



Trabajo de revisión

Servicio de Geriátría. Hospital V. I. Lenin

Prescripción adecuada de fármacos en el adulto mayor.

Appropriate Drugs Prescription in Elderly.

Armando Carlos Roca Socarrás¹, Manuel González Morales², Kleydis Blanco Torres³, Luis Manuel Calero González⁴, Daniel Rodríguez Gurri⁵, Dra. Dania Isabel Oropeza Pupo⁶.

1 Especialista de 1er Grado en Gerontología y Geriátría. Master en Longevidad Satisfactoria. Profesor Asistente de Geriátría. Hospital Provincial Docente V. I. Lenin.

2 Especialista de 2do Grado en Farmacología. Master en Longevidad Satisfactoria. Profesor Asistente de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello.

3 Licenciada en Enfermería. Diplomada en Gerontología Comunitaria. Hospital Provincial Docente V. I. Lenin.

4 Especialista de 1er Grado en Farmacología. Master en Longevidad Satisfactoria. Profesor Asistente de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello.

5 Especialista en Angiología y Cirugía Vascular. Master en Longevidad Satisfactoria. Profesor Instructor de Cirugía. Hospital Militar Holguín.

6 Especialista en farmacología y profesor asistente de la Facultad de Ciencias médicas

RESUMEN

Aparejado al envejecimiento poblacional se incrementa el consumo de fármacos en la población. La terapéutica farmacológica de los ancianos continúa planteando importantes dificultades; la principal es la indefinición del sujeto al existir una diversidad de características que condicionan que se dé una variabilidad individual. Esto impide generalizar conceptos y dificulta la extrapolación de los datos obtenidos en grupos de población reducidos y concretos. En el presente trabajo de revisión se exponen algunos aspectos farmacogerontológicos para lograr una adecuada prescripción en el adulto mayor.

Palabras clave: adulto mayor, fármacos, farmacocinética, fármaco-dinámica.

ABSTRACTS

Together with the population aging the drugs consumption are increased . There are difficulties related with pharmacological therapy in elderly . The main difficulty is the one which is close related with different characteristics of the individuals. Therefore is very difficult for specialists to prescribe medication according to elderly characteristics. In this review article some pharmaco-gerontologic aspects were discussed to achieve an appropriate prescription in elderly.

Key Word: elderly, drugs, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

INTRODUCCIÓN

En Cuba según los estimados del último censo de población y vivienda del 2002, el envejecimiento es de 14,7% .La esperanza de vida en Cuba, se incrementa en casi 20 años desde

la década del cincuenta a la actualidad, algo poco visto en el mundo en desarrollo, al ser de 77 años (75,13 en hombres y 78,97 en las mujeres) mientras que a los 60 años en 1950 era de 15,5 años, en menos de 40 años se elevó a 21,48 y para los de la octava década de vida está en 8,11 años. Estos niveles de esperanza de vida de la población senescente son comparables con los más altos del mundo.

Los adultos mayores seguirán incrementando su representación de forma exponencial; en los próximos diez años será de un 18% de la población y en el 2025, uno de cada cuatro cubanos tendrá 60 años. En el 2015 habrá en Cuba más personas mayores que niños, pero en el 2025 tendremos en el país 156 mayores por cada 100 niños. Hoy se puede afirmar que 75 de cada 100 cubanos que nacen hoy, van a vivir más allá de los 60 años. ^(1,2, 3, 4,5)

La atención médica que reciben estas personas es diferente a la que se otorga a niños y a adultos por varias razones, algunas se refieren al proceso propio de envejecimiento, otras son provocadas por el complejo de enfermedades que van unidas al envejecimiento y por las formas en que son tratadas. Adicionalmente, el adulto mayor representa el segmento demográfico de más demanda sanitaria: consume un elevado número de fármacos con el consiguiente riesgo de reacciones adversas, genera grandes gastos, hace uso indiscriminado de medicamentos de eficacia, utilidad dudosa o nula y por todo ello, está altamente expuesto a la aparición de problemas relacionados con la medicación que pueden comprometer el tratamiento terapéutico e interferir real o potencialmente, con los resultados deseados. ^(2, 3, 4, 5, 6, 7)

DESARROLLO

Para las personas mayores de 60 años, el uso de medicamentos, excepto aquellos que se eliminan por excreción renal, no es posible generalizar en el tipo, magnitud o importancia de las diferencias farmacocinéticas que se asocian con la edad. Esta diferencia entre la disposición del fármaco y la edad es multifactorial y se ve influenciada por factores ambientales, genéticos, fisiológicos y patológicos ⁽⁸⁾.

Absorción

Las modificaciones del proceso de absorción de los medicamentos que se establecen en el anciano dependen, en gran manera, de la vía de administración utilizada, por ello conviene conocer que sucede con cada una de ellas para ayudar a elegir una determinada vía que en un paciente concreto pueda significar un menor grado.

La vía oral es quizás la vía de administración en la que más modificaciones farmacocinéticas se producen con el transcurso de la edad y es también la que generalmente más se utiliza por lo que estas modificaciones adquieren especial relevancia. ^(9, 10)

En el anciano existe una disminución de la motilidad esofágica por lo que el tránsito de tabletas y cápsulas a través de este órgano está enlentecido y aumenta el riesgo de producción de úlceras, en la mucosa del esófago, si no se administra la medicación con suficiente cantidad de líquido.⁹

Como se sabe, la absorción de los fármacos depende en parte de su grado de ionización. En el estómago y a medida que transcurre la edad se va produciendo una mayor incidencia de aclorhidria.

La importancia de este hecho reside en que la misma, modifica el grado de absorción de los fármacos, y en términos prácticos lo que sucede es que se retrasa la absorción de los medicamentos que tienen carácter ácido como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por lo tanto puede producirse, en la población anciana, un retraso en el comienzo de su efecto analgésico o antiinflamatorio en un porcentaje importante de pacientes.

También hay antibióticos de carácter ácido en los que este retraso en la absorción puede conducir a tardar más tiempo (T_{max}) en alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}). Si el antibiótico que se está utilizando tiene un efecto bactericida de concentración dependiente puede disminuir su eficacia de forma significativa. Por el contrario los fármacos débilmente básicos tienden a no estar ionizados y se difundirán mejor a través de las membranas y aumentará su absorción. Sin embargo, estudios recientes no han mostrado la existencia de una relación entre la edad del paciente y la aparición de aclorhidria.^(11,12)

También a medida que aumenta la edad, el tono muscular de la fibra muscular lisa gástrica va disminuyendo, ello conduce a un retraso importante en el vaciamiento del estómago que en clínica produce sintomatología frecuentemente. Este retraso da lugar a un aumento en la absorción de medicamentos ácidos, que en todo caso no llega a compensar el descenso que produce la aclorhidria, y a una disminución en la absorción de medicamentos de carácter básico. A nivel intestinal ocurren una serie de cambios relacionados con la edad como aumento del tránsito de los medicamentos, disminución del área de absorción en un 20%, reducción del flujo sanguíneo a nivel local.

En la absorción intestinal influye de manera decisiva la situación del flujo sanguíneo esplácnico y hepático que disminuye con la edad y produce un descenso de la irrigación intestinal y por lo tanto una menor posibilidad de absorción para cada molécula del medicamento administrado. En los ancianos se produce una disminución del débito cardíaco del 1% anual y este, junto con las posibles alteraciones vasculares regionales, es el principal factor que da lugar a una disminución del flujo esplácnico.

En un adulto de 30 años el flujo esplácnico se sitúa alrededor de los 950 ml/min/m² mientras que en un anciano de 70 años es de aproximadamente 650 ml-min-m² ⁽⁹⁾ Es decir, hay que contar que en principio se va a absorber menos cantidad del fármaco administrado en el anciano que en el adulto joven aunque la absorción de la mayoría de los medicamentos se produce por difusión pasiva, por lo que este cambio fisiológico parece tener un pequeño efecto sobre la farmacocinética de los medicamentos.

Por otra parte, en el intestino existe también una alteración de los sistemas de transporte activo que está sensiblemente disminuido y por lo tanto su capacidad de transporte de sustancias desde la luz intestinal hacia el torrente sanguíneo como Ca, Fe, tiamina y vitamina B₁₂. También se produce una reducción del número de células activas en la pared intestinal y por tanto una menor capacidad de transporte global.¹¹

Aunque, en teoría, la existencia de estos cambios podría condicionar modificaciones en la absorción de los medicamentos; la mayoría de los estudios de biodisponibilidad realizados en ancianos no han puesto de manifiesto su existencia, no parece que para la generalidad de los ancianos, los cambios en la absorción de los medicamentos derivados del proceso de envejecimiento tengan significación clínica.

Distribución

La distribución de un medicamento en el organismo depende de distintos factores, entre los más importantes se incluyen la composición corporal, el grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y el riego sanguíneo de los diferentes órganos del cuerpo humano.

Los cambios fisiológicos en los ancianos pueden tener un efecto pronunciado sobre la distribución de los medicamentos, así la disminución de la concentración de albúmina plasmática a 3,6 g x 100 ml significa una menor disponibilidad de fijación y de transporte para los medicamentos que se unen fuertemente a esta proteína, de tal manera que la fracción libre que queda sin fijar y que es la que produce directamente el efecto farmacológico puede verse incrementada en más de un diez por ciento.

Este incremento puede ser muy significativo para fármacos con margen terapéutico estrecho y alta fijación a la albúmina plasmática que se utilizan mucho en geriatría tales como la aspirina, propranolol, algunas cefalosporinas, espironolactona, nifedipino, verapamilo, diazepam, clordiazepóxido, warfarina, teofilina, amitriptilina, naproxeno, acetazolamina, antidiabéticos orales, etcétera, y puede llevar a la producción de efectos adversos que no tendrían por qué aparecer en pacientes con concentraciones normales de albúmina. ^(3, 8, 9, 11, 12)

También con la edad ocurre un aumento de la alfa 1 glicoproteína, por lo que medicamentos que se unen fuertemente a esta, disminuyen su fracción libre como el propranolol, lidocaína, etcétera. Además, el envejecimiento está en relación con una disminución en la unión de algunos medicamentos a los glóbulos rojos, aumentando las concentraciones del fármaco libre como la meperidina, acetazolamida y clortalidona y a su vez puede producir un aumento en la respuesta farmacológica a los mismos.

La reducción del gasto cardíaco y aterosclerosis asociadas a la vejez conducen a una disminución de la irrigación a diferentes órganos y sistemas (riñón 1,9%, hígado 1,5%, cerebro 0,4% al año) lo que puede comprometer el acceso de los medicamentos a las áreas de interés terapéutico.

El volumen de distribución se modifica por los cambios en la composición corporal tales como:

- Disminución en la talla corporal total
- Aumento de la grasa corporal (18 a 36% en hombres y 33 a 45% en mujeres)
- Disminución en el agua corporal total (10 a 15%)
- Disminución de la masa magra corporal
- Disminución en las masas hepática y renal

De forma tal que los fármacos hidrofílicos que son distribuidos en el agua corporal, o en la masa magra, pueden tener altas concentraciones en la sangre de los ancianos cuando la dosis se basa en el peso corporal total o en la superficie.

Como en muchos casos en el anciano se dosifican los medicamentos por mg/kg ello puede aumentar el riesgo de sobredosificación si no se realiza un ajuste de la dosis de acuerdo con la composición corporal. Ejemplos de fármacos hidrosolubles que pueden ver disminuido su volumen de distribución por estos cambios corporales son: la aspirina, digoxina, cimetidina, aminoglicósidos (excepto tobramicina) isoniazida y procainamida... Mientras que los fármacos lipofílicos tienden a tener grandes volúmenes de distribución en las personas de edad avanzada porque aumenta la proporción de grasa corporal.

Este aspecto tiene una importancia especial para muchos fármacos que actúan en el sistema nervioso central que es muy rico en tejido graso como el cerebro. Estos fármacos alcanzan buenas concentraciones en su lugar de acción y permanecen en el tejido graso mucho tiempo por ello pueden producir un efecto rápido y generalmente prolongado (diazepam, clordiazepóxido, lorazepam, fenitoina, antipsicóticos, etc.).

Por ello es importante ser cuidadosos con los intervalos de dosificación porque por ejemplo el diazepam puede llegar a tener en el anciano una vida media de eliminación de 100 horas es decir más del doble que en el adulto. Otros fármacos liposolubles que pueden causar problemas en este sentido son: amiodarona, digitoxina, propranolol, rifampicina, secobarbital y la vitamina D. En todos estos casos conviene vigilar de forma estrecha la aparición de síntomas o signos de toxicidad y valorar la posibilidad de establecer intervalos de administración más prolongados de los que es habitual en adultos jóvenes.⁹

Metabolismo/ Biotransformación

El metabolismo hepático de los medicamentos se produce como consecuencia de la acción de dos sistemas enzimáticos. La primera fase de la biotransformación en la mayoría de los pacientes (oxidativa) incluye distintas reacciones químicas como hidroxilación, reducción e hidrólisis, etc., que inducen pequeñas modificaciones en la molécula del fármaco. Dichas modificaciones, permiten hacerlos más hidrofílicos, al facilitar su eliminación por vía renal, mientras la segunda fase (conjugación) incluye distintos procesos químicos que producen que el fármaco se una a otras moléculas como acetato, glucuronido o sulfato dando lugar a compuestos con ninguna o escasa actividad farmacológica. Esta fase del metabolismo se ve mínimamente modificada como consecuencia del envejecimiento.

En general, la actividad del sistema de función oxidativa microsomal disminuye con la edad debido a diferentes factores tales como:

- Disminución de la fluidez de la membrana microsomal por cambios en su composición lipídica
- Alteración de las enzimas o proteínas hem.
- Pérdida de la membrana del retículo endoplásmico liso y constituyentes del sistema oxidativo microsomal
- Disminución de la concentración del citocromo P450 y de la actividad del NADPH-citocromo C reductasa
- Fundamentalmente disminuye la capacidad oxidante del CY3A4 y del CYP2C (hidroxilación, hidrólisis, nitroreducción, dealquilación, sulfoxidación) sin embargo, no parece disminuir de una forma tan marcada la capacidad hepática para llevar a cabo procesos de conjugación y acetilación.

En conjunto conviene saber cuales son las características de metabolización de los fármacos que se administran a un anciano principalmente los que se metabolizan por la fase I porque puede estar seriamente modificada y en general habría que dosificar bajo la idea de que cualquier medicamento que se metaboliza en el hígado por esta vía va a tener en el anciano un aclaramiento menor y por lo tanto una vida media de eliminación más o menos prolongada.

De forma que los fármacos que tienen un índice alto de extracción hepática como calcioantagonistas, antidepresivos tricíclicos, y la mayoría de los tranquilizantes deben administrarse con cautela en los ancianos, ya que dosis bajas pueden ser suficientes para dar el efecto deseado o toxicidad. La fase II generalmente no se ve afectada, sin embargo algunos estudios demuestran que hay una proporción alta de acetiladores lentos en el anciano.⁽¹³⁾

Independientemente, estos resultados no permiten formular generalizaciones simples sobre los efectos de la edad en el metabolismo de los medicamentos al presentar los procesos metabólicos una considerable variación interindividual, pues se ven afectados sustancialmente por diversos factores que incluyen al sexo, factores genéticos, ambientales, tabaco, estado nutricional, enfermedades, etcétera.

Excreción

Es el efecto más constante que influye en la farmacocinética y que está relacionado con la edad, principalmente la disminución del índice de eliminación de los fármacos por el riñón.

- El índice de filtración glomerular disminuye aproximadamente 35 a 50% entre la edad de 20 a 90 años (0 - 1 ml/seg.).
- El flujo renal plasmático disminuye aproximadamente 1,9% por año.
- La depuración de creatinina disminuye aproximadamente 1 ml-min-año a partir de los 30 años.

Desde un punto de vista práctico hay que considerar al anciano como una persona con una insuficiencia renal funcional y por lo tanto con una disminución potencial del aclaramiento de los fármacos que son eliminados a través de estos procesos y con una prolongación de su vida media de eliminación.

Especialmente peligrosos en este sentido son los fármacos con eliminación renal inalterada en más de un 50% y margen terapéutico estrecho tales como: aminoglucósidos, digoxina, metformina y metotrexate a los cuales debe ajustarse la dosis según las recomendaciones establecidas.^(9,13)

El aclaramiento sistemático de un medicamento es la medida de la eliminación del mismo compartimiento central y puede ser expresado como el volumen del compartimiento central, el cual puede ser aclarado del medicamento por unidad de tiempo. Este aclaramiento renal del fármaco se ve disminuido cuando disminuye el flujo plasmático renal.⁽¹⁰⁾

Una fórmula para calcularlo es la de Cockcroft-Gault:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (mg/dl)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal en kg}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

$$\text{Aclaramiento de creatinina (m-mol/l)} = \frac{(140-\text{edad}) \times \text{peso corporal en kg}}{0,82 \times \text{creatinina sérica (mmol/l)}}$$

En la mujer y en el hombre obeso el valor obtenido se multiplica por 0,85. Dado que la función renal es dinámica, si un paciente contrae una enfermedad aguda, se deshidrata o está recuperándose de una deshidratación, será necesario ajustar la dosis de mantenimiento de los fármacos. Además, la función renal puede seguir disminuyendo con la edad, por lo que hay que revisar periódicamente la dosis de los fármacos administrados. ^(10, 14, 15)

Actualmente, según los trabajos de Giles y Fitzmaurice¹⁶ se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{FGE (ml-min-1,73m}^2\text{)} = 186 \times [(\text{S}_{\text{cr}}/88,4)^{-1,154}] \times \text{edad (años)}$$

Además se multiplica por 0,742 si es mujer y por 1,21 si es afroamericano. La creatinina sérica se utiliza en $\mu\text{mol-l}$.

Farmacodinámica

Las diferencias en la respuesta a los medicamentos observadas entre los jóvenes y los ancianos no dependen sólo de los niveles plasmáticos que alcance un determinado fármaco, de su lugar de acción o de la peculiar sensibilidad a los mismos, sino también del progresivo deterioro de los sistemas homeostáticos asociados al envejecimiento y a ciertas enfermedades. Así, la aparición frecuente de hipotensión ortostática en los ancianos sometidos a tratamiento con fármacos antihipertensivos, neurolépticos o diuréticos, es consecuencia de la disminución de la actividad de los barorreceptores y del tono venoso periférico.

Los ancianos presentan una menor respuesta al bloqueo o a la estimulación de los receptores beta adrenérgicos, los cuales varían en calidad y cantidad según la edad. También la depleción de dopamina en los centros extrapiramidales del cerebro que ocurren con la edad incrementan el riesgo de padecer alteraciones del movimiento como rigidez, temblor, acatisia y reacciones distónicas agudas secundarias al tratamiento con antipsicóticos. ^(13, 17, 18,19)

Las variaciones en la farmacodinamia de algunos medicamentos antihipertensivos, ansiolíticos e hipnóticos, agentes anticolinérgicos, analgésicos narcóticos, etcétera, pueden tener como consecuencia que, para unos mismos niveles plasmáticos, aparezca un efecto diferente farmacológico en ancianos que en sujetos más jóvenes.

Criterios de utilización de los fármacos en el adulto mayor.

Entre los principales intereses clínicos se incluyen la eficacia y seguridad, la dosis, la complejidad de las pautas, el número de fármacos, el coste y el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

El envejecimiento conlleva a un incremento de la morbilidad de forma que, la prevalencia de enfermedades crónicas y de incapacidades son superiores a las que se presentan en otras etapas de la vida, lo que origina un aumento de la utilización de recursos sanitarios y que los ancianos consuman un elevado número de fármacos en comparación con el resto de la población, con mayor riesgo de aparición de reacciones adversas.

Esto conlleva a afrontar esta problemática desde tres perspectivas principales, que interactúan entre sí: el paciente, el medicamento y el personal sanitario.

Como consecuencia de la polimedición y las condiciones propias de los pacientes (fallos de la memoria, pérdida de la visión y merma de la destreza manual) se dificulta el cumplimiento del tratamiento y la posibilidad de errores en su administración, a su vez los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a las enfermedades concomitantes implican que existan ciertas diferencias, y aspectos específicos, en relación con el empleo de los medicamentos en este grupo de edad, pues existen grandes diferencias entre las personas jóvenes y los adultos mayores.¹⁷

Finalmente el desconocimiento por parte del personal sanitario, en gran parte motivado por una formación de pregrado y postgrado insuficiente, sobre las diferencias existentes entre los ancianos y los jóvenes en relación con los tratamientos farmacológicos incrementa aún más el riesgo de aparición de reacciones adversas en ocasiones graves que ponen en peligro la vida de los ancianos.

De forma general la dosis en las personas mayores debe reducirse en relación con las dosis habituales en los adultos jóvenes, aunque los requerimientos de las dosis varían considerablemente, hasta cinco veces, de una persona a otra. En general, están indicadas dosis de inicio de 1/3 a 1/2 de la dosis habitual del adulto para fármacos con índices terapéuticos bajos. Si un paciente tiene un problema clínico que puede agravarse por un fármaco, la dosis de inicio debería reducirse en un 50%, especialmente si la eliminación del fármaco está reducida por la edad.^(17, 20)

CONCLUSIONES

La terapéutica farmacológica de los ancianos continúa planteando importantes dificultades. La principal es la indefinición del sujeto ya que no se puede hablar del anciano como de un estado concreto y perfectamente definido, al existir una diversidad de características (fisiopatológicas, sociales, económicas, culturales, etcétera.) que condiciona se dé una importante variabilidad individual que impide generalizar conceptos y dificulta la extrapolación de los datos obtenidos en grupos de población reducidos y concretos. Se hace necesaria una atención farmacológica individualizada de cada paciente, para controlar su eficacia y aparición de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marín Domínguez C M, Fernández Suárez J C, González Galván E, Alfonso Fraga J C. El envejecimiento en Cuba, año 2001 (publicación en disquete). Cuba, CEPDE. 2001. 1 disquete.
2. Vega García E, Menéndez Jiménez J E, Prieto Ramos O, González Vera E G, Leyva Salermo B, Cardoso Lunar et al. Atención al adulto mayor. En: Álvarez Sintés R. Temas de Medicina General Integral. Vol. I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001:166-94.
3. Chávez Negrin E. Algunas consideraciones sobre el envejecimiento demográfico en Cuba (ponencia en línea). En: Taller Población y desarrollo, CEDEM; La Habana, Julio 2002 (citado 15 feb 2007). Disponible en:

<http://www.google.com/cu/search?q=cache:aSqVdOZAWPoJ:168.96.200.17/ar/libros/cuba/negrin2.rft+envejecimiento+poblacional+en+Cuba&hl=esle=UFT-8>.

4. Organización Panamericana de la Salud. Primer Taller Internacional de Centros Colaboradores OMS e Instituciones de Excelencia Científica. “Contribución de los Centros Colaboradores OMS e Instituciones de Excelencia Científica de la Región de las Américas al Cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio”. Vega García E Envejecimiento en América Latina. ¿Podemos esperar otro milenio? [conferencia en línea]. Ciudad La Habana, 23-25 nov 2006. Washington: <Organización Panamericana de la Salud OPS <http://www.sld.cu/sitios/gericuba/temas.php?idv=12781>> [Consulta: 5 abr 2007].
5. Organización Panamericana de la Salud. Taller Internacional “La Salud del Adulto Mayor en Cuba: su impacto en la esperanza de vida Alfonso Fraga JC. La esperanza de vida en Cuba. Evolución y contexto actual [conferencia en línea]. Ciudad de La Habana, 7 ene 2006. Washington: < <http://www.sld.cu/sitios/gericuba/temas.php?idv=8036> > [Consulta: 5 abr 2007].
6. Hernández Castellón R. Estudio del envejecimiento de la población. En: Perspectivas y escenarios de la población y los recursos humanos de Cuba y sus implicaciones económicas y sociales entre el año 2000 y 2050. La Habana: CEDEM; 2000. p. 374-418.
7. Oficina Nacional de Estadísticas. Informe Nacional del Censo de Población y Viviendas. Cuba. [en línea] 2002 [fecha de acceso 28 de diciembre de 2005]. URL disponible en: http://www.cubagob.cu/otras_info/censo/tablas_html/ii_12.htm .
8. Valenzuela E. Prescripción de Fármacos en el Anciano. En: Gerontología Básica. Lecturas Complementarias. Pontificia Universidad Católica de Chile. Colección Teleduc; 1999: 159-62.
9. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol 2004; 57:6-14.
10. Menéndez DL. Terapéutica farmacológica en el anciano. En: Osvaldo Prieto Ramos, Enrique Vega García. Temas de Gerontología. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1996: 131-138.
11. Flaherty J., Perry H., et al. Polipharmacy and hospitalization among older home care patients. The Journals of Gerontology 2000; 55:554-59.
12. Arango Lopera V E. Polifarmacia en el anciano. [Monografía en Internet]. 2005. [Consultado 14 feb 2007]. URL disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/publi/universitas/serial>.
13. Hoskins I, Kalache A, Mende S. Hacia una atención primaria de salud adaptada a las personas de edad. Rev Panam Salud Pública 2005; 17 (5/6): 444-51.
14. Beers MH, Berkow R. Manual Merck de Geriatria. 2^{da} edición. Madrid: Harcourt; 2001.
15. Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE. Geriatric Medicine an Evidence-Based Approach. 4th edition. New York: Springer; 2003.
16. Giles PD, Fitzmaurice DA. Formula estimation of glomerular filtration rate: have we gone wrong? BMJ 2007; 334:1198-1200.
17. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3^a substrates. Clin Pharmacokinet 2005; 44:33-60.
18. Aguas M, Ayestarán A, Caro I, Pascual B. Ficha Farmacológica. Antipsicóticos. Rev Mult Gerontol 2006; 16(1):126-129.
19. Fort I. Tratamiento farmacológico de la demencia. Rev Mult Gerontol 2004; 14(1):34-46.
20. RANG HP, DALE MM, RITTER JM. Farmacología. Madrid: Harcourt; 2004.

Correspondencia: Dr. Armando Carlos Roca Socarrás. Calle Peralta # 25 entre Constitución e Independencia, reparto Santiesteban, Holguín. Correo electrónico: aroca@fcm.hlg.sld.cu