

Controversia 2. Fármacos y su repercusión en la situación nutricional

Controversy 2: Drugs and their impact on nutritional status

Patricia Bravo José

Servicio de Farmacia. Residencia para Mayores Dependientes. Burriana, Castellón de la Plana

INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos más llamativos del caso clínico expuesto es la presencia de diferentes comorbilidades, un hecho que se repite habitualmente en personas de edad avanzada. Este paciente acumula los diagnósticos de varias enfermedades: insuficiencia cardíaca, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad de Alzheimer leve-moderada, depresión e hiperplasia benigna de próstata. Debido a su multimorbilidad, el paciente tiene prescritos 14 medicamentos, por lo que se trata de un enfermo polimedcado. Junto a esto, su historial clínico-nutricional revela que ha sufrido una pérdida de peso del 15 % en 1 año. Además, los familiares informan de pérdida de apetito progresiva con ingestas actuales inferiores al 60 % del total de su dieta, presenta alteraciones de conducta y se producen episodios de tos cuando bebe o come. Ante esta situación, se plantean consideraciones generales sobre el efecto de los medicamentos en el estado nutricional.

Para abordar el tema del impacto de los medicamentos en el estado nutricional, se plantean dos perspectivas: a) determinar cómo afecta la polifarmacia y los medicamentos al estado nutricional del paciente; y b) identificar las repercusiones que puede tener la hipoalbuminemia en la farmacocinética de los fármacos.

EFFECTOS DE LA POLIFARMACIA EN EL ESTADO NUTRICIONAL

Aunque existen muchas definiciones de lo que significa la polimedcación, generalmente se entiende que se define por la toma de al menos 5 medicamentos de forma crónica, lo que se asocia habitualmente a un aumento del riesgo de efectos adversos e interacciones, de hospitalizaciones por problemas relacionados con la medicación y de mortalidad (los riesgos aumentan si se toman 10 o más medicamentos) (10).

Diversos estudios han demostrado una correlación directa entre el número de medicamentos que el paciente recibe y la incidencia de efectos adversos e interacciones. Un estudio realizado

por Heuberger y cols. (11) indica que el número promedio de medicamentos recetados y de venta libre que usan los adultos mayores que viven en la comunidad en los Estados Unidos es de 6, y aumenta a 9 el número de fármacos que utilizan las personas mayores institucionalizadas. Se describe que el riesgo de incidencia de efectos adversos, reacciones e interacciones aumenta proporcionalmente con el número de medicaciones que se reciben, de forma que el empleo de 5 o más principios activos eleva en más de un 50 % el riesgo de aparición de efectos adversos derivados de la medicación, y el empleo de más de 7 fármacos eleva este riesgo hasta tasas del 80 %. Esto es especialmente significativo si se tiene en cuenta que casi todos los medicamentos afectan a la nutrición (ya sea directa o indirectamente), y la nutrición afecta la biodisponibilidad y el efecto de los fármacos.

La situación resulta especialmente preocupante en personas de edad avanzada, debido a que suelen padecer trastornos metabólicos que pueden influir en el empleo y los efectos de los fármacos. Se trata, además, de una población que presenta una alta tasa de fragilidad, de forma que la aparición de cualquier nuevo evento, en forma de efecto adverso asociado a un fármaco, supone un contratiempo importante para su evolución. El efecto de la polifarmacia, y de los efectos adversos asociados, sobre el estado nutricional suele estar infravalorado en el paciente de edad avanzada (12).

Las alteraciones fisiológicas habituales asociadas a la edad tienen un gran impacto en la absorción, el transporte, la disposición, el metabolismo, la excreción y la acción de fármacos. Los cambios relacionados con la edad que influyen en la farmacodinámica y la farmacocinética de los medicamentos son similares a los que influyen en los nutrientes y el estado nutricional. Por ejemplo, una disminución de la masa magra/agua corporal total supone una reducción en el volumen de distribución de fármacos hidrofílicos con un incremento de las concentraciones plasmáticas; un aumento de la masa grasa se relaciona con un incremento de la distribución del fármaco, con un menor efecto terapéutico y un aumento en la acumulación en el tejido graso con dosis continuadas; y una reducción de los niveles séricos de transportadores, como la albúmina, se asocia con una elevación

Correspondencia:

Patricia Bravo José. Servicio de Farmacia. Residencia para Mayores Dependientes. Carrer Albert Einstein. 12530 Burriana, Castelló
e-mail: bravo_pat@gva.es

de los niveles libres de determinados fármacos y con mayor toxicidad (11).

De forma consistente, numerosos estudios que han evaluado la asociación entre la polifarmacia y el estatus nutricional corroboran la existencia de una correlación estrecha entre un estatus nutricional deteriorado y un mayor empleo de fármacos (13-16). En general, se advierte una mayor pérdida de peso y un peor estado nutricional conforme se incrementa el número de fármacos utilizados. En un estudio a 3 años (14) se evidencia cómo la polifarmacia excesiva se asocia con la disminución del estado nutricional, la capacidad funcional y la capacidad cognitiva en personas mayores. Una publicación ya clásica, de Agostini y cols. (17) recalca que una mayor cantidad de medicamentos se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos, así como con una mayor pérdida de peso. Más recientemente, Eyigor y cols. (18) han descrito que la polifarmacia tiene una asociación significativa con la función física, la nutrición y la depresión en ancianos mayores de 65 años. En general, se cuenta con una sólida evidencia, pero está basada en su mayor parte en estudios con cohortes transversales, lo que impide analizar la evolución en el tiempo.

En cualquier caso, lo que sí se sabe con certeza es que existen numerosos medicamentos que ejercen un impacto relevante sobre el estado nutricional, que consiguen por medio de diversos mecanismos: cambios en el apetito; alteraciones en la salud bucal; cambios en la digestión, absorción, utilización, excreción y metabolismo de los nutrientes; cambios de peso; modificaciones del perfil lipídico; alteraciones en el balance hidroelectrolítico; cambios en el metabolismo de la glucosa; y alteraciones del gusto y/o sequedad de boca.

La presencia de múltiples morbilidades, y sus esquemas de tratamiento concomitantes, desestabiliza aún más a la persona mayor que sufre alteraciones fisiológicas propias de la edad que afectan a la farmacología de los medicamentos. Se establece una especie de círculo vicioso entre la polifarmacia, los efectos adversos que provocan estos fármacos y el estatus nutricional (11) (Fig. 4).

Uno de los efectos más significativos que ocasionan los medicamentos, y que influye en el estatus nutricional, es la pérdida de apetito. Esto puede producirse por acción directa sobre el sistema nervioso central (supresión del apetito mediante moduladores catecolaminérgicos y dopaminérgicos) y/o por efectos

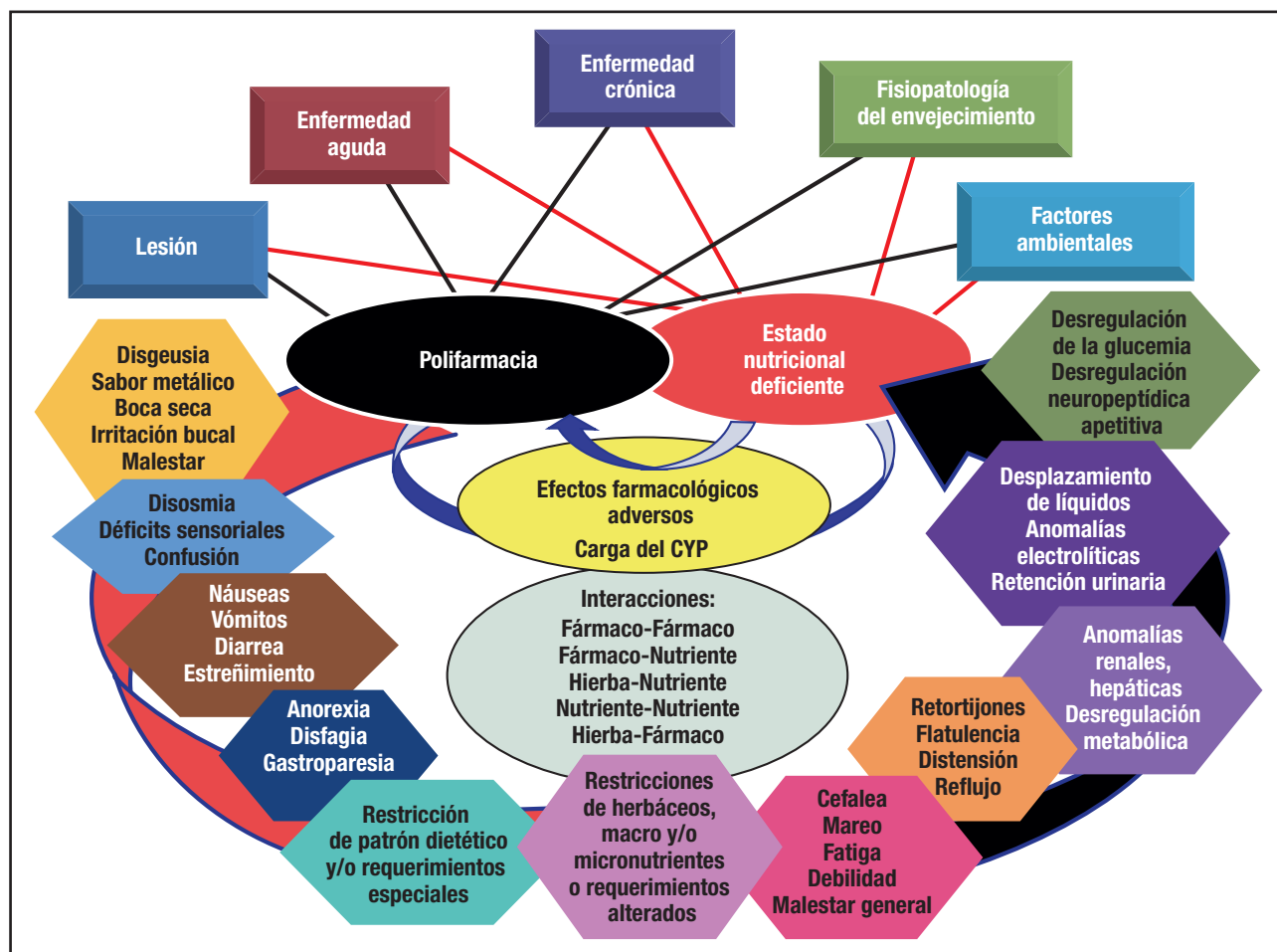


Figura 4. Factores que se incluyen en el círculo vicioso que se establece entre la polifarmacia, los efectos adversos y el estatus nutricional (CYP: citocromo P450) Fuente: cita 11.

periféricos (reducción del apetito por inhibición del vaciado gástrico; aparición de náuseas y/o diarrea; desarrollo de xerostomía, aparición de ageusia/disgeusia o alteraciones del olfato).

Entre los fármacos que producen anorexia y/o disminución del apetito se encuentran agentes anticonvulsivantes, antiinfecciosos, psicotrópicos, estimulantes y otros como la digoxina (19). En el caso clínico de referencia, el paciente estaba recibiendo hasta 3 fármacos que se asocian con un riesgo elevado de inducir pérdida de apetito/anorexia (paroxetina, rivastigmina, metformina) (Tabla I).

Tabla I. Fármacos que producen anorexia y/o disminución de peso

Fármaco	Incidencia	Nivel de evidencia
Anticonvulsivantes		
Topiramato	11-15 %	A
Zonisamida	14-15 %	A
Antiinfecciosos		
Zidovudina	3-22 %	B
Psicotrópicos		
Bupropión	11 %	A
Fluoxetina	8-11 %	B
Paroxetina	12 %	A
Estimulantes		
Dextroanfetamina/ anfetamina	22 %	A
Metilfenidato	22 %	A
Miscelánea		
Digoxina, digitálico, digitoxina	61 % en pacientes intoxicados con digitálico 25 % en pacientes no intoxicados	B

Fuente: cita 19.

Teniendo en cuenta esto, desde la SENPE se ha trabajado en el desarrollo de una aplicación móvil –Medynut (<https://www.medynut.com/>)– que, entre otras funcionalidades, ofrece una detallada lista de fármacos que afectan al estado nutricional. Por ejemplo, se incluye una compilación de fármacos que inducen anorexia/pérdida de peso (20).

En resumen, sobre los fármacos que reducen el apetito y el peso, es necesario recalcar la ausencia de revisiones o revisiones sistemáticas sobre este aspecto. Así, debe hacerse una búsqueda de información sobre estos efectos adversos en ficha técnica, bases de datos específicas y publicaciones parciales (21-24). Se debe tener en cuenta que las personas de edad avanzada y de bajo peso pueden sufrir estos efectos adversos con mayor frecuencia, por lo que es una población diana en la que se precisa hacer una búsqueda más activa de estos posibles trastornos y donde se requerirá de forma más habitual la propuesta de alternativas de optimización del tratamiento para

disminuir la anorexia y la pérdida de peso. Así, en el caso clínico propuesto, se puede valorar un cambio o disminución del fármaco para la diabetes (metformina) en función de la situación del paciente, evaluar la necesidad de tratamiento antidepresivo y plantear su prescripción (si no es posible, valorar alternativas con perfil estimulador del apetito/peso como podría ser la mirtazapina) y considerar la disminución de las dosis de rivastigmina, ya que tiene un efecto dosis dependiente sobre el apetito y el peso, y este efecto es clínicamente significativo en la población anciana frágil, en los pacientes de edad avanzada y pacientes polimedicados (20,25).

También son muchos los fármacos que pueden provocar alteraciones del gusto (en el caso clínico actual el enalapril sería el fármaco que presenta ese efecto adverso) y, por lo tanto, influyen en la capacidad de ingerir alimentos (ocasionando frecuentemente una disminución del apetito y una pérdida de peso). Actualmente se dispone de una amplia base bibliográfica que documenta los efectos adversos de los fármacos en relación al gusto (21,26-28). En uno de estos estudios (26), de 1 645 medicamentos registrados en la base de datos, 282 (17 %) se asociaron con disgeusia y 61 (3,7 %) con hipogeusia; en aproximadamente el 45 %, la boca seca coincidió como efecto adverso con trastornos del gusto. Los trastornos del gusto inducidos por fármacos se encuentran en todas las categorías de fármacos, pero predominantemente en los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, antiinfecciosos para uso sistémico y los que indican sobre el sistema nervioso. En el caso clínico propuesto, y conociendo que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina –IECA– (por ejemplo, enalapril) suelen causar disgeusia, se podrían establecer algunas medidas: valorar cambio de tratamiento o disminución de la dosis del mismo (siempre que sea posible), evitar temperaturas extremas de los alimentos, reforzar los aromas de las comidas (hierbas aromáticas, especias, limón, sal, etc.) y estimar una posible suplementación con sulfato de zinc, aunque la última revisión Cochrane indica que no debe prescribirse rutinariamente este tratamiento en personas con alteraciones del gusto (29).

Igualmente, existen numerosos fármacos que pueden provocar o agravar la disfagia; entre ellos, los antipsicóticos/neurolepticos se asocian frecuentemente con este efecto indeseado (30,31). En concreto, en el caso clínico escogido, la quetiapina era uno de los fármacos prescritos, que tiene documentado un riesgo aumentado de aparición y/o empeoramiento de la disfagia. Por ese motivo, debe realizarse una revisión exhaustiva del tratamiento que toma el paciente si aparecen signos de disfagia.

Un aspecto final a considerar es el efecto que ejercen algunos fármacos (como los inhibidores de la bomba de protones) sobre la microbiota, pudiendo provocar por esta vía efectos adversos nutricionales (32,33) (Fig. 5).

REPERCUSIONES FARMACOCINÉTICAS DE LA HIPOALBUMINEMIA

El efecto de la hipoalbuminemia en la farmacocinética de los medicamentos ha sido ampliamente estudiado, especialmente

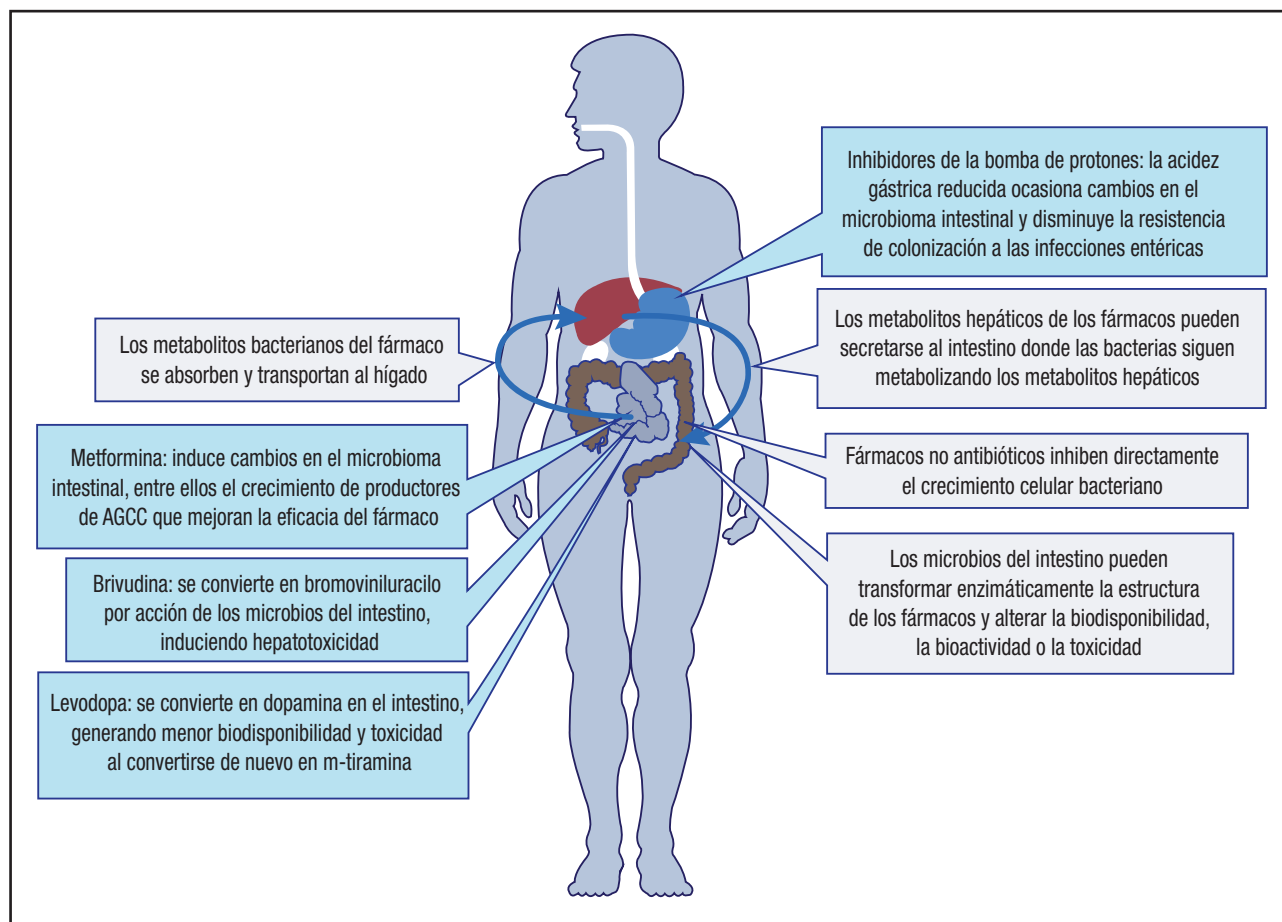


Figura 5.

Impacto de algunos fármacos sobre la microbiota (AGCC: ácidos grasos de cadena corta). Fuente: cita 33.

en el tratamiento antibiótico en pacientes críticos (34). Bien sea por reducción de la fracción de fármaco unido a proteínas plasmáticas o por incremento del volumen extracelular, las modificaciones más significativas son un incremento en el volumen de distribución junto con un descenso en el aclaramiento plasmático. Estas modificaciones farmacocinéticas pueden producir reducciones importantes en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos afectados, con el consiguiente fallo para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

En fármacos como las benzodiazepinas, los anticoagulantes orales, los antiepilépticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la hipoalbuminemia produce un aumento de fármaco libre y de los efectos adversos (35-37). En el caso de las benzodiazepinas, el efecto adverso que es posible observar es la excesiva somnolencia, que puede repercutir de manera significativa en las actividades básicas de la vida diaria (11).

REFLEXIONES FINALES

– Los medicamentos pueden tener un impacto potencial sobre el estado nutricional y de ahí la necesidad de realizar una evaluación periódica del tratamiento para su detección.

- Las interacciones entre los fármacos y el estado nutricional son generalmente poco evaluadas e infravaloradas, especialmente en personas mayores, frágiles y sujetas a polifarmacia.
- Otros colectivos de alto riesgo de este tipo de interacciones son: la población pediátrica, los enfermos crónicos con tratamientos prolongados, las personas con desnutrición o los pacientes con cáncer.
- La hipoalbuminemia puede afectar la farmacocinética de los medicamentos, lo que aconseja una revisión del tratamiento y del posible efecto que este trastorno puede ejercer sobre los fármacos prescritos.
- Se necesita más investigación sobre los problemas e interacciones entre los medicamentos y el estado nutricional para mejorar su detección.
- Deben desarrollarse estrategias para la detección de estos problemas relacionados con la medicación: establecimiento de protocolos de revisión de tratamiento en grupos de riesgo, herramientas informáticas, aplicaciones web, etc. que faciliten la detección precoz de los mismos.
- Es necesario un cambio de paradigma que integre la revisión y la detección de estos efectos no deseados de los medicamentos y su seguimiento.

- Es necesario un enfoque multidisciplinar que integre la revisión de los tratamientos dentro de la valoración nutricional, donde el fármaco puede contribuir como profesional conocedor del medicamento prescrito y de sus potenciales efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez J, Del Río J, Planas M, García Peris P, García de Lorenzo A, Calvo V, Oliveira G, et al. Documento SENPE-SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2008;23(6):536-40.
2. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clinical Nutrition* 2006;25(2):224-44. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.015
3. Suárez-Llanos JP, Benítez-Brito N, Vallejo-Torres L, Delgado-Brito I, Rosat-Rodrigo A, Hernández-Carballo C, et al. Clinical and cost-effectiveness analysis of early detection of patients at nutrition risk during their hospital stay through the new screening method CIPA: a study protocol. *BMC Health Serv Res* 2017;17(1):292. DOI: 10.1186/s12913-017-2218-z
4. Williams DG, Aronson S, Murray S, Fuller M, Villalta E, Haines KL, et al. Validation of the perioperative nutrition screen for prediction of postoperative outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46(6):1307-15. DOI: 10.1002/jpen.2310
5. González Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, de Ulibarri JI, Culebras J. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment. *Nutr Hosp* 2011;26(3):594-601. DOI: 10.1590/S0212-16112011000300024
6. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al.; ASPEN Malnutrition Committee. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract* 2021;36(1):22-8. DOI: 10.1002/ncp.10588. Epub 2020 Oct 30. Erratum in: *Nutr Clin Pract* 2021;36(4):909.
7. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39(5):534-40. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003
8. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. *Nutr Hosp* 2018;35(No. Spe 3):1-14. DOI: 10.20960/nh.2027
9. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al.; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
10. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Elett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17(1):230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2
11. Heuberger R. Polypharmacy and food-drug interactions among older persons: a review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2012;31(4):325-403. DOI: 10.1080/21551197.2012.729902
12. Péter S, Navis G, de Borst MH, von Schacky C, van Orten-Luiten ACB, Zernakova A, et al. Public health relevance of drug-nutrition interactions. *Eur J Nutr* 2017;56(Suppl 2):23-36. DOI: 10.1007/s00394-017-1510-3
13. Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study. *Drugs Aging* 2011;28(4):315-23. DOI: 10.2165/11587670-000000000-00000
14. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(5):514-22. DOI: 10.1002/pds.2116
15. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, Vlcek J. Polypharmacy and malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(1):50-5. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32835b612e
16. Jyrkkä J, Mursu J, Enlund H, Lönnroos E. Polypharmacy and nutritional status in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(1):1-6. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834d155a
17. Agostini JV, Han L, Tinetti ME. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(10):1719-23. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52467.x
18. Eyigor S, Kutsal YG, Toraman F, Durmus B, Gokkaya KO, Aydeniz A, et al. Polypharmacy, Physical and Nutritional Status, and Depression in the Elderly: Do Polypharmacy Deserve Some Credits in These Problems? *Exp Aging Res* 2021;47(1):79-91. DOI: 10.1080/0361073X.2020.1846949
19. Herrington JD, Brown EN. Nausea, vomiting and anorexia. En: Tisdale JE, Miller DA, editors. *Drug-induced diseases*. 2nd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacist; 2010. pp. 819-50.
20. Medynut. Disponible en: <https://www.medynut.com>
21. Gervasio JM. Drug-Induced Changes to Nutritional Status. En: Boullata JI, Armenti VT, editors. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2009 [citado 7 de septiembre de 2020]. pp. 427-45. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-362-6_15
22. Bolaños Ríos P. Influencia de los psicofármacos en el peso corporal. *Trastornos de la Conducta Alimentaria* 2008;8:813-32.
23. Calvo Hernández MV. Nutrición en el paciente polimedcado. *Nutr Hosp* 2012;5:64-76.
24. Verhaegen AA, Van Gaal, LF. *Drugs That Affect Body Weight, Body Fat Distribution, and Metabolism*. Endotex Comprehensive free online Endocrinology book; 2019.
25. Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9(3):171-8. DOI: 10.1177/2042098617750555
26. Rademacher WMH, Aziz Y, Hielema A, Cheung KC, de Lange J, Vissink A, et al. Oral adverse effects of drugs: Taste disorders. *Oral Dis* 2020;26(1):213-23. DOI: 10.1111/odi.13199
27. Giudice M. Taste Disturbances Linked to Drug Use: Change in Drug Therapy May Resolve Symptoms. *Can Pharm J* 2006;139(2):70-3.
28. Naik BS, Shetty N, Maben EV. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med* 2010;21(3):240-3. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.01.017
29. Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, Levenson D, Ferraioli DM, Shrestha A. Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12(12):CD010470. DOI: 10.1002/14651858.CD010470.pub3
30. Miarons Font M, Rofes Salsench L. Antipsychotic medication and oropharyngeal dysphagia: systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(12):1332-9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000983
31. Cicala G, Barbieri MA, Spina E, de Leon J. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12(3):219-34. DOI: 10.1080/17512433.2019.1577134
32. Weersma RK, Zernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* 2020;69(8):1510-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204
33. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun* 2020;11(1):362. DOI: 10.1038/s41467-019-14177-z
34. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(2):99-110. DOI: 10.2165/11539220-000000000-00000
35. Fender AC, Dobrev D. Bound to bleed: How altered albumin binding may dictate warfarin treatment outcome. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:214-5. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.007
36. Kawai M, Harada M, Motoike Y, Koshikawa M, Ichikawa T, Watanabe E, et al. Impact of serum albumin levels on supratherapeutic PT-INR control and bleeding risk in atrial fibrillation patients on warfarin: A prospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:111-6. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.01.002
37. Wojakowski E, Cheruvil C, Hassan A, Holsen MR, Chen L, Rossi M, et al. Albumin and bleed risk in rivaroxaban treated patients. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(4):1004-11. DOI: 10.1007/s11239-020-02092-w