los países del entorno más propiamente occidental y sobre todo europeo. Es la que más fielmente refleja la situación hacia la cual España, por ejemplo, se está encaminando conforme a su dinámica demográfica del momento actual (figura 18.1).

Las pirámides de población son muy útiles para efectuar comparaciones entre países o para realizar proyecciones de futuro que permiten profundizar en torno a las estructuras poblacionales que se derivan de la dinámica demográfica. Esto se consigue todavía mejor con el estudio y la valoración de la composición de la población mediante los llamados *grupos de edad* (proporción numérica de población en los distintos segmentos de edad, normalmente en cohortes de población joven, adulta y anciana).

La tabla 18.1 contiene datos de la actual configuración de la población del mundo, según sus distintas grandes regiones, en cuanto a su composición por edades (porcentajes sobre el total de la población). Igual que en el caso de las pirámides, por convención la demografía suele dividir la población según las tres grandes categorías de población joven (menores de 15 años), adulta (de 16 a 64 años) y anciana (mayores de 64 años). Las divisorias marcadas entre cada una de estas categorías coinciden, en lo demográfico, social y económico, con hitos relacionados con el ciclo vital de las personas, como

son por ejemplo, la infancia y la adolescencia, la vida activa y procreativa, la jubilación y la senectud, respectivamente.

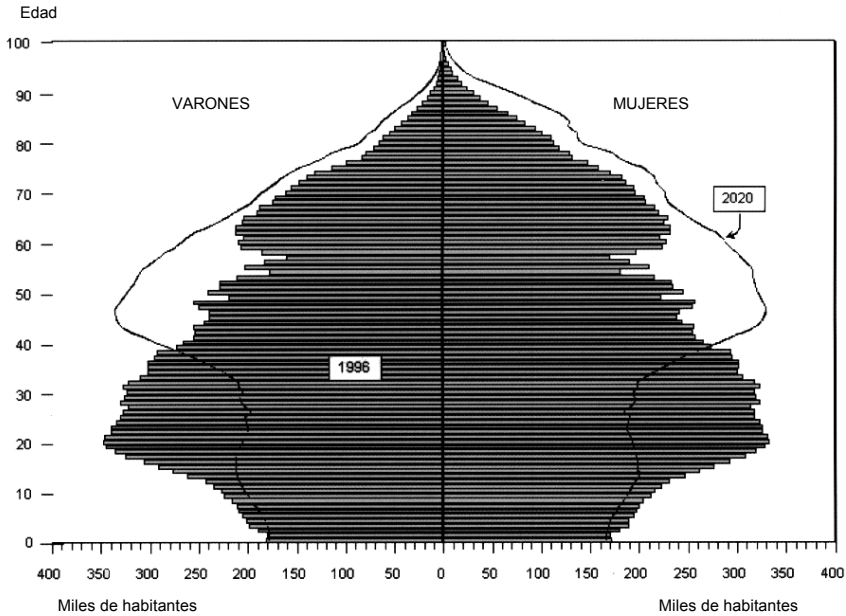


Figura 18.1. Estructura de la población española en 1996, y proyectada para el año 2020 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales).

Tabla 18.1. Grupos de edad en el mundo (porcentajes). Fuente: elaboración propia con datos de la ONU.

Continente	< 15 años	16 - 64 años	> 64 años
América Central	36	60	4
América del Sur	32	62	6
Asia	32	62	6
Africa	43	54	3
Oceanía	26	64	10
América del Norte	21	66	13
Europa	18	68	14
Mundo	31	62	7

Las regiones que tienen una elevada natalidad y una baja mortalidad — como América Central, América del Sur y Asia—, necesariamente tendrán

una alta incidencia de juventud y muy pocos ancianos, en términos relativos, en sus estructuras demográficas (progresivas). Por el contrario, aquellos continentes que tienen una natalidad muy baja y una mortalidad baja pero más alta que la de aquellas dos primeras regiones —como América del Norte y Europa—, necesariamente tendrán una alta incidencia de población anciana y bastante menos juventud en sus estructuras demográficas (estancadas o regresivas). África, por su parte, ostenta proporciones de cada grupo de edad que se asemejan mucho a las de América del Sur y Asia, mientras que Oceanía se arrima más a la estructuración de América del Norte y Europa, como era de esperar en vista de la dinámica particular del movimiento natural de estas dos regiones.

En cuanto a la evolución reciente de las proporciones de cada grupo de edad, mientras que en los países de más boyante fecundidad (en el mundo menos desarrollado) ha habido una cierta estabilidad que no se empezó a romper hasta fechas muy recientes, y que todavía no representa un cambio cuantitativo substancial, en los países en los que se ha producido la quiebra de la fecundidad a partir de los años sesenta o setenta (en el mundo desarrollado), el envejecimiento progresivo es ya de grandes dimensiones, como consecuencia de esa quiebra, pero también en relación íntima con índices de mortalidad en niveles bajos, y con la prolongación de la esperanza media de vida.

Mientras que en 1960, en los países desarrollados, los menores de 19 años superaban el 30% del total de la población de estos países, en la actualidad apenas superan el 20%, y dentro de menos de una generación, no alcanzarán, ni siquiera, este porcentaje. Al otro extremo de la estructura demográfica, en 1960 los mayores de 60 años representaban alrededor del 15% de la población total de estos países; en la actualidad ya son más del 20%, y dentro de una generación ya superarán el 30% del total, si no se producen cambios inesperados. Esta evolución de marcha forzada hacia el envejecimiento, que no da señales de aminorarse por el momento, es lo que tanto temor ha suscitado en Occidente —también en España— respecto de la muy posible incapacidad de la población adulta y activa para mantener económicamente a la anciana y jubilada en un futuro ya muy próximo, o —lo que es lo mismo— acerca de la muy posible quiebra de la Seguridad Social.

A partir de los números que arrojan los distintos grupos de edad en una población determinada, por otra parte, se pueden luego efectuar combinaciones matemáticas para hallar diferentes indicadores estadísticos que ayudan a entender mejor las diferencias entre poblaciones, o a analizar la evolución de las estructuras demográficas en el tiempo. De estos indicadores, uno de los más útiles es el llamado *Índice de juventud*, que mide la diferencia aritmética entre la proporción de menores de 15 años y la proporción de mayores de 64 años. Por ejemplo, en el caso de América Central, el índice de

juventud sería la diferencia entre la proporción de jóvenes (36%) y de ancianos (4%), es decir 32, mientras que en el caso de Europa sería la diferencia entre un 18% de jóvenes y un 14% de ancianos, es decir 4. El índice de juventud en el mundo es de 24 (la diferencia entre el 31% de jóvenes y el 7% de ancianos). Es decir, el mundo es todavía relativamente joven, como no podía ser de otra manera en vista del peso descompensado de los continentes del mundo menos desarrollado en lo que se refiere a tamaño y dinámica de su población dentro del contexto mundial.

La tabla 18.2 contiene datos más específicos acerca de los índices de juventud en treinta países seleccionados del mundo. Estos datos son muy reveladores por cuanto que corroboran la existencia de grandes diferencias y de grandes desbarajustes de una región a otra, con los países menos desarrollados rebotando de juventud —por así decirlo—, mientras que los países del mundo desarrollado están abocados a la senectud. Las consecuencias de estos desequilibrios y de estos desbarajustes son muy importantes de cara a los aspectos económicos y sociales más acuciantes del mundo en el momento actual, como comentaremos con más detalle en los siguientes apartados.

Los datos contenidos en la tabla 18.2 no podrían ser más expresivos, aunque en vista de lo dicho hasta ahora, no deberían de extrañar, ya que los elementos y fenómenos demográficos están estrechamente vinculados entre sí y son por lo tanto objeto de influencias mutuas muy fuertes.

Tabla 18.2. *Índices de juventud en países seleccionados del mundo. (Fuente: elaboración propia con datos del INED).*

País	Región	Índice	País	Región	Índice
Zambia	Africa	47,2	Colombia	América del Sur	25,0
Togo	Africa	46,5	Argentina	América del Sur	21,0
Etiopía	Africa	45,9	China	Asia	21,0
Siria	Oriente Medio	44,8	Fed. Rusa	Europa/Asia	15,0
Libia	Africa	44,6	Irlanda	Europa	14,5
Kenya	Africa	44,4	Cuba	Caribe	13,2
Irak	Oriente Medio	43,7	E. Unidos	América del Norte	9,3
Guatemala	América Central	42,2	Canadá	América del Norte	9,1
Senegal	Africa	41,7	Francia	Europa	5,4
Irán	Asia	40,8	Hungría	Europa	4,7
Bangladesh	Asia	38,5	Noruega	Europa	3,2
Marruecos	Africa	36,4	Japón	Asia	2,4
India	Asia	31,9	España	Europa	2,0
Brasil	América del Sur	27,1	Alemania	Europa	1,4
Tailandia	Asia	27,0	Italia	Europa	0,0

Cabe señalar que un nutrido grupo de países africanos y asiáticos tienen índices de juventud extremadamente elevados. En Zambia, por ejemplo, que encabeza esta lista, la población menor de 15 años representa más del 50% de la población total, mientras que la población mayor de 64 años no llega al 3% del total. Esto, en un principio o por lo menos teóricamente, podría representar una gran esperanza de cara al futuro. No obstante, algunos científicos opinarían que no se trata de una situación necesariamente favorable, máxime teniendo en cuenta que se enmarca dentro de un contexto de extrema pobreza, que la enorme proporción de jóvenes se debe a una natalidad del orden del 47 por mil (una media de 6 a 7 hijos por mujer), y que la muy exigua proporción de ancianos se debe, más que a nada, a una esperanza media de vida que no sobrepasa los 47 años en el caso de los hombres, y los 49 años en el caso de las mujeres.

Pocos dudarían en afirmar, entonces, que tal panorama dista bastante de un óptimo paradigmático, pero al mismo tiempo la honradez científica exige que tampoco se exprese en clave positiva la situación que se manifiesta al otro extremo de la escala, concretamente en el caso de la estructura por edades en Italia, que es representativa de la situación actual en la práctica totalidad de los países de Europa. El índice de juventud de Italia, como se ve en la tabla 18.2, es de *cero*, ya que este país tiene, en la actualidad, un 16% de menores de 15 años, y también un 16% de mayores de 64 años. Esto se relaciona con una natalidad equiparada con la mortalidad en torno a los 9 por mil, es decir con un *crecimiento cero* de la población, y aunque ello se enmarca dentro de un contexto de desarrollo, tampoco se puede afirmar que se trata de un óptimo paradigmático, ni mucho menos, sino que por el contrario se vislumbra como una situación precursora de graves problemas en el orden social y económico, no sólo aplicables a Italia, sino a todo el conjunto de Occidente, como han señalado numerosos autores desde hace ya mucho tiempo.

EL CASO DE ESPAÑA

Por lo que se refiere al caso de España, la situación respecto de la juventud y de la vejez no ofrece un panorama nada positivo desde hace ya muchos años. El índice de juventud de España es actualmente uno de los más bajos del mundo, como resultado de una aproximación numérica muy pareja entre los menores de 15 años y los mayores de 64 años. Esto se enmarca, como se sabe, dentro de un contexto de una natalidad y de una mortalidad prácticamente equiparadas en torno a 9 nacimientos y 9 fallecimientos por mil habitantes, lo cual sitúa a España a las puertas del crecimiento cero, lo cual no es en absoluto un buen presagio de cara al futuro a corto y medio plazo.

Uno de los grandes retos demográficos de España para antes de la clausura del primer tercio del Siglo XXI —además del imponente reto de la inmigración— es el de la composición de su población, sobre todo si se cumple

el pronóstico de poco más de un 10% sólo de población menor de 15 años en el año 2025, frente a más de un 22% de población mayor de 64 años (tabla 18.3).

Tabla 18.3. Proyección de la evolución de los grupos de edad en España hasta el año 2025. (Fuente: elaboración propia; datos de EUROSTAT).

Edades	1995	2000	2010	2025
Menos de 15 años	16,25	14,59	13,13	10,11
De 15 a 64 años	68,46	68,54	68,73	67,56
Más de 64 años	15,29	16,88	18,14	22,33

Según datos muy recientes de la ONU, de continuar las tendencias actuales, España se convertirá en el país más envejecido del mundo dentro de 50 años, con un 37% de mayores de 64 años pronosticado para mediados de siglo. Lo que, por otra parte, provocaría el aumento de la mortalidad y un descenso efectivo de la población, calculado en un 24%, lo que significaría una pérdida neta de 9 millones de habitantes en la primera mitad del presente siglo.

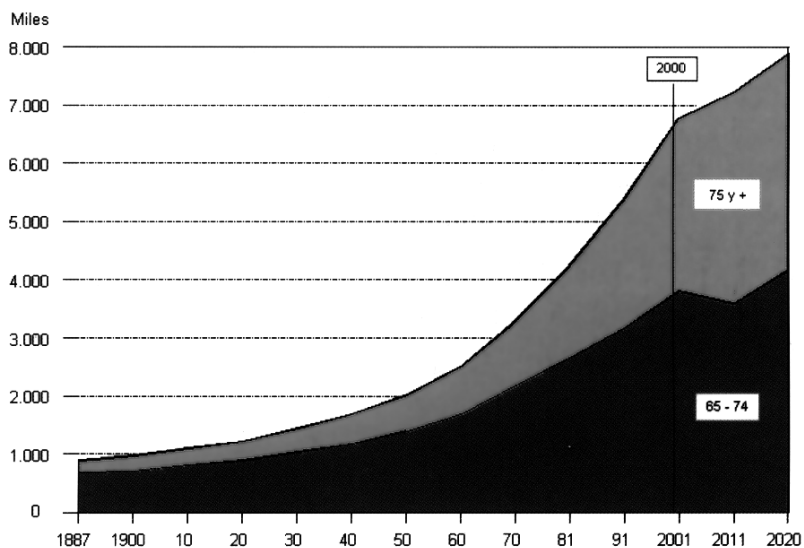


Figura 18.2. Evolución de la población de edad en España, 1887-2020 (proyección). Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Según datos del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, en el año 2000 se habrá alcanzado una cifra de seis millones y medio de personas con 65 y más años, algo más de medio millón más que hace escasamente cinco años, cuando la población anciana en España rondaba el 15,6% del total de la población. Esta población está presente en un tercio de los hogares españoles, es propietaria de buena parte del patrimonio inmobiliario nacional, ocupa más de un tercio de las camas hospitalarias, representa la quinta parte de la población votante y supone la cohorte demográfica de mayor mortalidad específica. Se calcula que en los próximos 20 años, esta población anciana se habrá incrementado hasta alcanzar los ocho millones de españoles (Figura 18.2).

En cuanto a las regiones españolas, el envejecimiento de la población, como se puede ver en la figura 18.3, que recoge la distribución provincial de los mayores de 65 años expresada en porcentajes, adopta un modelo ya conocido: regiones rurales septentrionales e interiores con mayor envejecimiento, y regiones urbanas meridionales y periféricas con mayor índice de juventud. Pero si traducimos estas realidades en cifras absolutas, emerge un cuadro bastante diferente, en el sentido de que las mayores cantidades de personas de edad avanzadas se hallan en ciudades de gran tamaño, y esto se da sobre todo en provincias como La Coruña, Asturias, Vizcaya, Zaragoza, Madrid,

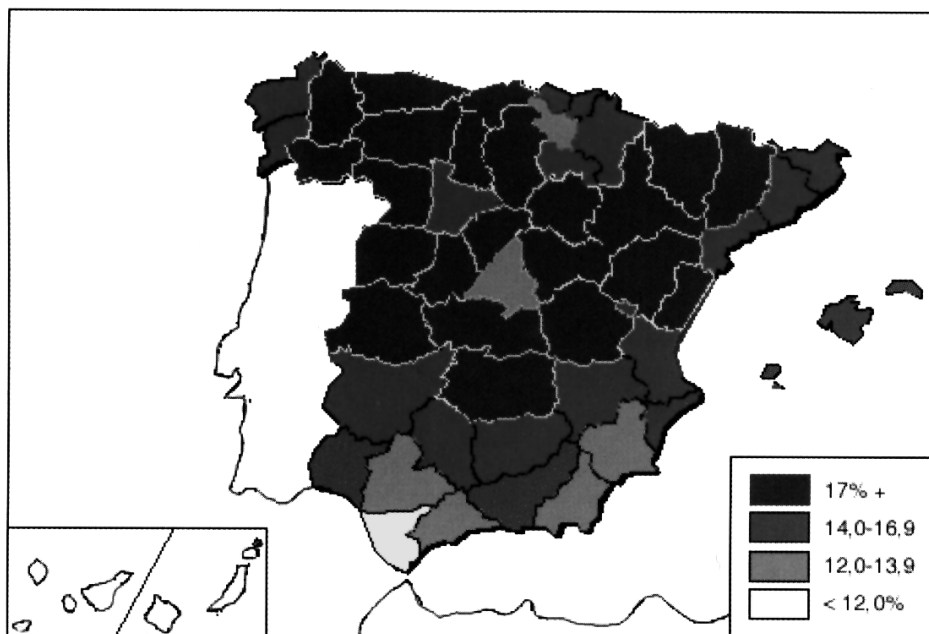


Figura 18.3. Distribución provincial de los mayores de 65 años (porcentajes). Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Barcelona, Valencia, Alicante, Sevilla y Málaga. Esto quiere decir que hay muchísimo envejecimiento también en provincias periféricas y que el fenómeno del envejecimiento en España es un hecho más urbano de lo que se tiende a pensar.

Según fuentes oficiales, a nivel de Comunidades Autónomas y según índices porcentuales del año 1996, las regiones españolas con una mayor proporción de personas ancianas son las que recoge la tabla 18.4, que viene a ratificar lo dicho sobre la naturaleza de la distribución territorial del envejecimiento en nuestro país.

Conforme a estos datos, se ve claramente que España está plenamente inmersa en la *involución demográfica* de la llamada "Europa de la tercera edad", y el hecho de la existencia, en Europa, de una carencia de resortes demográficos y sociales para hacer frente a los retos del futuro inmediato, es plenamente aplicable a nuestro país. La situación es asimismo alarmante en los otros países envejecidos de Europa y de América del Norte, cuyos índices de dependencia (relación entre población activa y pasiva) van en aumento por causa del desequilibrio en sus estructuras demográficas, con repercusiones drásticas que van desde las excesivas cargas para la Seguridad Social respecto de las pensiones y la provisión de otros servicios sociales a la totalidad de la población, a serios desequilibrios en las estructuras de producción y de consumo, así como a importantes ramificaciones respecto de áreas sociales y económicas que guardan una relación estrecha con la edad, como son, por ejemplo, la educación, la vivienda y la atención sanitaria.

Tabla 20.4. Distribución de los mayores de 65 años por Comunidades Autónomas (porcentajes). Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Comunidades Autónomas	> 65 años (porcentajes)
Castilla y León	20,4
Aragón	20,1
Asturias	19,5
Castilla-La Mancha	18,6
Galicia	18,3
La Rioja	17,9
Cantabria	17,6
Extremadura	16,9
Navarra	16,8
Cataluña	16,2
País Vasco	15,3
Comunidad Valenciana	15,3
Baleares	14,8
Madrid	13,7
Murcia	13,6
Andalucía	13,1
Canarias	10,4
España	15,6

Todos estos peligros y estas amenazas son una muestra patente del "profundo malestar" que hay en el "Estado de Bienestar". Si su quiebra ha de producirse de hecho, uno de los principales responsables será, precisamente,

la derivación de los índices de dependencia hacia cotas de mayor aumento a corto y medio plazo, no sólo en Europa, sino también en América del Norte y en otras parcelas del mundo desarrollado. Estas parcelas del mundo no presentan, en este aspecto, un panorama demográfico que haga vaticinar un futuro muy halagüeño a medio plazo, pues cada año se hace mayor la distancia que media entre el número de nacidos necesarios para la reposición de las generaciones (2,1 hijos por mujer) y el aumento de la población activa, y la cantidad de nacimientos que se producen de hecho en la actualidad (apenas 1,20 en el conjunto de Europa, y sólo 1,07 en España).

En Europa (y España), se estanca o va en aumento la mortalidad, ya situada por encima de la media mundial (8 por mil para el mundo, 9 por mil para España, y 11 por mil para el conjunto de Europa). Apenas se incrementa la población, de acuerdo con un índice de crecimiento vegetativo que a duras penas supera el nivel cero. Si añadimos a esto el gran declive en la incidencia de matrimonios y el aumento de las disoluciones de las familias por medio de la separación o del divorcio, tanto en España como en el resto de Europa, así como el ámbito sumamente problemático de la inmigración, se puede completar un escenario altamente complejo y problemático, que difícilmente encuentra correlativos tan dramáticos en ninguna otra región del mundo.

CONSECUENCIAS ECONÓMICAS Y SOCIALES

Si pasamos de la consideración de la composición de la población desde el punto de vista estricto de los individuos, para incorporar otros elementos estructurantes referidos a las colectividades, una vez más veremos que salen a relucir en el mundo, los desequilibrios propios de la llamada dicotomía Norte-Sur. Si añadimos el elemento específicamente económico, por ejemplo, se verá enseguida que se puede aplicar a la situación demográfica divergente en el mundo —de juventud y senectud, respectivamente—, otros indicadores de gran utilidad y elocuencia. Entre estos indicadores económicos, el que más frecuentemente se aplica —como ya se ha apuntado—es el llamado *Índice de Dependencia*, que establece la relación porcentual entre las cohortes de individuos menores de 15 años (jóvenes) y de individuos mayores de 65 años (ancianos), considerados conjuntamente por un lado, en comparación con las cohortes de individuos de edad comprendida entre 16 y 64 años (adultos).

Este indicador es muy importante, puesto que cuantas más personas jóvenes y viejas haya en una población en comparación con las de edad adulta, mayores serán las cargas sociales que recaigan sobre esta última cohorte, ya que son los adultos quienes forman el componente poblacional responsable, no sólo de la reproducción humana, sino también de la producción económica, en su práctica totalidad.

Se deja constancia previamente, a estos efectos, de tres consideraciones preliminares:

- En primer lugar, está el hecho de que un segmento de la juventud y de la ancianidad puede también ser responsable de un cierto porcentaje —normalmente pequeño— de la reproducción y de la producción en un país cualquiera, según las circunstancias de cada nación. Por ejemplo, es sabido que en los países menos desarrollados, sobre todo en Africa, muchas mujeres menores de 18 años ya están procreando, y que tanto niños como niñas —como indicador escalofriante de subdesarrollo—, están participando masivamente en labores económicas, algunas de gran dureza.
- También es sabido que la fertilidad (capacidad de engendrar) varía mucho en la población masculina mayor de 45 años, con un descenso que empieza a ser más pronunciado a partir de esta edad, hasta llegar a ser casi nula, a los efectos prácticos, en edades más avanzadas. No obstante, en el caso de los hombres, esta capacidad de engendrar no desaparece completamente a una edad adulta concreta —y plenamente identificable por sus manifestaciones externas—, como en el caso de las mujeres. Por otra parte, al mismo tiempo que en algunos países —sobre todo del mundo desarrollado—, se ha generalizado el fenómeno de la jubilación anticipada, en algunos sectores de actividad económica puede haber una proporción importante de personas mayores de 65 años que de hecho siguen trabajando, tanto dentro como fuera de la legalidad vigente de cada país.
- Por otro lado, el índice de dependencia, como su mismo nombre indica, hace una separación que pone aparte el segmento de la población adulta, que es el segmento del cual los otros dos grupos de edad dependen desde el punto de vista económico. Debido a la naturaleza misma de los procesos biológicos de crecimiento y de envejecimiento de las personas, en una población cualquiera —y hasta el momento presente—, el segmento de población adulta permanece relativamente estable en cuanto al número de sus efectivos y en cuanto a la proporción que ostenta dentro de la composición de la población. Con el tiempo, los niños y adolescentes se convierten en adultos, y los adultos de hoy, obviamente, serán los ancianos de mañana. Con arreglo a esto, si la natalidad sigue aportando nuevos efectivos a una población, esta nueva aportación compensa, numéricamente, las pérdidas de población adulta que se producen a consecuencia de la mortalidad o del envejecimiento biológico, como pasa en el mundo menos desarrollado.

En el mundo desarrollado, sin embargo, como hemos visto, la natalidad no viene a aportar muchos efectivos nuevos a la base de la pirámide, y por lo tanto, lo que más se resiente hoy en día, es la cúspide. De momento, la población adulta en el mundo desarrollado sigue teniendo un gran peso específico que no se ha alterado numéricamente de forma excesiva en los últimos

años, ya que está formada por personas nacidas, en gran parte, antes de las respectivas quiebras de la fecundidad que antes comentamos.

Pero de continuarse, durante una generación o dos más, la penuria de la natalidad —y en ausencia de factores externos, como por ejemplo la inmigración—, muy previsiblemente este segmento de la población también se vea afectado muy negativamente en cuanto a ese peso específico.

Por lo visto hasta ahora, se habrá captado, por último, que el índice de dependencia puede ser —y de hecho es— igualmente elevado, tanto en países con mucha juventud, como en países con mucha vejez. Trasladando esta verdad al mundo actual, se dice, a tales efectos, que los países del mundo menos desarrollado tienen altos índices de *dependencia juvenil*, mientras que los países del mundo desarrollado ostentan altos índices de *dependencia senil*. No obstante estas dos variantes de una realidad que a los efectos prácticos viene a ser la misma, es decir la existencia de mucha población dependiente frente a la población activa, la mayor parte de los expertos no dudaría en afirmar que la dependencia senil es mucho más preocupante que la juvenil, por las graves implicaciones futuras que supone la no renovación de las estructuras generacionales.

Los problemas provocados por la dependencia juvenil en los países menos desarrollados, por otra parte, guardan una estrecha relación con el mismo hecho del subdesarrollo, más que con la importancia demográfica que puede suponer, en sí, la existencia de una muy alta proporción de juventud, que en todo caso se irá convirtiendo en población adulta con el tiempo, es decir en población activa.

En el caso de la dependencia senil, por el contrario, esta posibilidad de renovación —ya no sólo de las generaciones, sino de la población activa en sentido estricto—, se ve seriamente amenazada con la escasa natalidad y el ritmo acelerado de envejecimiento. La lista de efectos negativos derivados de una situación de alta dependencia senil, como la que se avecina para España y todo el entorno occidental, a su vez consecuencia de la escasa natalidad, es muy larga:

- disminución del número de personas que componen la población activa;
- envejecimiento progresivo de esa población activa;
- desequilibrios que obligan cambios en la política de jubilación;
- desequilibrios en la inversión y ahorro a nivel colectivo y familiar;
- posible disminución en las rentas familiares disponibles;
- aumento del gasto sanitario de forma desorbitada;
- subutilización y redundancia en el sector educativo;
- primacía de valores conservadores en la política;

- desequilibrios en las estructuras familiares;
- aumento de la problemática de socialización intergeneracional;
- debilitamiento de las relaciones primarias de apoyo;
- aumento de la proporción de la población femenina;
- posible quiebra del sistema de seguridad social.

POLÍTICAS DEMOGRÁFICAS Y TENDENCIAS DE FUTURO

Los Estados, en todos los tiempos históricos, han elaborado y puesto en marcha legislaciones y programas de diversa índole con el fin de incidir en los fenómenos y comportamientos demográficos. Pero es principalmente en el Siglo XX y a partir de la segunda mitad, sobre todo, cuando se han ido acentuando y generalizando en el mundo entero. La mayor parte de las políticas demográficas de las últimas décadas ha pretendido incidir negativamente en las tasas de natalidad. Esto se ha conseguido o se va consiguiendo, en gran medida, en amplias zonas del mundo, y es causa importante del envejecimiento de las estructuras demográficas en el mundo.

Desde el punto de vista de su forma de aplicación, las políticas demográficas pueden ser no intrusas (libres de injerencias o presiones oficiales por parte de los gobiernos), o intrusas (aplicadas mediante injerencias y presiones oficiales). En las últimas décadas y en el momento actual, ha habido y hay una variedad de grados de intrusión según los casos. Se podría decir que la intrusión ha sido más corriente en los países del mundo menos desarrollado, donde en ausencia de una verdadera democracia y debido a un menor grado de cultura y de formación de las gentes, en muchos casos los gobiernos han tenido menos reparos y han hallado menos oposición a la hora de obligar el cumplimiento de las leyes demográficas. El caso más conocido es el de China, donde la política del hijo único —que prohíbe a los ciudadanos tener más de un hijo salvo en circunstancias muy excepcionales—, se suele aplicar con gran rigidez, por lo menos hasta el momento actual, en flagrante violación del derecho inherente que tienen las personas a procrear según dicte su conciencia y según permitan sus propias circunstancias particulares.

En lo que atañe a los países pobres, conforme la aceptación del modelo de una fecundidad reducida ha ido alcanzando a un número más elevado de capas sociales en esos países, en años más recientes, la tendencia ha sido de una menor incidencia de la intrusión, y de un aumento del carácter voluntario del control de la natalidad. Por otro lado, en lo que atañe a las presiones externas, los pueblos del mundo menos desarrollado no están tan dispuestos, hoy en día, a tolerar injerencias de cualquier tipo desde el exterior, en comparación con hace treinta años, por lo que estas injerencias también han experimentado un importante declive.

Un análisis muy somero de las políticas demográficas en España nos lleva a considerar que la política poblacional en nuestro país constituye un ejemplo paradigmático del carácter contradictorio de las políticas demográficas en Occidente, ya que da la apariencia de que se quiere fomentar precisamente aquello que se debería evitar, en estrictos términos demográficos. España, que como hemos visto es el país del mundo que junto con Italia y otras naciones del entorno europeo tiene uno de los índices de natalidad más bajos del mundo, parece de hecho estar desaconsejando la fecundidad y estar aconsejando el envejecimiento demográfico desde la esfera política.

Por un lado, la ayuda oficial prestada a la maternidad y a la familia, en términos monetarios sobre todo, es una de las más bajas de Europa. Por otro lado, España es uno de los países de Europa que menos ha asimilado a la población foránea (inmigrante) en cuanto a números absolutos, por lo que el rejuvenecimiento de sus estructuras demográficas envejecidas, por vía de la inmigración, tampoco se está produciendo. En materia demográfica en cuanto a la España actual, parece que se está operando, más que nada, por defecto. Es decir, resulta muy difícil poder afirmar de forma tajante que existe, de hecho, una política demográfica en nuestro país, o por lo menos es muy difícil saber cuál es esa política, dadas las muchas contradicciones e incoherencias que se dan en el momento actual en este ámbito. Como parte de esas contradicciones y de esas incoherencias, es revelador considerar que la liberalización de leyes desfavorables a la natalidad se produjo mucho más tarde en España que en muchos otros países del entorno occidental, cuando los efectos negativos de tal liberalización ya se hacían notar en todos esos países.

Es muy posible, dados los tiempos que corren y al margen de otras muchas consideraciones, como por ejemplo las que pudieran hacerse desde los ámbitos de la sociología, de la ética o de la propia política, que esta liberalización ha sido inevitable, y muchos la consideran como un elemento necesario de progreso, sobre todo teniendo en cuenta que siempre deja la puerta abierta para el ejercicio de la libertad humana, como incumbe en una sociedad democrática. Pero si nos ceñimos al estricto ámbito de la demografía, la puesta en vigor de leyes desfavorables a la natalidad no supone un elemento de tranquilidad, sino de desestabilización.

No deja de llamar la atención que según datos oficiales muy recientes del Instituto Nacional de Estadística, el número de divorcios, separaciones y abortos ha aumentado substancialmente en España en los últimos diez años, lo que es muestra de una profunda crisis de valores. Es muy llamativo, asimismo, que la gente se case en torno a los 30 años, que la mayor fecundidad específica se dé en mujeres de 30 a 34 años, y que la descendencia final, como se ha apuntado arriba, ronde un solo hijo por mujer (e incluso menos de un hijo —sólo alrededor de 0,94— en Navarra, País Vasco, Aragón, Canta-

bria, Madrid, La Rioja y Asturias). Nada de esto es “normal” en términos de lo que es habitual en demografía, o en el ciclo vital mismo de las personas.

Todos estos trastornos pueden conllevar la desintegración de las estructuras familiares, con una mayor proliferación de parejas de hecho, hogares monoparentales y matrimonios sin hijos, y una disminución aún más fuerte de la nupcialidad, con el debilitamiento de los lazos de apoyo primarios dentro de la familia. La socialización de la juventud y la atención a la vejez cobrarán especial relevancia como áreas problemáticas, ya que la familia tradicional, que desempeña un papel importante en ambos ámbitos, quedará substancialmente desamparada en el contexto de la nueva manera de configurar la sociedad.

El Gobierno español, consciente de la gravedad de la situación actual, ha iniciado un Plan trienal de I+D aplicado al envejecimiento, que contempla una serie de acciones estratégicas desde una perspectiva multidisciplinar y no específicamente sanitaria, para el período 2000-2003. En líneas generales, este Plan, cuya gestión correrá a cargo del Ministerio de Sanidad y Consumo, contempla, entre otras metas, las de promover un envejecimiento saludable; de mejorar el manejo de las enfermedades relacionadas con la vejez y de afrontar la discapacidad y perfeccionar las bases políticas de la planificación.

Se van a priorizar iniciativas investigadoras concretas que se dirijan a mejorar los conocimientos en campos diversos, como, por ejemplo: los determinantes fisiológicos, psicológicos y sociales para un envejecimiento saludable; las necesidades, demandas y desequilibrios nutricionales de las personas mayores; la organización más flexible de los tiempos de ocio y de trabajo; el conocimiento y la mejora de las condiciones de los trabajadores de más edad; la actividad postlaboral y la incentivación, el tratamiento y la rehabilitación de las principales patologías que afectan a las personas mayores; el desarrollo tecnológico para favorecer y fomentar la autonomía y la movilidad de las personas en edad avanzada; las estrategias de investigación terapéutica no farmacológica para personas con demencias y otros deterioros; y las vías económicas y jurídicas para proteger a las personas ancianas en nuestra sociedad.

Estas acciones destinadas a paliar deficiencias en la cúspide de la pirámide son saludables y bienvenidas, pero las autoridades españolas harían bien en fijarse también en la base de la pirámide: a los efectos del bien de la nación y de los propios individuos, se impone facilitar los medios para que los ciudadanos tengan una información correcta y un apoyo oficial para poder formar familias y tener hijos con toda libertad. Con la ausencia de una política familiar fuerte, coherente y generosa, en este momento la posibilidad de ejercer esta libertad queda seriamente comprometida en Europa, y

también en España, y esto exacerba los problemas del envejecimiento a corto y medio plazo.

Una manera con la que se experimentó para paliar los problemas de la desnatalidad y del envejecimiento en otros países europeos, por ejemplo en Suecia, es la de crear un Estado providente de grandes dimensiones, de tal manera que la exigua población activa fuese capaz de generar suficiente riqueza como para mantener a una población anciana desproporcionadamente alta. Esta política ha sido un fracaso, entre otras cosas por la tremenda presión fiscal sobre esa población activa, de tal manera que se ha recurrido, finalmente, a políticas pronatalistas, que con todo no están dando el resultado esperado. Más efectiva ha sido la famosa “política del tercer hijo” puesta en marcha en Francia por el Gobierno de Mitterrand hace algunos años. En España, el “hoyo demográfico” actual provocado por la ausencia de nacimientos es tan profundo, que el estímulo a la natalidad implica la necesidad de triplicar los índices actuales de fecundidad, lo que supone una tarea de inmensas proporciones.

Otra manera de atajar los problemas de la desnatalidad es la de abrir las fronteras, tal vez de forma selectiva, a la inmigración desde otros continentes. Esto rejuvenece la población y estimula la natalidad, pero también trae consigo problemas de asimilación, inserción o integración, y puede exacerbar un racismo o una xenofobia aún latentes en distintos países, y que en España —como claro síntoma de peligro— han hecho sonar la señal de alarma con los tristemente conocidos enfrentamientos del Poniente almeriense en fechas aún muy recientes.

En esto de la inmigración tampoco parece haber mucha coherencia por parte de las autoridades, no sólo españolas, sino europeas, por cuanto que no han abordado esta problemática de forma profunda, aunque es cierto que el tema de los movimientos migratorios es muy complejo y no admite acciones que no hayan sido ponderadas en cuanto a sus consecuencias a largo plazo. Pero no se ve que se esté analizando muy seriamente esta cuestión pese a la gravedad de la situación actual, aunque los gobiernos europeos han iniciado consultas que desembocarán, previsiblemente, en una política europea migratoria común, como se anunció en la Conferencia de Tampere (Finlandia) hace pocos meses.

En teoría, de continuar las tendencias actuales, se tienen que cumplir inexorablemente los pronósticos más pesimistas, porque la demografía tiene sus propias leyes y las pautas del futuro están inscritas en las realidades del presente. Estas tendencias actuales apuntan hacia la probabilidad de que se produzcan hechos demográficos ineludibles en el primer tercio del Siglo XXI, ya comentados, como son una mayor disminución aún de los índices de natalidad y fecundidad, el aumento de la mortalidad general y específica y el aumento del grado de envejecimiento, lo que significa que puede producirse

una regresión en números absolutos de población en los países occidentales, y muy notablemente en los países europeos.

En la práctica, sin embargo, es muy posible que las tendencias cambien, puesto que estamos contemplando una situación atípica por un lado, y por otro lado se trata de decisiones de ciudadanos libres, que pueden alterar sus pautas de comportamiento conforme a cambios de mentalidad o debido a circunstancias externas más favorables. Los pronósticos alarmistas de los catastrofistas que auguraban un futuro negro debido a una supuesta “superpoblación” del planeta hace algunas décadas, no se están cumpliendo, por ejemplo, y de hecho, en los países desarrollados, hay que hablar de los riesgos de una “infrapoblación”.

Por otra parte, es de esperar que las autoridades políticas tomen conciencia de la gravedad de la situación y aparte de aumentar la protección de la vejez, promulguen leyes que faciliten y favorezcan la formación de familias y el estímulo a la natalidad. De momento, este estímulo oficial a la natalidad no se está produciendo, o por lo menos sólo tímidamente. Es de esperar que muy pronto vuelva a imponerse el sentido común; sólo de este modo es como Europa cobrará vigor y España dejará de ocupar el último puesto en el ranking de la natalidad en el mundo, y los primeros puestos en cuanto al envejecimiento de sus estructuras demográficas.

BIBLIOGRAFÍA

1. BALLESTEROS J., PÉREZ ADÁN J. [Eds.], 1997. *Sociedad y Medio Ambiente*. Editorial Trotta, Madrid.
2. CASAS TORRES J.M., 1982. *Población, desarrollo y calidad de vida*. Ediciones Rialp, Madrid.
3. CIORDIA P.J., 1999. *Consecuencias económicas del envejecimiento poblacional en Navarra*. Universidad de Navarra, Pamplona (tesis doctoral en prensa).
4. D'ENTREMONT A., 1997. *Geografía económica*. Ediciones Cátedra, Colección Geografía Mayor, Madrid.
5. D'ENTREMONT A., 1998. Aspectos sociodemográficos de la familia en el mundo. *Anthropotes* 14: 1.
6. D'ENTREMONT A., 2000. Envejecimiento biológico e involución demográfica. *Nuestro Tiempo* 550: 36-40.
7. D'ENTREMONT A., 2000. Habrá una bomba demográfica, pero de despoblación. *Alfa y Omega* 198: 3.
8. D'ENTREMONT A., 2000. La mujer en el mundo: imágenes y cifras. En: BANÚS, E. (Ed.), *El espacio social femenino*. Centro de Estudios Europeos, Pamplona.
9. D'ENTREMONT A., 1990. *La población como problema*. Fundación Codespa - Asociación Española de Demografía, Madrid.
10. D'ENTREMONT A., PEREZ ADAN J. [Eds.], 1999. *Desarrollo socioeconómico y evolución demográfica*. EUNSA, Pamplona.
11. FERRER M., CALVO J.J., 1994. *Declive demográfico, cambio urbano y crisis rural. Las transformaciones recientes de la población de España*. EUNSA, Pamplona.
12. FERRER M., PELÁEZ A., 1997. *Población, ecología y medio ambiente* (2ª ed.). EUNSA,

Pamplona.

13. MINISTERIO DE TRABAJO Y ASUNTOS SOCIALES, 2000. *Boletín sobre el Envejecimiento*, nos. 0 y 1, Madrid, julio 1999 y enero 2000.
14. PAMPILLÓN R., 1995. *Economía de la población y recursos naturales*. Universidad San Pablo - CEU, Madrid.
15. PÉREZ ADÁN J., 1997. *Socioeconomía*. Colección Estructuras y Procesos, Editorial Trotta, Madrid.
16. PUYOL R., VINUESA J., ABELLÁN A., 1993. *Los grandes problemas actuales de la población*. Editorial Síntesis, Madrid.
17. VEGARA A., D'ENTREMONT A., 1988. *Introducción al análisis demográfico*. Taller de Ideas, Pamplona.
18. VINUESA J. [Compilador], 1994. *Demografía. Análisis y proyecciones*. Editorial Síntesis, Madrid.

PLANIFICACIÓN Y ASESORAMIENTO DIETÉTICO EN EL ANCIANO

M^a C. Rodríguez y G. Russolillo

Departamento de Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra

ENVEJECIMIENTO Y ALIMENTACIÓN

Muchas de las personas mayores comen bien, se sienten en forma y son activos, pero en general, hacen un mayor uso de los servicios de salud, aspecto perfectamente conocido por el farmacéutico que recibe un gran número de visitas y consultas de pacientes de este grupo de edad. Por ello, es esencial para el anciano disponer de una fuente de información sólida y veraz, y quizás el farmacéutico puede resultar el profesional sanitario más accesible y gozar de una posición privilegiada para asesorar al anciano.

PECULIARIDADES FISIOLÓGICAS DEL ANCIANO

Existen claras diferencias entre la morfología y composición corporal de un organismo joven y las de un anciano. Estos cambios se producen con el paso de los años y a un ritmo muy diferente según las personas, influyendo tanto los factores genéticos como los ambientales. Así, con la edad se producen:

- *Variaciones de peso y talla:* se estima que la talla disminuye un centímetro por década como media a partir de la edad adulta, mientras que el peso aumenta en general entre los 40 y 50 años; luego se estabiliza y decrece a partir de los 70 años. Por ello se recomienda no aplicar las tablas convencionales de peso/talla para los ancianos.
- *Variaciones de composición corporal:* las reservas y el porcentaje de masa magra disminuye con el paso de los años (6,3% por cada década a partir de los 30 años), mientras que aumenta el de masa grasa. El tejido muscular es el más afectado: a los 70 años se puede haber perdido hasta un 40% de la masa muscular de la juventud. Los órganos (corazón, hígado, riñones, etc.) también disminuyen de volumen, y al mismo tiempo se observa una disminución progresiva del agua corporal. En relación con la masa ósea, se observa con el paso de los años una disminución de la densidad del esqueleto entre un 8 y un 15%, especialmente en mujeres entre los 45 y los 70 años.

- *Cambios orgánicos y fisiológicos*: durante el proceso de envejecimiento se producen, en mayor o menor grado, modificaciones funcionales en el sistema digestivo, tanto en la cavidad bucal (disminución de la secreción salival, pérdidas dentales, etc.), como en el tubo digestivo (menor peristaltismo, disminución de la secreción ácida gástrica y de sales biliares, etc.) Todo ello añadido a alteraciones sensoriales (vista, gusto y olfato) que favorecen la inapetencia y el desinterés por la alimentación. Esto puede llevar a situaciones de malnutrición, que pueden agravarse si existen enfermedades asociadas que comprometen directamente estas funciones.
- *Cambios metabólicos*: se observan modificaciones en la concentración plasmática tanto del colesterol como del resto de los lípidos circulantes, y también en la síntesis y degradación proteica. Asimismo, es frecuente constatar alteraciones de la glucemia y de la utilización de la glucosa. El metabolismo basal disminuye lentamente con el envejecimiento, lo que conlleva un descenso gradual de las necesidades energéticas. Así, en el anciano el gasto energético está condicionado por el menor metabolismo basal, por la disminución de la actividad física y por la eficacia alterada de las actividades metabólicas y musculares.
- *Actividad física*: la eficacia en el trabajo físico y la capacidad aeróbica disminuyen con la edad en ambos sexos. Hay que insistir en la necesidad de que el anciano mantenga una actividad física moderada, ya que la inactividad física acelera la pérdida de masa magra y de calcio óseo.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN EL ANCIANO

Los cuidados nutricionales que se deben tener en cuenta al confeccionar una dieta en el anciano se detallan en el capítulo III de esta monografía, y se resumen en la tabla 19.1.

ASESORAMIENTO DEL FARMACÉUTICO EN LA ALIMENTACIÓN DEL ANCIANO

El farmacéutico puede contribuir de forma eficaz a la atención integral del anciano vigilando las posibles interacciones que puedan producirse entre los fármacos prescritos y los nutrientes ingeridos, conociendo cuáles son los alimentos que integran la dieta del anciano, y teniendo en cuenta estos datos puede planificar una dieta adecuada y ofrecer los consejos nutricionales personalizados a cada anciano.

VIGILANCIA DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE

Las interacciones fármaco-nutriente pueden ocasionar deficiencias nutricionales, reducción en la eficacia del tratamiento con fármacos, y ocasionalmente reacciones tóxicas. Las personas mayores, muchas veces sometidas a

Tabla 19.1. *Cuidados nutricionales en el anciano.*

Requerimiento	Cantidad
Energía	30 kcal/kg/día
Proteínas	1 g/kg/día o 15%-20% del valor calórico total
Grasas	30% del valor calórico total (fomentar el consumo de aceites vegetales)
Carbohidratos	50-55% del valor calórico total (principalmente complejos)
Fibra	25-30 g/día
Fósforo	1.200 mg/día
Calcio	800 mg/día
Vitamina A	800 µg/día (mujer); 1.000 µg/día (hombre)
Vitamina D	5 µg/día
Vitamina C	60 mg/día
Vitamina B ₁	1 mg/día
Vitamina B ₆	1,8 mg/día
Vitamina B ₁₂	2 µg/día
Acido fólico	200 µg/día
Agua	1 ml/kcal ingerida

un tratamiento múltiple o prolongado con fármacos presentar mayor riesgo de sufrir estas interacciones. Los farmacéuticos pueden minimizar el potencial de estas interacciones vigilando especialmente los fármacos que pueden influir sobre el gusto y el apetito (tabla 19.2); los fármacos que pueden ocasionar deficiencias en vitaminas, minerales u otros nutrientes (tabla 19.3); la posible influencia de cambios de peso sobre la eficacia del fármaco, y la necesidad de restringir/evitar el consumo de algunos alimentos y bebidas al tomar ciertos fármacos.

Tabla 19.2. *Principales interacciones fármaco-apetito.*

Afección del fármaco	Fármaco
Depresión del apetito	Anfetaminas y compuestos afines, algunos antibióticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, preparados digitálicos
Estimulación del apetito	Antidepresivos, antihistamínicos, tranquilizantes, esteroides
Disminución de la sensibilidad gustativa	Anfetaminas, ampicilina, anfotericina B, aspirina, captopril, clorfenamina, clindamicina, clofibrato, diazóxido, dinitrofenol, ácido etacrínico, griseofulvina, insulina, lincomicina, litio carbonato, meprobamato, metilina, metronidazol, oxifedrina, penicilamina, fenindiona, fenitoína, propantelina, laurilsulfato sódico, estreptomina, tetraciclina, zidovudina

Tabla 19.3. Efecto de algunos fármacos sobre diversos nutrientes.

Fármaco	Efectos
Diuréticos (HT)	↑ Excreción K
Laxantes	↓ Absorción nutrientes
Antiácidos	↓ Absorción ácido fólico ↓ Absorción vit. B12 ↑ Destrucción tiamina
Analgésicos	↓ Niveles ac. fólico
Hipocolesterolémicos	↓ Absorción ac. Fólico ↓ Absorción vit. A, vit. K
Antibióticos :	
Tetraciclinas	↓ Absorción Ca
Cefalosporinas	Alteración del metabolismo de las proteínas Alteración del metabolismo de las vit. D, K
Antidiabéticos orales	Pérdida apetito

VALORACIÓN DE LA INGESTA DIETÉTICA

La determinación de la ingesta de nutrientes es una de las bases para el estudio del estado nutricional, ya que permite identificar principalmente, posibles alteraciones nutricionales causadas directamente por una dieta desequilibrada. La anamnesis dietética se usa como fuente complementaria de información para ser estudiada conjuntamente con los datos antropométricos, bioquímicos y la exploración física.

Los especialistas en nutrición y profesionales sanitarios necesitan información sobre la relación de la dieta con el estado de salud de los individuos. La obtención de esta información precisa del uso de algún método de encuesta dietética. Aunque en las últimas décadas se han desarrollado y perfeccionado varios métodos de estimación de la ingesta dietética, no existe ninguno ideal para todas las circunstancias. Cada método tiene sus ventajas, limitaciones y aplicaciones propias.

Entre los métodos empleados para llevar a cabo la anamnesis dietética interesan particularmente en la valoración nutricional del anciano los dos siguientes:

- Recuerdo de 24 h.

- Cuestionario selectivo de frecuencias de consumo.

Es aconsejable realizar alguno de estos métodos con objeto de detectar posibles lagunas y errores en la alimentación del anciano. Cada registro tiene una utilidad y nos proporciona una información concreta, de forma que según el tipo de información que se desee obtener hay que emplear uno u otro método. En general, el recuerdo de 24 horas y el cuestionario selectivo de frecuencias de consumo deben realizarse siempre en la anamnesis dietética, ya que ofrecen una información muy amplia sobre los hábitos alimentarios de la persona.

Recuerdo de 24 horas.

Este método consiste en obtener información completa de la ingesta alimentaria de un individuo durante un periodo de 24 horas. Requiere un entrevistador entrenado y generalmente se tarda de 20 a 30 minutos para realizarlo. Para obtener una descripción adecuada de los alimentos y bebidas consumidos, el especialista pregunta sobre el tipo, modo de preparación, nombre comercial, ingredientes de la receta y otras características de los alimentos. Se pueden usar ayudas visuales durante la entrevista como referencia para estimar las cantidades y porciones consumidas.

La precisión del recuerdo de 24 horas depende de la memoria, cooperación y capacidad de comunicación del sujeto, así como de las habilidades del entrevistador. Sin embargo, debido al olvido, este método puede producir subestimaciones de la ingesta alimentaria de algunos nutrientes. La desventaja principal para su uso en la práctica clínica y en la consulta dietética es que un recordatorio de 24 horas aislado no estima necesariamente la dieta habitual de un individuo. Son necesarios múltiples recordatorios de 24 horas de un mismo individuo para estimar con un cierto grado de validez su dieta habitual.

Cuestionario selectivo de frecuencias de consumo.

El sujeto indica la frecuencia habitual de consumo durante un período determinado de tiempo, de cada uno de los alimentos o grupos de alimentos enumerados en una lista. Permite determinar la frecuencia de consumo de todos los grupos de alimentos, y así poder detectar grupos de alimentos que se consumen con mucha o poca frecuencia y que presentan un riesgo para el estado de salud. Algunos cuestionarios incluyen preguntas sobre las cantidades o porciones consumidas (cuestionarios cuantitativos); otros usan una porción determinada para cada alimento de la lista (cuestionarios semicuantitativos). El cuestionario de frecuencias de consumo ofrece una información mucho más amplia que el recuerdo de 24 horas, ya que obtenemos información del tipo de alimentos que el individuo consume a lo largo de un tiempo determinado. Aunque nos facilita más información acerca de los hábitos

cuada a la capacidad de un plato normal, aunque a veces representa una o varias unidades de alimento. Este sistema permite una fácil comprensión del concepto de equilibrio alimentario, y a la vez una adaptación de las comidas a los gustos individuales o familiares, ya que se puede elegir entre alimentos equivalentes desde el punto de vista nutritivo.

Así, se recomienda ingerir a diario determinado número de raciones de cada grupo de alimentos, que de un modo general podrían ser las indicadas en la tabla 19.4.

Esta recomendación por raciones es adecuada a personas con peso normal. En caso de sobrepeso, se puede restringir el aporte energético a base de reducir las raciones de farináceos a 3 diarias, suprimir los azúcares simples y rebajar a la mitad la cantidad de grasa recomendada.

La amplia variabilidad interpersonal en cuanto a los requerimientos nutricionales de las personas mayores hace que los objetivos dietéticos en este colectivo deban tender hacia la pauta más individualizada. Al margen de las consideraciones fisiológicas, otros factores han de tenerse en cuenta a la hora de la prescripción dietética: estado de salud, patologías subyacentes, características socioculturales, grado de autonomía, hábitos alimentarios, actividad física, etc.

A la hora de plantear la dieta para una anciano (tabla 19.5) debemos considerar:

- Las dietas serán sencillas y de fácil preparación.
- Los alimentos tendrán una presentación vistosa y agradable.
- Es aconsejable fraccionar la dieta en 4 o 5 comidas diarias.
- La última comida será preferentemente de carácter frugal.
- La ingesta de líquidos es especialmente importante en la persona mayor. Se permite la ingesta de una pequeña cantidad de vino en la comida principal.
- El consumo de café y bebidas excitantes debe ser moderado.
- Los licores, las bebidas edulcoradas y las gaseadas están desaconsejadas.
- Hay que promocionar la actividad física de acuerdo con las posibilidades y estado de salud del individuo, sugiriendo la realización de ejercicio físico continuado y con moderación.

Tabla 19.4. *Ingesta diaria recomendada.*

Grupo	Raciones/día
Leche y derivados	2-3
Alimentos proteicos	2
Farináceos	3-5
Verduras y hortalizas	Más de 2
Frutas	Más de 2
Grasas	40-60 g

Es importante recordar que el momento de la ingesta de alimentos es ante todo un acto de convivencia y relación social que debe contribuir a la promoción del bienestar psicofísico de los ancianos.

Tabla 19.5. Raciones diarias de alimentos recomendadas para el anciano.

<i>Alimentos</i>	<i>g por ración</i>	<i>Raciones por día</i>	<i>Veces por semana</i>	<i>Notas</i>
Lácteos		2-3	Diario	Desnatados o semidesnatados
Leche, yogurt	200			
Requesón, quesos frescos	60-80			
Queso semigraso	40-50			
Alimentos proteicos		2		Carnes magras/pescado vapor (menos embutidos)
Carnes	100		2-3	
Jamón	80			
Pescado	120		3-4	
Huevos	60		3	
Almidones		3-5		Mezclar cereales y legumbres
Pan	50-60		Diario	
Arroz, pasta	40-50		2	
Legumbres	40-50		2	
Patatas	200		Diario	
Frutas	130	>2	Diario	Cítricos, maduras, peladas
Verduras	150	>2	Diario	Si hay problemas al masticar, tomarlas en purés, cremas y zumos
Aceites /grasas	10	2-4	Diario	Aceite de oliva. Evitar frituras.
Azúcares/dulces				Moderar consumo. Practicar ejercicio físico.
Azúcar	20			
Mermelada	25			
Bollería/galletas	30-40			
Vino	100-150 ml	1-2 vasitos		No tomar licores

EDUCACIÓN NUTRICIONAL EN LA VEJEZ

La disminución de la ingesta energética frecuentemente por parte del anciano, hace difícil conseguir una densidad nutricional adecuada, por lo que deberán buscarse las fuentes más adecuadas de nutrientes, de manera que se configure una dieta variada, aceptable y apetitosa.

Teniendo en cuenta las características de este grupo poblacional y las consideraciones ya mencionadas, las orientaciones dietéticas pueden formularse de la siguiente manera:

- **Carnes:** es preferible el consumo de carnes magras 2 ó 3 veces por semana, en preparaciones culinarias que faciliten su consumo y masticación: albóndigas, filete ruso, tiras de pechuga de pollo, etc.
- **Pescados:** los pescados deberán alternarse con las carnes 3 ó 4 veces por semana. Son preferibles las preparaciones al vapor, cocido o a la plancha. En este colectivo se debe ser cuidadoso en el aporte de pescados *con espinas*, que ocasionan todos los años numerosos accidentes en domicilios e instituciones.
- **Huevos:** parece apropiado limitar el consumo excesivo de yema de huevo. En general, el consumo de huevos completos debe limitarse a 3 veces por semana, aunque es más permisiva la utilización de claras de huevo.
- **Lácteos:** se recomienda 2 ó 3 raciones de lácteos al día, a base de yogur descremado, queso fresco, leche descremada o bien preparaciones lácteas a partir de estos elementos.
- **Legumbres:** deben consumirse 2 ó 3 veces por semana siempre en forma de purés y mejor con un 25% de verduras añadidas en la preparación.
- **Cereales y derivados:** el consumo de pan, pastas italianas y arroces debe constituir la base de la alimentación del anciano. Es conveniente utilizar pan de fácil masticación, pastas italianas muy cocidas y potenciar el consumo de sopas de pasta con caldos de verdura.
- **Verduras y hortalizas:** todos los días debe consumirse un plato de verduras cocidas en forma de puré y una ración diaria adicional en crudo, como ensalada. En caso de existir dificultad en la masticación o deglución puede prepararse en puré o como zumo vegetal.
- **Frutas:** diariamente deben consumirse dos raciones de fruta, bien en forma de compota, asada, cocida o como ensalada de frutas bien troceadas.
- **Aceites:** procurar utilizar aceite de oliva. Deben evitarse las frituras y preparaciones en salsa que requieren la adición de mayores cantidades de aceite.
- **Dulces y bollería:** se debe procurar que su consumo sea excepcional.
- **Bebidas alcohólicas:** si no existe contraindicación, se permite el consumo de 1-2 vasitos de vino al día. Debe evitarse el consumo de licores de alta graduación.

CASO PRÁCTICO. ALIMENTACIÓN DEL ANCIANO

LOS GRUPOS BÁSICOS DE ALIMENTOS. RACIONES DIARIAS DE ALIMENTOS.
EQUILIBRIO ALIMENTARIO CUALITATIVO.

INFORME

El señor Juan H., agricultor jubilado de 75 años, llega a la farmacia acompañado por su mujer con las recetas del médico. Actualmente sufre una patología crónica cardiovascular respiratoria y la medicación que toma es:

- Simtron Uno (4 mg), 1 comprimido/cena
- Trangorex (200 mg), 1 comprimido/desayuno y 1 comprimido/cena
- Digoxina (0,25 mg), 1 comprimido/comida
- Aldactone-100, 1 comprimido/comida
- Seguril (40 mg), 1 comprimido/desayuno
- Atrovent aerosol (15 mL), 2 inhalaciones/8 horas

Su mujer está preocupada porque dice que Juan últimamente no come mucho, y que se queja de que la comida no le sabe a nada. Para saber lo que come un día cualquiera le preguntamos qué alimentos ha ingerido el día anterior, y con un recuerdo de 24 horas, obtenemos los datos recogidos en la dieta 1.

Además presentamos el caso del señor Javier R., agricultor jubilado también de 75 años, que se ha quedado viudo hace 6 meses, por lo que él mismo se prepara la comida, y que no padece en principio ninguna enfermedad. Para conocer su ingesta dietética le hemos hecho un recuerdo de 24 horas y hemos obtenido los datos recogidos en la dieta 2.

OBJETIVOS

- Interpretar la información registrada en un recuerdo de 24 horas.
- Tener en cuenta posibles interacciones fármaco-nutriente.
- Entender el concepto de ración individual.
- Reconocer los grupos de alimentos que integran la dieta de un anciano.
- Conocer las bases de la planificación de la dieta del anciano.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Plantilla de recuerdo de 24 horas.
- Menú día 1 y día 2.
- Calculadora.

PROCEDIMIENTO

1. Indicar el grupo alimentario a que pertenece cada alimento de las dietas 1 y 2.
 2. Indicar el número de raciones (según el grupo alimentario) a que corresponde cada alimento de las dietas.
 3. Valorar desde el punto de vista cualitativo si cada una de las dietas anteriores constituyen una dieta equilibrada. Comparar ambas dietas.
 4. Según el tratamiento farmacológico del señor Juan, ¿qué recomendaciones le daríamos respecto a la administración de los medicamentos y la toma de alimentos?
-

CASO PRACTICO: DIETA 1

		<i>Grupo</i>	<i>Nº raciones</i>
Desayuno:	150 g	Leche semidesnatada	
	30 g	Galletas	
	10 g	Margarina	
	10 g	Azúcar blanco	
Almuerzo:	100 g	Plátano	
Comida:	Coliflor con patatas		
	150 g	Coliflor	
	75 g	Patatas	
	Albóndigas con tomate		
	100 g	Carne de ternera	
	25 g	Cebolla y ajo	
	25 g	Huevo	
	100 g	Tomate	
	Postre		
	125 g	Yogurt natural	
	10 g	Azúcar blanco	
	40 g	Pan blanco	
	10 g	Aceite de oliva	
Merienda:	150 g	Zumo de naranja	
	30 g	Pan tostado	
	30 g	Queso fresco	
Cena:	Sopa de pasta		
	25 g	Pasta	
	5 g	Caldo en cubitos	
	Tortilla de espárragos		
	60 g	Huevo	
	60 g	Espárragos	
	Postre		
	150 g	Pera	
	40 g	Pan blanco	
	10 g	Aceite de oliva	
Al acostarse:	100 g	Leche semidesnatada	

CASO PRACTICO: DIETA 2

	Grupo	Nº raciones
Desayuno: 150 g Leche entera		
	45 g Galletas	
Comida: Bocadillo de queso semicurado		
100 g Pan blanco		
150 g Queso manchego semicurado		
300 ml Cerveza		
Cena: 150 g Albóndigas preparadas		
	40 g Pan	
	200 ml Agua	

BIBLIOGRAFÍA

1. ARANCETA J., PÉREZ C., 1995. *Guías dietéticas y dietoterapia básica para colectivos de ancianos*. Departamento de Sanidad y consumo. Gobierno Vasco. Bilbao.
2. CERVERA P., CLAPES J., RIGOLFAS R., 1993. *Alimentación y Dietoterapia*. Interamericana Mc Graw-hill, 2ª ed.
3. CHAPUY P.H., 1996. *Cuadernos de Dietética. Alimentación de la persona de edad avanzada. Tomo IV*. Ed. Masson. Barcelona.
4. DUPIN H., 1981. *Apports conseillés à la population française*. Paris. Edition Technique et Documentation.
5. HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ M., SASTRE GALLEGO A., 1999. *Tratado de Nutrición*. Ed. Díaz de Santos. Madrid.
6. KRAUSE-MAHAN-ARLIN, ESCOTT-STUMP S., 1998. *Nutrición y Dietoterapia (9ª ed)*. Interamericana Mc Graw-Hill.
7. MATAIX J., CARAZO E., 1985. *Nutrición para educadores*. Ediciones CEA.
8. MARINÉ A., VIDAL C., CODONY R., 1993. *Interacciones entre fármacos y nutrientes. En Nutrición y Dietética. Aspectos sanitarios*. Tomo 2. Consejo General de colegios Oficiales de Farmacéuticos. Pág. 901-958. Madrid.
9. MASON P., 1994. *Asesoramiento nutricional y dietético en la oficina de farmacia*. Ed. Acríbia, SA. Zaragoza.
10. MARTÍNEZ J.A., 1998. *Fundamentos Teórico-Prácticos de Nutrición y Dietética*. Editorial Mc Graw-Hill.
11. MUÑOZ M., ARANCETA J., GARCÍA-JALÓN I., 1999. *Nutrición aplicada y dietoterapia*. EUNSA.
12. NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989. *Diet and Health*. Washington, DC: National Academy Press, 90, 670-672.
13. NELSON, MOXNESS, JENSEN, GASTINEAU, 1996. *Dietética y nutrición. Manual Clínica Mayo (7ª ed.)* Mosby/ Doyma libros.

14. RIBA M., VILA L., INFESTA F., RIVERO M., 1993. *Manual práctico de nutrición y dietoterapia*. Editorial A. Madrid Vicente.
15. ROE D.A., *Diet and drug interactions*. AVI-van Nostrand Reinhold. 222 pp. New York.
16. SERRA MAJEM L., ARANCETA J., MATAIX J., 1995. *Guías alimentarias para la población española*. SG editores, Barcelona.
17. THOULON-PAGE C., 1995. *Cuadernos de Dietética. Alimentación en las personas sanas. Tomo II*. Editorial Masson. Barcelona.