

Vallejos Narváez, Álvaro Guillermo

Reacciones adversas potenciales y costos directos asociados a polifarmacia en pacientes ambulatorios mayores de 65 años en una población de Colombia

Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis 2021

Cita sugerida: Vallejos Narváez ÁG. Reacciones adversas potenciales y costos directos asociados a polifarmacia en pacientes ambulatorios mayores de 65 años en una población de Colombia [tesis de doctorado] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 98 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20211230120515/tesis-vallejos-alvaro.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>





Instituto Universitario
Hospital Italiano

Doctorado en Ciencias de la Salud

Cohorte 2017

Informe Final Tesis Doctoral

**Reacciones adversas potenciales y costos directos asociados a polifarmacia
en pacientes ambulatorios mayores de 65 años en una población de
Colombia**

Doctorando

Álvaro Guillermo Vallejos Narvárez

Buenos Aires – Argentina
Agosto de 2021



Instituto Universitario
Hospital Italiano

Doctorado en Ciencias de la Salud

Cohorte 2017

Informe Final Tesis Doctoral

**Reacciones adversas potenciales y costos directos asociados a polifarmacia
en pacientes ambulatorios mayores de 65 años en una población de
Colombia**

Doctorando

Álvaro Guillermo Vallejos Narvárez

Director de Tesis

Dr. Jorge Enrique Machado Alba

Tutora de Tesis

Dra. Natalia Rosli

Presentado en cumplimiento de los requisitos para la obtención del título de
Doctor en Ciencias de la Salud

Ante el:

Instituto Universitario Escuela de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires

Buenos Aires - Argentina
Agosto de 2021

Dedicatoria

“La satisfacción radica en el esfuerzo, no en el logro. El esfuerzo total es una victoria completa”

Mahatma Gandhi.

Dedico esta tesis a Dios y toda mi familia, quienes en el día a día, han sido mi inspiración para fundir gotas en el maravilloso manantial del conocimiento.

Sentimiento de Gratitud

A Dios por todas las bendiciones que siempre me ha dado durante toda mi vida; esta es una más de tantas.

A mis padres, María Teresa y Jorge Humberto, por todo el amor que me han brindado para lograr mis metas.

A mis hermanos, familiares y amigos cercanos que siempre han creído en mí.

A mis maestros del Doctorado en Ciencias de la Salud del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, por la motivación y disposición constante que siempre nos dieron

A mis compañeros del Doctorado por las experiencias académicas e interculturales compartidas.

A Jorge Machado, mi director de tesis por compartirme sus conocimientos, por su entusiasmo, solidaridad y apoyo constante en esta etapa.

Tabla de Contenido

		Página
A.	INTRODUCCIÓN	9
B.	JUSTIFICACIÓN	11
C.	MARCO TEÓRICO	13
1.	Generalidades	13
2.	Riesgos de la polifarmacia en pacientes adultos mayores	13
3.	Consecuencias clínicas asociadas a la polifarmacia en pacientes adultos mayores	14
3.1.	Reacciones adversas por medicamentos (RAM)	15
3.2.	Otras consecuencias clínicas	16
4.	Evaluación del riesgo de reacciones adversas en adultos mayores	16
4.1.	Alertas clínicas para detección de riesgos por el uso de medicamentos	16
4.2.	Detección de riesgos de medicamentos con efecto anticolinérgico	17
5.	Estrategias para mejorar el uso de medicamentos en adultos mayores	17
6.	Costos asociados al uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores	19
D.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	20
E.	OBJETIVOS	21
F.	METODOLOGÍA	22
1.	Tipo de estudio	22
2.	Universo	22
3.	Población	22
4.	Población objetivo	22
5.	Muestra	22
6.	Criterio de exclusión	22
7.	Fuentes de información	22
8.	Control de sesgos	23
9.	Prueba piloto	23
10.	Trabajo de campo	23
11.	Aplicativos para el análisis de la información	23
12.	Plan de análisis	24
12.1.	Análisis descriptivo	24
12.2.	Análisis de diferencias de medias	24
12.3.	Análisis de diferencia de proporciones	25
12.4.	Análisis de efecto	25
13.	VARIABLES	26
13.1.	Sociodemográficas	26
13.2.	Relacionadas con la atención	26
13.3.	Clínicas	26
13.4.	Alertas clínicas	26
13.5.	Relacionadas con costos	26
14.	Descripción de algunos conceptos y variables	28
G.	RESULTADOS	30
1.	Patrones de prescripción en la población mayor de 65 años con polifarmacia	30
1.1.	Características generales de la población	30
1.1.1.	Contextos sociodemográficos	30
1.1.2.	Diagnósticos registrados	30

1.2.	Índice de polifarmacia	31
1.3.	Contextos generales de los medicamentos prescritos	32
1.3.1.	Medicamentos según clasificación por grupo ATC y su respectivo costo	32
1.3.2.	Medicamentos según grupo terapéutico y su respectivo costo	33
1.3.3.	Descripción de principios activos prescritos	33
1.3.4.	Distribución de medicamentos prescritos según SGSSS	35
1.3.5.	Formas farmacéuticas prescritas a los pacientes	36
2.	Alertas clínicas registradas	36
2.1.	Alertas de interacciones farmacológicas	37
2.1.1.	Alertas de interacciones farmacológicas restrictivas	37
2.1.1.1.	Alertas de interacciones farmacológicas contraindicadas restrictivas	39
2.1.1.2.	Alertas de interacciones farmacológicas de alto riesgo restrictivas	40
2.1.2.	Alertas de interacciones farmacológicas no restrictivas	41
2.1.2.1.	Alertas de interacciones farmacológicas contraindicadas no restrictivas	42
2.1.2.2.	Alertas de interacciones farmacológicas de alto riesgo no restrictivas	43
2.2.	Alertas de dosis máxima	43
2.2.1.	Alertas de dosis máxima restrictiva	43
2.2.2.	Alertas de dosis máxima no restrictiva	45
2.3.	Alertas de duplicidad terapéutica	46
2.3.1.	Alertas de duplicidad terapéutica restrictivas	46
2.3.2.	Alertas de duplicidad terapéutica no restrictivas	47
2.4.	Alertas de fármaco-edad	47
2.5.	Alertas de fármaco-enfermedad	48
2.5.1.	Alertas de fármaco-enfermedad restrictivas	48
2.5.2.	Alertas de fármaco-enfermedad no restrictivas	49
3.	Prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados	50
3.1.	Según criterios BEERS	50
3.2.	Según criterios STOPP / START	53
4.	Descripción de costos directos de los medicamentos prescritos	54
4.1.	Costos generales	54
4.2.	Costos asociados a polifarmacia	58
4.3.	Costos asociados al uso de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI)	59
5.	Análisis estadístico de comparaciones	61
5.1.	Análisis de diferencias de medias	61
5.1.1.	Comparación entre pacientes con y sin polifarmacia	61
5.1.2.	Comparación de algunas variables respecto a cada grupo etario	62
5.1.3.	Comparación de algunas variables respecto al grado de severidad de la polifarmacia.	64
5.2.	Análisis de diferencias de proporciones	66
5.2.1.	Comparación entre género vs polifarmacia	66
5.2.2.	Comparación entre especialidad del médico vs polifarmacia	66
5.2.3.	Comparación entre especialidad del médico vs alerta clínica	67
5.2.4.	Comparación entre diagnóstico vs especialidad del médico	68
5.2.5.	Comparación entre especialidad del médico vs medicamento según SGSSS	68
5.3.	Análisis de Efecto	68
5.3.1.	Grupo etario vs polifarmacia	69

5.3.2.	Polifarmacia vs Especialidad del médico	70
5.3.3.	Polifarmacia vs Género	71
5.3.4.	Número de MPI vs edad	71
5.3.5.	Número de MPI vs costo total de MPI	72
5.3.6.	Polifarmacia vs costo total de la fórmula	73
5.3.7.	Número de alertas clínicas vs polifarmacia	75
5.3.8.	Número de alertas clínicas vs número de medicamentos potencialmente inapropiados	75
H.	DISCUSIÓN	77
I.	CONCLUSIONES	88
J.	RECOMENDACIONES	89
K.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
L.	ANEXOS	95
1.	Lista de figuras	96
2.	Lista de tablas	97

RESUMEN

Título: Reacciones adversas potenciales y costos directos asociados a polifarmacia en pacientes ambulatorios mayores de 65 años en una población de Colombia

Introducción: La polifarmacia es una problemática global que va en aumento día a día. Es cada vez más frecuente, debido al envejecimiento de la población y múltiples comorbilidades. La prevalencia de polifarmacia va desde el 5% al 78%, es más frecuente en mujeres y su presentación aumenta con la edad. Los pacientes adultos mayores reciben simultáneamente entre 2 a 9 medicamentos. Al aplicar los criterios Beers; se ha encontrado que un 43,6% de este tipo de población, utilizó al menos un medicamento potencialmente inapropiado.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal (estudio de utilización de medicamentos), que analizó la información del año 2016, de los pacientes adultos mayores de 65 años, que consultaron a una Entidad Promotora de Salud (EPS) en Colombia (248.341). La muestra fueron 134.637 pacientes que recibieron simultáneamente 5 o más medicamentos (polifarmacia), mediante muestreo no probabilístico de conveniencia. Se excluyeron pacientes que en la base de datos transaccional no tenían registradas la totalidad de las variables. Datos suministrados por la plataforma transaccional de prescripción y autorización de medicamentos de un administrador de beneficios de medicamentos (ABM), donde estuvieron parametrizadas alertas clínicas en línea (interacciones farmacológicas, dosis máxima, terapia duplicada, fármaco-edad y fármaco-enfermedad). Se determinó el uso de medicamentos potencialmente inapropiados, aplicando los criterios Beers y STOPP/START (Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). Se efectuó análisis descriptivo y analítico de 26 variables en el software R.

Resultados: La población de adultos mayores de 65 años era de 311.166 pacientes (6,3% del total de afiliados); 248.341 (79,8%) consultaron en un año. El 58% fueron mujeres (n=143.910), y el grupo etario de 65 a 69 años fue el de mayor población. El 54,9% (136.236 pacientes) tuvieron polifarmacia; el 0,73% (1.809) polifarmacia severa, el 6,1% (15.131) polifarmacia moderada y 48,0% (119.269) polifarmacia leve. El índice de polifarmacia promedio mes fue 0,702. Se registraron 37.731 alertas restrictivas, éstas fueron riesgos prevenidos en 19.607 pacientes durante un año; correspondiendo a fármaco-edad (medicamento contraindicado o que debe evitarse por la edad) 19.388 (51,4%), en 12.076 pacientes (61,6%). Según criterios Beers, del total de prescripciones de medicamentos en un año, 647.508 (9,4%) fueron medicamentos potencialmente inapropiados (MPI), en 123.741 pacientes (49,8% de pacientes). Uno de cada

dos pacientes tuvo un MPI. Se identificaron 40 diferentes MPI. El costo total asociado a polifarmacia fue de \$35.3 millones USD, que representó el 76,4% del costo total (\$46.24 millones USD). Según criterios Beers, los MPI durante un año generaron un gasto de \$1.95 millones USD (4,3% del costo total de medicamentos), con un costo promedio de MPI por paciente de \$15.8 USD. Tener menor edad, ser atendido por médico especialista y ser hombre, se asoció a menor polifarmacia.

Conclusiones: Se evidenció que la polifarmacia y el uso de MPI en los pacientes mayores de 65 años, genera alto riesgo de eventos adversos al paciente y unos costos importantes para el sistema de salud. Es necesario implementar acciones que apoyen el uso racional de medicamentos.

Palabras clave: Pacientes ambulatorios, adulto mayor, polifarmacia, interacciones farmacológicas, errores de medicación.

A. INTRODUCCION

Tener una vida más larga es muy valioso, ya que da la oportunidad de planear no solo cómo tener una buena vejez, sino cómo vivir toda la vida. La oportunidad de una mayor longevidad depende en gran medida, del estado de salud de las personas. Si las personas que viven esos años adicionales, están acompañadas de una disminución de la capacidad física y mental, no sería bueno para los adultos mayores, la sociedad, ni para los sistemas de salud (*OMS, 2015*).

La polifarmacia representa una problemática global y en aumento, tanto en la atención primaria como secundaria. Se ha vuelto cada vez más frecuente, debido al envejecimiento de la población y sumada a múltiples comorbilidades. Es fundamental que los médicos se sensibilicen respecto a muchos problemas que ésta puede ocasionar; y mediante una prescripción razonada, cuando se utilizan múltiples medicamentos, evaluando siempre el beneficio/riesgo de éstos (*Payne A, 2016*). La fragilidad de los adultos mayores y la polifarmacia, de manera independiente y combinada, aumentan el riesgo de mortalidad; es por eso que estos aspectos deberían considerarse siempre por los médicos, cuando prescriben a este tipo de pacientes (*Herr et al., 2015*).

Se reporta en la literatura, que la prevalencia de polifarmacia va desde el 5% al 78%, es más frecuente en mujeres y aumenta con la edad. La formulación de un medicamento a un paciente adulto mayor es compleja, se debe elegir correctamente el medicamento, la dosis y evaluar los beneficios y los riesgos de eventos adversos; esto es aún más complejo, considerando que frecuentemente no hay estudios en pacientes geriátricos previos a la comercialización del medicamento, y es por eso que las dosis aprobadas pueden no ser las más adecuadas para la población adulta mayor. Los pacientes adultos mayores con mucha frecuencia reciben entre 2 a 9 medicamentos simultáneamente. (*Castro Rodríguez et al., 2016*).

Se ha estudiado ampliamente la incidencia, requerimiento de atención médica y costos asociados al uso de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) en pacientes adultos mayores, según los criterios Beers; encontrando en Japón que un 43,6% de este tipo de población, utilizó al menos un medicamento potencialmente inapropiado durante un año; ocasionando esto mayor frecuencia y costos por utilización de atención médica (*Akasawa M et al., 2010*).

La evaluación de prescripción de MPI mediante los criterios Beers y STOPP (Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions), y su relación con variables clínicas en adultos mayores, ha mostrado que la prescripción de MPI es muy frecuente en pacientes ancianos hospitalizados; lo cual hace necesario llevar a cabo actividades educativas con los equipos de salud, para prevenir estos riesgos (*Arellano C et al., 2016*).

B. JUSTIFICACIÓN

La polifarmacia está asociada a un uso poco racional de los medicamentos, y puede ocasionar un aumento en la consulta ambulatoria y hospitalizaciones debido a reacciones adversas medicamentosas (RAM) por un medicamento que puede ser no necesario, o las interacciones farmacológicas inherentes al uso de varios medicamentos simultáneos; y mayores costos para los sistemas de salud (*Herr 2015*).

La prescripción de múltiples medicamentos aumenta con la edad, al igual que su morbilidad asociada; ese incremento en el consumo de fármacos es de 0,4 por cada 10 años de vida. Las RAM son más frecuentes en los adultos mayores de 65 años, quienes son más vulnerables a la toxicidad de los medicamentos, debido a los cambios anatómicos, fisiológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el paso de los años; y a su alta morbilidad, que los convierte en pacientes frágiles (*Guthrie 2015*).

Los pacientes mayores de 65 años son blanco de la prescripción de MPI, y como consecuencia de una mala adherencia a los esquemas terapéuticos, deterioro en la calidad de vida, cascadas de prescripción y en general mayor morbilidad y mortalidad (*Castro et al., 2016*). Entre el 2015 y el 2050, la proporción de la población mundial con más de 60 años pasará de 900 millones a 2000 millones, representando un aumento del 12% al 22%, por lo cual se debe prestar más atención a esta problemática (*OMS. 2015*).

Los criterios Beers 2019 (*American Geriatrics Society, 2019*) y los criterios STOPP/START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment / Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment) de la Sociedad Británica de Geriátrica (*O'Mahony et al., 2015*), tienen como objetivo establecer los medicamentos a evitar en el adulto mayor y en enfermedades que pueden verse empeoradas por el uso de medicamentos especificados en estas herramientas enfocadas al uso racional de medicamentos.

En esta investigación se estableció la problemática de la polifarmacia en la población de mayores de 65 años, afiliados a una entidad promotora de salud (EPS) en Colombia, de aproximadamente 5 millones de usuarios (25% del total de la población afiliada al régimen contributivo en nuestro país); que asistieron a consulta médica y tuvieron prescripción de medicamentos a nivel ambulatorio durante el año 2016; identificando los riesgos potenciales de

RAM a través de las alertas clínicas en línea, que se registraron en la plataforma tecnológica de una compañía dedicada a la gestión integral del uso de los medicamentos ambulatorios (Administrador de Beneficios de Medicamentos). Así mismo, en el contexto de la prescripción de medicamentos ambulatorios a los pacientes adultos mayores, se realizó un análisis de los costos generados por la polifarmacia y los MPI prescritos según los criterios Beers y STOPP/START. Los resultados de esta investigación brindarán un insumo a la EPS mencionada, para la gestión que pueda realizar en pro de mejorar el uso de medicamentos en los pacientes mayores de 65 años, promoviendo mayor seguridad y controlando el gasto farmacéutico.

Es necesario continuar realizando en Colombia, estudios que identifiquen de manera sistemática los riesgos asociados a la polifarmacia en pacientes mayores de 65 años a nivel ambulatorio, basados en alertas clínicas en línea, así como los costos directos de ésta y de MPI, y así aportar al sistema de salud insumos de este tipo de estudios de utilización de medicamentos, que sean de utilidad para la toma de decisiones e implementación de recomendaciones en pro del uso seguro, efectivo y optimización de costos de los medicamentos.

C. MARCO TEÓRICO

1. Generalidades

A menudo los pacientes requieren de múltiples medicamentos para el tratamiento de enfermedades crónicas, buscando la optimización de los beneficios clínicos (*Maier et al., 2013*), este hecho posiblemente está asociado a un uso poco racional de éstos, a mayores costos para los sistemas de salud y aumento en la consulta ambulatoria y la hospitalización debido entre otras razones a RAM, muchas de ellas secundarias a interacciones farmacológicas por el uso de varios medicamentos simultáneos, algunos de estos innecesarios en la terapia (*Herr et al., 2015*).

La polifarmacia se define como la prescripción simultánea de cinco o más medicamentos en cuidado primario ambulatorio (*Jyrkka et al., 2009; Maier et al., 2013*) y “polifarmacia excesiva” cuando el paciente recibe diez o más medicamentos (*Jyrkka et al., 2009*). Se habla de “polifarmacia apropiada” cuando los pacientes pueden beneficiarse de múltiples medicamentos, siempre y cuando la prescripción esté basada en la evidencia, para condiciones clínicas específicas y tenga en cuenta las interacciones farmacológicas potenciales; este concepto debe conocerse, para que la polifarmacia no sea definida solamente por el número de medicamentos (*Cathal et al., 2016*).

2. Riesgos de la polifarmacia en pacientes adultos mayores

Entre los años 2015 y 2050, la población mundial con más de 60 años pasará de 900 millones a 2000 millones; representando un incremento del 12% al 22% (*OMS, 2015*). Los pacientes ancianos son blanco de la prescripción de MPI; y como consecuencia resulta una mala adherencia a la terapia farmacológica, deterioro en la calidad de vida, cascadas de prescripción y en general mayor morbilidad y mortalidad (*Castro et al., 2016*).

La morbilidad y la polifarmacia aumentan con la edad de los pacientes; incrementando el consumo de fármacos en un 0,4 por cada 10 años de vida (*Guthrie et al., 2015*). En los adultos mayores de 65 años, los eventos adversos son más frecuentes, siendo más vulnerables a la toxicidad de los medicamentos, debido a cambios anatómicos, fisiológicos, farmacocinéticos y

farmacodinámicos relacionados con su edad; y a la alta morbilidad, que los convierte en pacientes frágiles (*Guthrie et al., 2015*).

En pacientes norteamericanos de cuidado ambulatorio, los medicamentos más frecuentemente prescritos fueron: hidroclorotiazida, atorvastatina, levotiroxina, lisinopril, metoprolol, atenolol, amlodipino, metformina, furosemida, medicamentos del sistema nervioso central (benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepresivos), antiulcerosos, laxantes, analgésicos y antipiréticos, antiinflamatorios, opioides y vitaminas. Los pacientes en edades entre 57 a 85 años tomaban al menos un medicamento prescrito, 47,3% reportó el uso de un medicamento “over the counter” (de venta libre), y 54,2% un suplemento dietario (*Maher et al., 2013*). Entre el 5% al 16% de los pacientes, reportaron estar tomando cinco o más medicamentos prescritos; en general 58,6% de los pacientes tomaron uno o más medicamentos no necesarios; y se encontró prescripción superior a nueve medicamentos hasta en 39,7% de los casos. La razón más frecuente para que una medicación fuera considerada inapropiada, fue la falta de efectividad (41,4%), seguido por la falta de indicación (39,8%) y duplicación terapéutica (8,6%). El uso más comúnmente innecesario se dio para medicamentos del sistema nervioso central (19,5%), gastrointestinal (18%), vitaminas (16,4%), nutrientes/minerales/electrolitos (10,2%) y cardiovasculares (10,2%) (*Maher et al., 2013*).

La polifarmacia definida como el uso de múltiples medicamentos, o más de los que son clínicamente necesarios, es una preocupación creciente para los adultos mayores. Alrededor del 50% de los adultos mayores, toman uno o más medicamentos que no son necesarios en su terapia. Se ha establecido claramente una relación fuerte entre la polifarmacia y las consecuencias clínicas negativas (*Maher et al., 2013*).

3. Consecuencias clínicas asociadas a la polifarmacia en pacientes adultos mayores

Desafortunadamente hay muchas consecuencias negativas asociadas con la polifarmacia. La toma de múltiples medicamentos se ha asociado con un incremento en el riesgo de eventos adversos, interacciones farmacológicas, no adherencia al tratamiento farmacológico, disminución de la capacidad funcional, múltiples síndromes geriátricos y mayores costos en el cuidado de la salud (*Maher et al., 2013*).

3.1. Reacciones adversas medicamentosas (RAM)

Se ha estimado en Estados Unidos, que 4,3 millones de visitas para el cuidado de la salud son atribuidas a una RAM (*Bourgeois et al., 2010*). Un porcentaje mayor al 35% de los pacientes ambulatorios y un 40% de los pacientes hospitalizados de edad avanzada han experimentado una RAM; y aproximadamente un 10% de las visitas de los pacientes mayores de 65 años a las salas de emergencias es por una RAM. En pacientes ambulatorios que toman cinco o más medicamentos, se ha encontrado que tienen un 88% de incremento del riesgo de experimentar RAM, comparados con aquellos que toman menos medicamentos (*Bourgeois et al., 2010*).

Los pacientes ambulatorios que toman más de cinco medicamentos tienen cuatro veces más posibilidades de ser hospitalizados por una RAM (*Marcum et al., 2012*). Como es de esperarse, las clases terapéuticas más frecuentemente asociadas a RAM, incluyen anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos cardiovasculares, diuréticos, anticonvulsivantes, benzodiazepinas y medicamentos hipoglicemiantes (*Marcum et al., 2012*).

Las caídas en los pacientes adultos mayores están asociadas con un incremento de la morbilidad y mortalidad y pueden ser ocasionadas por ciertos medicamentos. Al comparar pacientes que no se caían con aquellos que tenían una o múltiples caídas, se reporta que el número de medicamentos que recibe el paciente anciano se asocia con un incremento del riesgo de caídas (*Fletcher et al., 2009*). Al evaluar la ocurrencia de caídas en los últimos 30 días, esta fue de un 7% más, por cada medicamento adicional en la terapia (*Damian et al., 2013*).

Un 22% de los pacientes adultos mayores que están tomando cinco o más medicamentos tienen deterioro cognitivo, incrementándose éste a 33% si reciben seis a nueve medicamentos y a 54% si los pacientes están tomando 10 o más medicamentos (*Jyrkka et al., 2011*).

Los pacientes adultos mayores con polifarmacia están expuestos a interacciones farmacológicas (*Mallet et al., 2007*). En pacientes que toman cinco o más medicamentos, la prevalencia de una interacción farmacológica mediada por isoenzimas del citocromo hepático, es del 80%. Si el paciente está tomando cinco a nueve medicamentos, la probabilidad es del 50%, mientras que el riesgo se incrementa a un 100% cuanto está tomando 20 o más medicamentos (*Doan et al., 2013*).

3.2. Otras consecuencias clínicas

Las tasas de no adherencia al tratamiento farmacológico ambulatorio en población de adultos mayores, se ha reportado entre el 43 y 100% (*Lee et al., 2013*). Se ha descrito que la polifarmacia afecta también el estado nutricional de los pacientes; es así como el 50% de aquellos que toman 10 o más medicamentos, pueden estar desnutridos o a riesgo de desnutrición (*Jyrkka et al., 2010*). En pacientes adultos mayores ambulatorios, la polifarmacia se ha asociado con un consumo reducido de fibra, grasas solubles, vitamina B y minerales; así como con un incremento de colesterol, glucosa y sodio (*Heuberger et al., 2011*).

El uso de cinco o más medicamentos disminuye más las capacidades para realizar actividades del diario vivir (*Crenstil et al., 2010*). Los pacientes que toman 10 o más medicamentos, tienen una disminución de la capacidad funcional y problemas para la realización de tareas diarias (*Jyrkka et al., 2009*).

La polifarmacia aumenta su prevalencia en todo el mundo. Más del 50% de la población mayor de 65 años, está expuesta a polifarmacia en muchos escenarios de atención clínica. Esta situación anómala se asocia con una amplia gama de consecuencias clínicas; es por eso que deben perfeccionarse las estrategias o metodologías para la evaluación de los riesgos de la polifarmacia. Se ha subestimado la "confusión por multimorbilidad", este es un parámetro que debe abordarse en estudios futuros; y así mismo desarrollar definiciones de polifarmacia más apropiadas desde el contexto clínico, incluyendo medidas para polifarmacia inapropiada o problemática (*Wastesson et al., 2018*).

4. Evaluación del riesgo de reacciones adversas en adultos mayores

4.1. Alertas clínicas para detección de riesgos por el uso de medicamentos

En Colombia y en el mundo, múltiples instituciones utilizan alertas clínicas en línea, para apoyar los diferentes procesos de la cadena de uso de medicamentos (prescripción, transcripción o autorización y dispensación) y principalmente al médico en la prevención de riesgos de RAM, con beneficio más relevante para los pacientes mayores de 65 años, en quienes la polifarmacia es muy frecuente. Los Administradores de Beneficios de Medicamentos (ABM), operan servicios en línea para promover el buen uso de los medicamentos a nivel

ambulatorio, desde los contextos de seguridad y de efectividad; brindando oportunidades para los pacientes al evitar RAM, para los médicos apoyándoles en la prevención de errores de medicación y para las instituciones de salud para garantizar la optimización de costos de los medicamentos para sus pacientes (*Vallejos et al., 2014*).

4.2. Detección de riesgos de medicamentos con efecto anticolinérgico

En los pacientes de edad avanzada, los medicamentos anticolinérgicos, pueden ocasionar eventos adversos como caídas, delirium y discapacidad cognitiva. Fue desarrollada una escala para la evaluación de este riesgo de eventos adversos (Anticholinergic Risk Scale–ARS), la cual contiene una lista categórica de medicamentos con potencial efecto anticolinérgico. Cada medicamento fue clasificado en una escala de 0 a 3 puntos, basado en su probabilidad de ocasionar efectos anticolinérgicos, tales como sequedad de la boca, ojos secos, mareos, confusión, estreñimiento y caídas. La misma considera moderado efecto anticolinérgico cuando tiene 1 punto (metoclopramida, ranitidina), severo efecto anticolinérgico con 2 puntos (loratadina, amantadina) y muy severo efecto anticolinérgico 3 puntos (amitriptilina, oxibutinina) (*Rudolph et al., 2008*).

5. Estrategias para mejorar el uso de medicamentos en adultos mayores

Entre los principios que guían la prescripción óptima en pacientes de edad avanzada, se incluye la desprescripción de medicamentos que no están indicados a largo plazo. La desprescripción es un término relativamente nuevo, cuyo enfoque está dado en la atención de algunos de los pasos en la revisión de la medicación, o retirar medicamentos para mejorar los resultados y disminuir los riesgos asociados con la polifarmacia en pacientes adultos mayores (*Frank et al., 2014*).

Con una selección y educación adecuada de los pacientes, junto con un retiro cuidadoso de medicamentos, un monitoreo periódico y el uso de agentes antihipertensivos, psicotrópicos y benzodiazepinas se pueden interrumpir tratamientos sin daño entre el 20% y el 100% de los pacientes (*Iyer et al., 2008*). Se ha evidenciado seguridad al retirar agentes antipsicóticos que se habían utilizado de manera continua para síntomas psicológicos, en más del 80% de los pacientes con demencia (*Declerq et al., 2013*).

Las pautas para el manejo de medicamentos en pacientes adultos mayores están contenidas en guías como los criterios Beers 2019 (*American Geriatrics Society 2019*) y en los criterios STOPP/START publicados por la Sociedad Británica de Geriatria (*O'Mahony et al., 2015*). Estos criterios buscan minimizar los riesgos y el uso de MPI, especificando los medicamentos que deben evitarse en el adulto mayor y en patologías que pueden empeorar por el uso de muchos de estos.

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado y simple ciego, por el departamento de geriatría de la universidad de Oslo en Noruega; el cual pretendía medir el potencial de mejoras clínicamente significativas de diferentes intervenciones en pacientes con polifarmacia, cuyo objetivo principal era medir criterios de valoración relevantes para el paciente en el marco de una cooperación entre médicos geriatras y generales, en pacientes adultos mayores con terapias farmacológicas complejas a nivel ambulatorio. La intervención tuvo tres momentos: Evaluación clínica geriátrica del paciente y revisión exhaustiva de sus medicamentos; una reunión entre el geriatra y el médico general, para definir los medicamentos que continuarán en el paciente; y posteriormente un seguimiento clínico, dependiendo de los cambios de medicación realizados (evaluación inicial y a las 16 y 24 semanas). Se evaluaron en este, medidas de resultado primario como fueron la calidad de vida relacionada con la salud según el instrumento 15D; y medidas de resultado secundarias como el funcionamiento físico y cognitivo, la idoneidad de la medicación, las caídas, la carga del cuidador, el uso de los servicios de salud (ingresos hospitalarios o ancianatos y atención domiciliaria); y también la mortalidad. Con estas medidas de resultado relevantes para el paciente ambulatorio con polifarmacia, pretendían generar nuevos conocimientos sobre el potencial de mejoras clínicas después de la revisión exhaustiva de la medicación (*Romskaug et al., 2017*).

Un meta-análisis publicado recientemente por Jhoansson et al, sobre el impacto de las estrategias para reducir la polifarmacia en los resultados clínicamente importantes (hospitalización y muerte), encontró que no hay pruebas de su efectividad. Se incluyeron en éste estrategias en intervenciones centradas en farmacéuticos, otros equipos multidisciplinarios, o personal médico. Respecto a los 25 ensayos que incluyó el meta-análisis, tres cuartas partes de los estudios mostraron algún impacto positivo sobre la mortalidad por todas las causas, cuando las intervenciones fueron dirigidas por médicos. Algunos de estos estudios mostraron una disminución significativa en la utilización de los servicios médicos, el número de

medicamentos por paciente y el número de medicamentos iniciados durante la intervención (Gaviria et al., 2016).

6. Costos asociados al uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores

La polifarmacia contribuye al aumento de los costos en salud para el paciente y para el sistema de salud. Esta fue asociada con un incremento del riesgo en adultos mayores de estar tomando MPI, así mismo de un aumento en el riesgo de visitas de pacientes ambulatorios y hospitalizaciones, con un incremento aproximado de un 30% de los costos de atención (Akasawa et al., 2010). Los pacientes que toman cinco o más medicamentos, tienen un 6,2% de incremento de gastos en los medicamentos recetados; y los que toman 10 o más medicamentos tiene un aumento del 7,3% (Akasawa et al., 2010).

Los pacientes adultos mayores tienen una mayor prevalencia de cáncer, y bajo esta situación clínica también pueden verse avocados a polifarmacia, la cual es incrementada por el uso de medicamentos opioides y otros psicotrópicos para el control del dolor. Se han estimado costos directos de la atención médica en estos pacientes con polifarmacia, encontrando que en quienes no tenían polifarmacia, comparados con aquellos que tenían polifarmacia, el costo era menor en aproximadamente \$15.242 USD por año (valor de $P < 0,0001$); con un potencial mayor de causar eventos adversos y costos innecesarios en esta población vulnerable (Vyas et al., 2019).

D. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son los riesgos potenciales de la polifarmacia detectados en una base de datos transaccional de prescripción de medicamentos en pacientes colombianos mayores de 65 años?
2. ¿Cuáles son los costos directos asociados a la polifarmacia? particularmente de la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes mayores de 65 años con polifarmacia, según los criterios Beers y STOPP/START?

E. OBJETIVOS

1. Establecer el riesgo potencial de reacciones adversas medicamentosas asociadas a la polifarmacia, a través del análisis de las alertas clínicas registradas para medicamentos ambulatorios, en la base de datos transaccional de un Administrador de Beneficios de Medicamentos, en la población de pacientes mayores de 65 años de una entidad promotora de salud en Colombia.
 - 1.1. Caracterizar los patrones de prescripción de medicamentos en la población de pacientes mayores de 65 años con polifarmacia en la entidad promotora de salud en estudio.
 - 1.2. Describir las reacciones adversas medicamentosas potenciales en los pacientes del estudio, con base en las alertas clínicas registradas: interacciones farmacológicas, dosis máxima, duplicidad terapéutica, fármaco-edad (medicamento contraindicado o que debe evitarse en el adulto mayor de 65 años) y fármaco-enfermedad (medicamento contraindicado o que debe evitarse por una determinada morbilidad).
 - 1.3. Describir los medicamentos prescritos potencialmente inapropiados según guías internacionales como: criterios Beers y criterios STOPP/START.
2. Describir los costos directos asociados a la prescripción de pacientes con polifarmacia y de los MPI en los pacientes con polifarmacia mayores de 65 años objeto de estudio, según los criterios Beers y STOPP/START.

F. METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio

Se trató de un estudio descriptivo de corte transversal, que analizó la información del período de enero a diciembre de 2016, en el marco de un estudio de utilización de medicamentos.

2. Universo

Comprendió el total de afiliados de una EPS en Colombia en el año 2016 (4.939.587afiliados).

3. Población

Pacientes mayores de 65 años afiliados a la EPS en el año 2016 (311.166).

4. Población objetivo

Los pacientes mayores de 65 años que consultaron a la EPS durante el año 2016 (248.341).

5. Muestra

Estuvo conformada por los pacientes mayores de 65 años que consultaron en el año 2016, a quienes les formularon cinco o más medicamentos en la misma prescripción (134.637). Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico por conveniencia.

6. Criterio de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes mayores de 65 años que fueron prescritos en la EPS durante el año 2016, quienes en la base de datos transaccional no tenían registradas la totalidad de las variables requeridas para el análisis.

7. Fuentes de información

Los datos fueron suministrados por un ABM, dedicado a la gestión integral del uso de los medicamentos ambulatorios. Se utilizaron dos fuentes secundarias de información: las transacciones totales de medicamentos ambulatorios prescritos a los pacientes mayores de 65 años afiliados a la EPS y que asistieron a consulta médica durante el año 2016; así como los datos de registro de las alertas clínicas de tipo restrictivo e informativas (no restrictivas) correspondientes a interacciones farmacológicas (contraindicadas, alto riesgo y riesgo moderado), duplicidad terapéutica, dosis máxima, fármaco-edad y fármaco-enfermedad. El

total de alertas clínicas parametrizadas en la plataforma tecnológica del ABM fue de 29.994, distribuidas de la siguiente manera: interacciones farmacológicas contraindicadas (769), interacciones farmacológicas de alto riesgo (4.991), interacciones farmacológicas de riesgo moderado (2.731), dosis máxima (1.440), duplicidad terapéutica (2.913), fármaco-edad (231) y fármaco-enfermedad (16.919). Estas alertas fueron procesadas en línea al momento de la prescripción en el consultorio del médico y de la transcripción en el proceso de autorización de medicamentos.

8. Control de sesgos

No aplicaron sesgos de selección porque no se efectuó un muestreo aleatorizado. Se controlaron los sesgos de información y de confusión en las bases de datos, debido a que los datos reportados en ocasiones no fueron consistentes en los valores cualitativos o cuantitativos de algunas variables; lo cual conllevó a no incluir dichos casos, cuando no tenían registrada toda la información para el análisis.

9. Prueba piloto

Para validar el manejo y la consistencia de la información, se realizó una prueba piloto con el 20% de los datos delimitados para la población objetivo, tanto de la base de datos de transacciones de medicamentos prescritos como para la de alertas clínicas. Esta se efectuó con el fin de validar la información, para detectar las inconsistencias que necesitaron adecuación antes de realizar el procesamiento total de la información.

10. Trabajo de campo

Debido a que la investigación se llevó a cabo con base en la información registrada retrospectivamente durante el año 2016 en la base de datos transaccional de medicamentos del ABM, no fue necesario realizar ningún trabajo de campo en esta investigación, porque la información ya estaba recolectada para su procesamiento y análisis posterior.

11. Aplicativos para el análisis de la información

Para el correcto procesamiento y análisis de la información se utilizó el software R®, mediante el cual se llevaron a cabo los análisis estadísticos planteados para las variables de esta investigación.

12. Plan de análisis

12.1. Análisis descriptivo

Se desarrolló un análisis descriptivo transversal haciendo uso de gráficas, tablas de frecuencias, análisis de medidas de localización y de dispersión; caracterizando la población de pacientes mayores a 65 años e identificando los patrones de uso de medicamentos y los riesgos potenciales a los que estuvieron expuestos a causa de la polifarmacia.

Este análisis descriptivo se efectuó para todas las variables sociodemográficas (edad, género); relacionadas con la atención (regional, departamento, ciudad, nombre de la institución prestadora de servicios de salud (IPS), especialidad del médico prescriptor); clínicas (diagnósticos, grupo terapéutico, grupo farmacológico, nombre del medicamento, tipo de medicamento según inclusión en el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), cantidad prescrita del medicamento, polifarmacia, MPI prescritos); alertas clínicas (interacción farmacológica, dosis máxima, duplicidad terapéutica, fármaco-edad, fármaco-enfermedad); y para las relacionadas con costos de los medicamentos (precio unitario del medicamento, precio total del medicamento por prescripción, costo fórmula con polifarmacia, costo de medicamentos prescritos potencialmente inapropiados).

En cuanto a los costos asociados a la polifarmacia, se realizó también un análisis descriptivo transversal; y para los generados por prescripciones potencialmente inapropiadas, se efectuaron cálculos para identificar el probable exceso de gasto que tiene la EPS. Para saber si efectivamente este gasto es reducido con un uso racional y controlado de los medicamentos, se utilizaron algunas pruebas analíticas de comparación múltiple como las pruebas de: Bonferroni, Tukey (HSD) y Fisher, entre otras que fueran necesarias (*Agresti A et al., 2013*).

12.2. Análisis de diferencias de medias

Para las variables cuantitativas como: edad, cantidad de medicamentos prescritos, número de cada alerta clínica, precio unitario del medicamento, costo total del medicamento, costo de fórmula con polifarmacia, costo de MPI, costo total de MPI; se realizó un análisis de diferencia de medias, con pruebas t de Student (*Zar J, 2010*). La comparación de medias se realizó para los siguientes grupos de variables. Edad/cantidad de medicamentos prescritos; Edad/número de

alertas clínicas; Edad/costo de fórmula con polifarmacia; número de alertas clínicas/costo total de MPI. Se asumió la recomendación para la realización de un Test de t, que cumplían los supuestos de la prueba (*Zar J 2010*).

Se efectuó un análisis de comparaciones múltiples para grupos de variables como: edad/cantidad de medicamentos prescritos/número de alertas clínicas; edad/costo de fórmula con polifarmacia/costo total de MPI. Las pruebas de comparaciones múltiples de promedios se realizaron luego de un ANOVA y si se cumplían los supuestos (*Zar J, 2010*).

12.3. Análisis de diferencia de proporciones

Se aplicó un análisis de diferencia de proporciones, con prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas como género, especialidad del médico prescriptor, diagnóstico, nombre del medicamento, grupo terapéutico, grupo farmacológico, tipo de medicamento según el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), polifarmacia y alerta clínica.

El análisis de comparación de proporciones se realizó para los siguientes grupos de variables como: género/polifarmacia; especialidad del médico/polifarmacia; especialidad del médico/alerta clínica; diagnóstico/especialidad del médico; especialidad del médico/tipo de medicamento según el SGSSS (*Agresti, Franklin., 2013; Rosner et al., 2016*).

12.4. Análisis de efecto

Se llevó a cabo un análisis de efecto para las variables del estudio, por medio de tablas de contingencia calculando el odds ratio (OR) (*Rosner B 2016*); este análisis bivariado se aplicó a variables con su respectiva recategorización, tales como: edad y polifarmacia, polifarmacia y tipo de médico, género y polifarmacia, edad y número de MPI, número de MPI y costo total de MPI, polifarmacia y costo total de la fórmula, número de alertas clínicas y polifarmacia, número de alertas clínicas y número de MPI.

Se calcularon intervalos de confianza al 95% para las estimaciones de OR; también se calculó de valor de P en las estimaciones donde aplicaba (*Zar J et al, 2016*).

13. Variables

En el estudio se analizaron las variables que a continuación se describen; y algunas de estas fueron recategorizadas según necesidad, para efecto del análisis.

13.1. **Sociodemográficas:** edad, género.

13.2. **Relacionadas con la atención:** regional, departamento, ciudad, nombre de la IPS, especialidad del médico prescriptor.

13.3. **Clínicas:** diagnósticos, grupo terapéutico, grupo farmacológico, nombre del medicamento, tipo de medicamento según SGSSS, cantidad prescrita del medicamento, polifarmacia, MPI prescritos.

13.4. **Alertas clínicas:** interacción farmacológica, dosis máxima, duplicidad terapéutica, fármaco-edad, fármaco-enfermedad.

13.5. **Relacionadas con costos:** precio unitario del medicamento, precio total del medicamento por prescripción, costo fórmula con polifarmacia, costo de MPI prescritos.

Tabla 1. Descripción, categorización y operacionalización de las variables del estudio

No	Variable	Descripción	Identificación	Categoría	Tipo	Operacionalización
1	Edad	Años del paciente después de su fecha de nacimiento	Independiente	Cuantitativa	Continua de razón	Años
2	Género	Sexo de los individuos que los clasifica como (masculino o femenino)	Independiente	Cualitativa	Nominal	Hombre, mujer
3	Departamento	Departamento de residencia del paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nombre del departamento
4	Ciudad	Ciudad de residencia del paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nombre de la ciudad
5	Regional	Regional en la que se ubica la IPS que atiende al paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nombre de la regional
6	Nombre IPS	Nombre de la institución prestadora de servicios de salud que atiende al paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nombre de la IPS

7	Especialidad del médico prescriptor	Especialidad médica que atiende al paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nombre de la especialidad del médico
8	Diagnósticos	Diagnósticos registrados en la atención del paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico según CIE-10
9	Nombre del medicamento	Nombre preciso del medicamento prescrito	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Nombre del medicamento según ATC
10	Grupo terapéutico	Clasificación de los medicamentos de acuerdo con la patología y el sistema en el cual actúan.	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Nombre del grupo terapéutico según ATC
11	Grupo farmacológico	Clasificación de los medicamentos de acuerdo con el grupo farmacológico al cual pertenecen	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Nombre del grupo farmacológico según ATC
12	Clasificación de medicamento según SGSSS en Colombia	Clasificación de los medicamentos que se encuentran en el Plan Obligatorio de Salud (POS)	Dependiente	Cualitativa	Nominal	POS No POS POS condicionado
13	Cantidad de medicamentos prescritos	Número de medicamentos ambulatorios prescritos	Dependiente	Cuantitativa	Discreta	número de medicamentos
14	Polifarmacia	Prescripción ambulatoria de cinco o más medicamentos en un mismo paciente	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	Leve Moderada Severa
15	Alerta clínica	Información en línea sobre los riesgos con el uso de medicamentos	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Nombre de la alerta: No restrictiva Restrictiva
16	Interacción farmacológica	Modificación del efecto de un medicamento por acción de otro que se administra simultáneamente	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	Contraindicada Alto riesgo Riesgo Moderado (según <i>Micromedex</i>)
17	Dosis máxima	Cantidad (en unidades) de medicamento, que excede la dosis máxima diaria permitida para una indicación	Dependiente	Cuantitativa	Discreta	número de veces en que el medicamento se prescribió por encima de la dosis máxima diaria
18	Fármaco-edad	Advertencia o contraindicación de un medicamento y la edad del paciente	Dependiente	Cuantitativa	Discreta	número de veces de la advertencia o contraindicación
19	Fármaco-enfermedad	Advertencia o contraindicación de un medicamento para una enfermedad del paciente	Dependiente	Cuantitativa	Discreta	número de veces de la advertencia o contraindicación
20	Terapia duplicada	Prescripción simultánea de medicamentos del mismo grupo farmacológico	Dependiente	Cuantitativa	Discreta	número de veces de prescripción de dos medicamentos del mismo grupo farmacológico

21	Medicamento potencialmente inapropiado	Medicamento que según Guías Internacionales se recomienda no usar en pacientes mayores de 65 años	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Nombre del medicamento según criterios Beers y STOPP/START
22	Precio unitario por medicamento	Precio por unidad mínima de dispensación de un medicamento prescrito	Dependiente	Cuantitativa	Continua	Precio en USD
23	Costo total por medicamento	Costo de la cantidad de medicamento prescrito por paciente	Dependiente	Cuantitativa	Continua	Precio en USD
24	Costo fórmula con polifarmacia	Precio de la fórmula que contiene 5 o más medicamentos	Dependiente	Cuantitativa	Continua	Precio en USD
25	Costo de MPI prescritos	Costo de cada medicamento potencialmente inapropiado prescrito	Dependiente	Cuantitativa	Continua	Precio en USD
26	Costo total de MPI prescritos	Costo del total de MPI prescritos por paciente	Dependiente	Cuantitativa	Continua	Precio en USD

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades – versión número 10

ATC: Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

POS: Plan Obligatorio de Salud

SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud

STOPP/START: Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment

MPI: Medicamentos potencialmente inapropiados

14. Descripción de algunos conceptos y variables:

14.1. Código CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades –versión número 10

14.2. Código ATC: Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (código asignado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a los medicamentos)

14.3. SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia

14.4. Medicamento POS: medicamento incluido en el plan obligatorio de salud

14.5. Medicamento No POS: medicamento no incluido en el plan obligatorio de salud.

14.6. Medicamento POS condicionado: está indicado el uso a uno o pocos diagnósticos precisos, autorizados por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

14.7. Polifarmacia:

Prescripción simultánea de cinco o más medicamentos a un paciente. Categorías: Leve (5 a 9 medicamentos), moderada (10 a 14 medicamentos), severa (15 o más medicamentos)

14.8. Alerta no restrictiva:

Información que aparece en pantalla al médico al momento de guardar la fórmula de medicamentos en el sistema, y le permite decidir algún ajuste en la prescripción realizada.

14.9. Alerta restrictiva:

Información que aparece en pantalla al médico al momento de guardar la fórmula de medicamentos en el sistema, y no le permite prescribir el medicamento, debido al riesgo que significa para el paciente el uso de ese medicamento (contraindicado o precaución de alto riesgo)

14.10. Criterios Beers:

Conjunto de criterios que tienen como objetivo mejorar la selección, educar a médicos y pacientes, evitar efectos adversos y ayudar a evaluar la calidad de la atención y el uso de los medicamentos en ancianos. Originariamente elaborados por Mark Howard Beers, geriatra norteamericano quien publicó la primera edición en 1991 (Anexo 1). En 2009, la American Geriatrics Society tomó el relevo actualizando y adaptando los criterios a los medicamentos disponibles (*American Geriatrics Society, 2019*).

14.11. Criterios STOPP / START:

Herramienta de cribado de prescripciones potencialmente inapropiadas. (*Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment*). (*O'Mahony et al., 2015*).

14.12. Unidad mínima de dispensación: Presentación en la cual el medicamento es prescrito

14.13. USD: dólar americano (valor promedio 1USD=2.920 COP al momento del estudio)

14.14. COP: pesos colombianos

G. RESULTADOS

1. Patrones de prescripción en la población mayor de 65 años con polifarmacia

1.1. Características generales de la población

1.1.1. Contextos sociodemográficos

El estudio se llevó a cabo en el marco de una EPS en Colombia que tenía 4.939.587 afiliados; de los cuales 311.166 pacientes (6,3%) eran mayores de 65 años; y de ellos 248.341 (79,8%) consultaron a la EPS en el período de estudio. La mayoría fueron mujeres (58% - n= 143.910) y con una frecuencia inversamente proporcional de acuerdo con la edad, siendo el grupo de 65 a 69 años, el de mayor población; lo cual se puede observar en la figura 1.

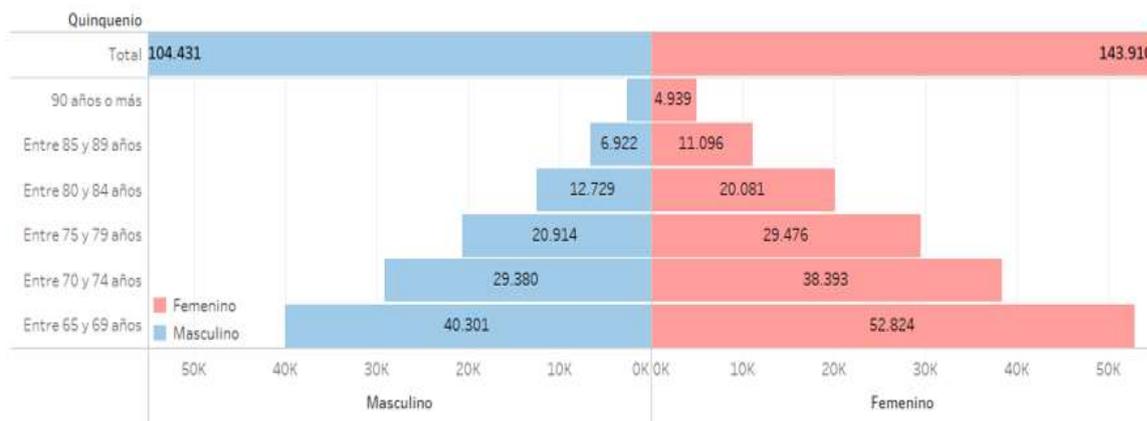


Figura 1: Distribución por género y grupo de edad

1.1.2. Diagnósticos registrados: Los diagnósticos relacionados con la prescripción (según la clasificación CIE-10), más frecuentes fueron: hipertensión arterial esencial, examen médico general, hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 2 sin mención de complicación. Los demás diagnósticos y sus respectivos porcentajes se pueden observar en la tabla 2, con la distribución respectiva entre hombres y mujeres.

Tabla 2. Distribución de los diagnósticos por género

Diagnóstico	Mujeres	Hombres	Total	Porcentaje
Hipertensión arterial esencial	91.775	60.230	152.005	22,4
Examen médico general	38.977	25.795	64.772	9,6
Hipotiroidismo, no especificado	25.020	8.882	33.902	5,0
Diabetes mellitus tipo 2 sin mención de complicación	19.170	14.116	33.286	4,9
Hiperlipidemia mixta	13.910	7.813	21.723	3,2

Infección de vías urinarias, sitio no especificado	16.095	5.017	21.112	3,1
Otros síntomas y signos generales especificados	12.684	8.193	20.877	3,1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no especificada	10.075	8.435	18.510	2,7
Hiperlipidemia no especificada	10.106	6.116	16.222	2,4
Gastritis no especificada	11.090	5.037	16.127	2,4
Diabetes mellitus tipo 1 sin mención de complicación	8.472	6.081	14.553	2,2
Dolor en articulación	9.459	4.464	13.923	2,1
Obesidad, no especificada	9.117	3.928	13.045	1,9
Lumbago no especificado	7.591	5.212	12.803	1,9
Artrosis, no especificada	9.985	2.778	12.763	1,9
Otros	123.404	88.277	211.681	31,3
Total	416.930	260.374	677.304	100,00

1.2. Índice de polifarmacia

Del total de pacientes del estudio (248.341), el 54,9% tuvieron polifarmacia (136.236); de los cuales 0,73% (1.809 pacientes) correspondían a polifarmacia severa (15 o más medicamentos simultáneos), 6,1% (15.131 pacientes) con polifarmacia moderada (10 a 14 medicamentos) y 48,0% (119.269 pacientes) con polifarmacia leve (5 a 9 medicamentos). El 45,1% de los pacientes mayores de 65 años no registraron polifarmacia (112.132), lo cual significa que tenían prescritos menos de 5 medicamentos. En el período de estudio, el índice de polifarmacia presentó tendencia al aumento con escasa variabilidad, pero en diciembre el índice tuvo el mayor valor (ver tabla 3 y figura 2).

Tabla 3. Índice de Polifarmacia

Fecha	Índice de Polifarmacia	# pacientes
Ene-16	0,683	63.005
Feb-16	0,681	95.221
Mar-16	0,694	91.339
Abr-16	0,701	91.972
May-16	0,685	92.466
Jun-16	0,700	77.241
Jul-16	0,694	86.363
Ago-16	0,687	91.233
Sep-16	0,684	89.018
Oct-16	0,704	71.881
Nov-16	0,700	69.488
Dic-16	0,809	86.883
Promedio del período	0,702	83.843



Figura 2. Tendencia del índice de polifarmacia durante el año del estudio

1.3. Contextos generales de los medicamentos prescritos

1.3.1. Medicamentos según clasificación por grupo ATC y su respectivo costo

El grupo ATC que presentó una mayor proporción fue el sistema cardiovascular, seguido del grupo de tracto alimentario y metabolismo y en tercer lugar el sistema nervioso. Los valores respectivos y otros grupos ATC están descritos en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los medicamentos prescritos según el grupo anatómico y su costo

Grupo ATC	# pacientes	Costo Total (USD)	Costo paciente (USD)	Porcentaje
Sistema cardiovascular	182.458	\$ 8,15M	45	18,4
Tracto alimentario y metabolismo	161.231	\$ 8,03M	50	16,2
Sistema nervioso	142.011	\$ 4,73M	33	14,3
Sangre y órganos hematopoyéticos	122.885	\$ 2,60M	21	12,4
Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	68.523	\$ 1,08M	16	6,9
Antiinfecciosos para uso sistémico	66.130	\$ 2,74M	41	6,7
Sistema respiratorio	65.821	\$ 1,66M	25	6,6
Sistema músculo-esquelético	54.605	\$ 1,39M	25	5,5
Órganos de los sentidos	41.423	\$ 2,59M	62	4,2
Dermatológicos	40.276	\$ 0,65M	16	4,1
Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	22.050	\$ 0,04M	2	2,2
Sistema genitourinario y hormonas sexuales	15.708	\$ 0,46M	29	1,6
Antineoplásicos e inmunomoduladores	7.957	\$ 11,99M	1.507	0,8
Varios	1.249	\$ 0,10M	83	0,1
No aplica	233	\$ 0,02M	68	0,02
Total	992.560	\$ 46,24M	186	100,00

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

1.3.2. Medicamentos según grupo terapéutico y su respectivo costo

Los grupos más utilizados fueron: medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con un valor total de \$ 3,25 millones de USD, seguido de analgésicos y agentes modificadores de los lípidos. Otros grupos terapéuticos y sus costos se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Distribución de los grupos terapéuticos más prescritos y su costo

Grupo terapéutico	# pacientes	Precio Total (USD)	Costo paciente (USD)	Porcentaje
Agentes activos sobre el sistema renina angiotensina	139.024	\$ 3,25M	\$ 23	12,5
Analgésicos	118.801	\$ 1,02M	\$ 9	10,7
Agentes modificadores de los lípidos	112.571	\$ 1,60M	\$ 14	10,1
Agentes antitrombóticos	110.877	\$ 1,82M	\$ 16	10,0
Agentes para el tratamiento de efectos por ácidos	94.070	\$ 1,41M	\$ 15	8,5
Diuréticos	83.276	\$ 0,26M	\$ 3	7,5
Bloqueantes de canales de calcio	66.540	\$ 1,17M	\$ 18	6,0
Antibacterianos para uso sistémico	60.235	\$ 1,67M	\$ 28	5,4
Vitaminas	57.229	\$ 0,30M	\$ 5	5,2
Betabloqueantes	54.866	\$ 0,81M	\$ 15	4,9
Otros grupos terapéuticos	213.470	\$ 32,94M	\$ 154	19,2
Total	1.110.959	\$ 46,24M	\$ 186	100,00

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

1.3.3. Descripción de principios activos prescritos

En cuanto a los medicamentos formulados, acetaminofén fue el más frecuente según el número de pacientes recetados, con un 10,8%. En segundo lugar, se identificó losartán y en tercer lugar se ubicó al ácido acetil salicílico. En la tabla 6 se observan lo demás medicamentos y sus respectivas cantidades y porcentajes.

Tabla 6. Frecuencia de prescripción según principio activo

Medicamento	# pacientes	Cantidad promedio	Porcentaje
Acetaminofén	112.704	35	10,8
Losartán	103.741	40	9,9
Ácido Acetil Salicílico	102.845	38	9,8
Atorvastatina	77.313	37	7,4
Hidroclorotiazida	53.780	38	5,1

Omeprazol	48.235	35	4,6
Levotiroxina	43.780	36	4,2
Amlodipino	41.124	40	3,9
Metformina	39.652	41	3,8
Esomeprazol	38.136	35	3,6
Metoprolol	36.350	41	3,5
Enalapril	32.772	39	3,1
Lovastatina	31.812	37	3,0
Tiamina (Vitamina B1)	29.925	29	2,9
Hidróxido de magnesio + simeticona	29.570	24	2,8
Otros medicamentos	225.964	31	21,6
Total	1.047.703	33	100,00

Según el costo, el mayor valor fue para un antineoplásico (Abiraterona) con un 6,9% del costo de los 15 primeros medicamentos que representan el mayor costo (\$16,1 millones de USD). Moléculas del grupo de antineoplásicos ocuparon los cinco primeros lugares del costo. En la tabla 7 se observan otros detalles de los costos de medicamentos por principio activo

Tabla 7. Distribución de principios activos prescritos según costo

Medicamento	# pacientes	Costo total (USD)	Costo paciente (USD)	Cantidad promedio (unidades)
Abiraterona	138	\$ 1,10M	\$ 7.962	11
Bevacizumab	117	\$ 0,64M	\$ 5.454	9
Rituximab	169	\$ 0,79M	\$ 4.657	4
Aflibercept	534	\$ 0,86M	\$ 1.602	2
Ranibizumab	500	\$ 0,69M	\$ 1.385	2
Leuprorelina	1.037	\$ 0,95M	\$ 919	5
Bromuro de tiotropio	1.555	\$ 0,61M	\$ 392	21
Rivastigmina	2.352	\$ 0,75M	\$ 320	38
Enoxaparina	2.713	\$ 0,70M	\$ 258	33
Insulina detemir	2.351	\$ 0,59M	\$ 252	26
Insulina glargina	12.053	\$ 2,39M	\$ 198	26
Esomeprazol	38.136	\$ 0,91M	\$ 24	35
Losartán	103.741	\$ 2,19M	\$ 21	40
Amlodipino	41.124	\$ 0,79M	\$ 19	40
Atorvastatina	77.313	\$ 1,04M	\$ 14	37
Otros medicamentos	244.754	\$ 30,19M	\$ 123	33
Total	248.341	\$ 46,24M	\$ 186	33

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

De los medicamentos de menor frecuencia de prescripción, el de mayor costo fue eculizumab, constituyendo el 5,8% del costo entre los 15 de mayor costo (ver tabla 8).

Tabla 8. Medicamentos de alto costo más frecuentemente prescritos.

Medicamento	# pacientes	Costo paciente (USD)	Costo Total (USD)	Cantidad promedio (unidades)
Eculizumab	1	\$ 0,09M	\$ 86.415	9
Ipilimumab	4	\$ 0,17M	\$ 42.007	3
Inmunoglobulina varicela zoster	1	\$ 0,04M	\$ 39.778	51
Cabazitaxel	8	\$ 0,19M	\$ 23.790	2
Vemurafenib	3	\$ 0,07M	\$ 23.204	19
Brentuximab vedotin	2	\$ 0,04M	\$ 21.775	2
Azacitidina	24	\$ 0,50M	\$ 20.975	11
Carfilzomib	3	\$ 0,05M	\$ 16.003	11
Nimotuzumab	1	\$ 0,01M	\$ 14.745	24
Rasburicasa	1	\$ 0,01M	\$ 14.060	15
Iloprost	8	\$ 0,11M	\$ 13.502	83
Icatibant	2	\$ 0,03M	\$ 12.688	3
Vismodegib	11	\$ 0,14M	\$ 12.563	32
Glatiramer acetato	4	\$ 0,05M	\$ 12.431	8
Panitumumab	5	\$ 0,06M	\$ 12.071	5
Otros medicamentos	248.334	\$ 180	\$ 44,68M	33
Total	248.412	\$ 186	\$ 46,24M	33

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

1.3.4. Distribución de medicamentos prescritos según su inclusión o no en el Plan Obligatorio de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud

Según la cobertura de medicamentos por el SGSSS, los medicamentos no incluidos en el POS representaron el mayor porcentaje del costo total. Los medicamentos incluidos en el plan obligatorio de salud fueron los de mayor frecuencia de prescripción y de menor costo (ver tabla 9).

Tabla 9. Distribución de medicamentos según cobertura del régimen del Sistema General de Seguridad Social en Salud

Medicamentos según cobertura SGSSS	# pacientes	Costo total (USD)	Costo promedio paciente (USD)	Porcentaje
Medicamentos POS	240.372	\$ 18,17M	\$ 76	68,9
Medicamentos POS Condicionado	44.666	\$ 6,69M	\$ 150	12,8
Medicamentos No POS	57.962	\$ 21,06M	\$ 363	16,6
Otros (no marcados)	6.070	\$ 0,32M	\$ 52	1,7
Total	349.070	\$ 46,24M	186	100,0

POS: Plan Obligatorio de Salud

POS Condicionado: Incluido en el Plan Obligatorio de Salud, pero condicionado a diagnóstico(s)

No POS: No incluido en el Plan Obligatorio de Salud

SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud

USD: Dólares americanos **M:** Millones de dólares

1.3.5. Formas farmacéuticas prescritas a los pacientes

La forma farmacéutica más prescrita fueron los sólidos orales con un 46,9% (n=238.254 pacientes). En la tabla 10 se pueden observar las demás.

Tabla 10. Frecuencia de prescripción según forma farmacéutica

Forma Farmacéutica	# pacientes	Cantidad promedio paciente	Costo total (USD)	Costo promedio paciente (USD)
Sólidos orales	238.254	40	\$ 20,70M	87
Inyectables	70.170	6	\$ 20,57M	293
Tópicas dermatológicas	68.863	2	\$ 1,57M	23
Líquidos orales	68.286	2	\$ 0,58M	8
Soluciones para inhalación	38.364	1	\$ 1,48M	39
Otro	23.134	11	\$ 1,33M	58
Total	507.071	35	\$ 46,24M	186

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

2. Alertas clínicas registradas

Las alertas clínicas visibles no restrictivas, se registraron en el siguiente orden de frecuencia: dosis máxima, duplicidad terapéutica, fármaco-edad y fármaco-enfermedad.

Respecto a las alertas clínicas no visibles, la gran mayoría fueron para interacciones farmacológicas. En la tabla 11 se puede observar una descripción detallada de la frecuencia del total de registro de alertas.

Tabla 11. Distribución de las alertas clínicas registradas durante el año de evaluación.

Clase de Alerta	Visible	Categoría	# alertas	# pacientes	Porcentaje
Dosis máxima	Visible	No restrictiva	11.621	6.123	0,23
	Visible	Restrictiva	1.610	929	0,03
	Dosis máxima visible		13.231	7.007	0,26
Duplicidad terapéutica	Visible	No restrictiva	696.581	88.853	13,51
	Visible	Restrictiva	5.589	2.661	0,11
	Duplicidad terapéutica visible		702.170	89.36	13,62
Fármaco-edad	Visible	No restrictiva	300.287	80.492	5,82
	Visible	Restrictiva	19.388	12.076	0,38
	Fármaco-edad visible		319.675	85.891	6,20
Fármaco-enfermedad	No Visible	No restrictiva	51	45	0,00
	Fármaco-enfermedad no visible		51	45	0,00
	Visible	No restrictiva	84.507	24.733	1,64
	Visible	Restrictiva	836	627	0,02
	Fármaco-enfermedad visible		85.343	25.213	1,66
	Total - fármaco-enfermedad		85.394	25.251	1,66
Interacciones farmacológicas	No Visible	No restrictiva	2.939.829	126.647	57,02
	Interacción Farmacológica no visible		2.939.829	126.647	57,02
	Visible	No restrictiva	1.084.764	77.818	21,04
	Visible	Restrictiva	10.308	3.314	0,20
	Interacción Farmacológica visible		1.095.072	78.796	21,24
	Total - Interacciones Farmacológicas		4.034.901	144.518	78,27
Total - alertas clínicas			5.155.371	183.845	100,0

El total de alertas restrictivas registradas sumó 37.731; significando esto, que fueron riesgos prevenidos en 19.607 pacientes mayores de 65 años, durante el período de un año. De este total de alertas, 19.388 (51,4%) correspondieron a fármaco-edad, en 12.076 pacientes (61,6%).

2.1. Alertas de interacciones farmacológicas

2.1.1. Alertas de interacciones farmacológicas restrictivas

La interacción farmacológica restrictiva que se presentó en una mayor proporción, fue la de levotiroxina/omeprazol. En la tabla 12 se describen las 15 interacciones más frecuentemente registradas.

Tabla 12. Distribución de alertas de interacciones farmacológicas restrictivas

Interacción farmacológica	Descripción del riesgo	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Levotiroxina / omeprazol	Incrementa los niveles de TSH.	4.336	1.089	29,6
Carvedilol salbutamol	Riesgo de broncoespasmo severo y disminución de la eficacia del agonista beta- 2 por antagonismo farmacológico.	3.215	757	22,0
Atorvastatina / gemfibrozilo	Puede resultar en un aumento en los niveles de atorvastatina y un mayor riesgo de miopatía o rabdomiólisis.	2.245	1.007	15,3
Metoprolol / verapamilo	Riesgo de hipotensión y/o bradicardia.	924	260	6,3
Verapamilo / carvedilol	Riesgo de hipotensión y/o bradicardia.	648	170	4,4
Gemfibrozilo / lovastatina	Incrementa riesgo de miopatías o rabdomiólisis.	461	218	3,1
Trazodona /metoclopramida	Aumento del riesgo de reacciones extrapiramidales.	374	142	2,6
Fluoxetina / metoclopramida	Riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno (fiebre, sudoración, confusión rigidez muscular).	306	98	2,1
Trazodona / fluconazol	Aumento de la concentración plasmática de trazodona y del riesgo de prolongación del intervalo QT.	299	120	2,0
Claritromicina / lovastatina	Aumenta riesgo de miopatía y rabdomiólisis (sensibilidad debilidad muscular).	242	107	1,7
Propranolol / salbutamol	Riesgo de broncoespasmo severo y disminución de la eficacia del agonista beta-2 por antagonismo farmacológico.	212	67	1,4
Metotrexato / leflunomida	Puede resultar en un mayor riesgo de hepatotoxicidad y toxicidad en medula ósea.	140	81	1,0
Propranolol / verapamilo	Riesgo de hipotensión y/o bradicardia.	117	37	0,8
Metoclopramida / amitriptilina	Riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.	116	49	0,8
Metoclopramida / imipramina	Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno.	96	46	0,7
Top 15 interacciones farmacológicas restrictivas		13.731	4.066	93,8
Otras interacciones farmacológicas restrictivas		913	354	6,2
Total		14.644	4.366	100,0

2.1.1.1 Alertas de interacciones farmacológicas contraindicadas restrictivas

Se registraron 1.880 de esta categoría de interacciones farmacológicas, el mayor porcentaje correspondió a trazodona/metoclopramida con un 19,9% (ver tabla 13).

Tabla 13. Distribución de alertas de interacciones farmacológicas contraindicadas restrictivas

Interacción farmacológica	Descripción del riesgo	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Trazodona / metoclopramida	Aumento del riesgo de reacciones extrapiramidales.	374	142	19,9
Fluoxetina / metoclopramida	Riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno (fiebre, sudoración, confusión rigidez muscular).	306	98	16,3
Trazodona / fluconazol	Aumento de la concentración plasmática de trazodona y del riesgo de prolongación del intervalo QT.	299	120	15,9
Claritromicina / lovastatina	Aumenta riesgo de miopatía y rabdomiólisis (sensibilidad debilidad muscular).	242	107	12,9
Metoclopramida / amitriptilina	Riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.	116	49	6,2
Metoclopramida / imipramina	Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno.	96	46	5,1
Nimodipino / claritromicina	Riesgo de hipotensión severa.	52	25	2,8
Quetiapina / metoclopramida	Riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno (fiebre, sudoración, confusión rigidez muscular).	40	17	2,1
Lovastatina / ketoconazol	Aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.	38	19	2,0
Eritromicina / lovastatina	Incrementa riesgos de miopatías o rabdomiólisis.	34	14	1,8
Quetiapina / fluconazol	Riesgo de prolongación del intervalo QT.	27	14	1,4
Ondansetron / fluconazol	Incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.	26	15	1,4
Trazodona / ketoconazol	Incrementa los niveles plasmáticos de trazodona y el riesgo de prolongación del intervalo QT.	24	11	1,3
Metoclopramida / rivastigmina	Incremento del riesgo de padecer reacciones extrapiramidales (parkinsonismo, muecas faciales, protrusión rítmica de la lengua o reacciones distónicas)	24	10	1,3
Claritromicina / colchicina	Aumenta concentraciones plasmáticas de colchicina y el riesgo de toxicidad por la misma especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.	16	9	0,9
Top 15 interacciones farmacológicas contraindicadas restrictivas		1.714	624	91,2
Otras interacciones farmacológicas contraindicadas restrictivas		166	79	8,8
Total		1.880	683	100,0

2.1.1.2. Alertas de interacciones farmacológicas de alto riesgo restrictivas

Respecto a las interacciones farmacológicas de alto riesgo, se identificaron en 3.215 casos de la interacción carvedilol/salbutamol, representando el 38,1% entre las 15 alertas más frecuentes de esta categoría (ver tabla 14).

Tabla 14. Distribución de alertas de interacciones farmacológicas de alto riesgo restrictivas

Interacción farmacológica	Descripción del riesgo	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Carvedilol /salbutamol	Riesgo de broncoespasmo severo y disminución de la eficacia del agonista beta- 2 por antagonismo farmacológico.	3.215	757	38,1
Atorvastatina / gemfibrozilo	Puede resultar en un aumento en los niveles de atorvastatina y un mayor riesgo de miopatía o rabdomiólisis.	2.245	1.007	26,6
Metoprolol / verapamilo	Riesgo de hipotensión y/o bradicardia.	924	260	11,0
Verapamilo / carvedilol	Riesgo de Hipotensión y/o bradicardia.	648	170	7,7
Gemfibrozilo / lovastatina	Incrementa riesgo de miopatías o rabdomiólisis.	461	218	5,5
Propranolol / salbutamol	Riesgo de broncoespasmo severo y disminución de la eficacia del agonista beta- 2 por antagonismo farmacológico.	212	67	2,5
Metotrexato / leflunomida	Puede resultar en un mayor riesgo de hepatotoxicidad y toxicidad en medula ósea.	140	81	1,7
Diltiazem / metoprolol	Aumenta riesgo de hipotensión bradicardia y problemas de conducción A-V.	118	28	1,4
Propranolol / verapamilo	Riesgo de hipotensión y/o bradicardia.	117	37	1,4
Carvedilol / diltiazem	Aumenta riesgo de hipotensión bradicardia y problemas de conducción AV.	84	24	1,0
Carvedilol / indacaterol	Riesgo de broncoespasmo severo y disminución de la eficacia del agonista beta- 2 por antagonismo farmacológico.	68	19	0,8
Linagliptina / carbamazepina	Disminución de la concentración plasmática de saxagliptina y de su efecto farmacológico.	43	19	0,5
Espironolactona / tacrolimus	Riesgo de hiperkalemia.	41	9	0,5
Espironolactona / gluconato de potasio	Riesgo de hiperkalemia.	27	19	0,3

Gemfibrozilo / rosuvastatina	Incrementa riesgo de miopatías o rabdomiólisis.	25	9	0,3
Top 15 interacciones farmacológicas de alto riesgo restrictivas		8.368	2.637	99,3
Otras interacciones farmacológicas de alto riesgo restrictivas		60	27	0,7
Total		8.428	2.656	100,0

2.1.2. Alertas de interacciones farmacológicas no restrictivas

En cuanto a las alertas no restrictivas, la más frecuente fue para ácido acetil salicílico/losartán, entre las 15 más frecuentes (ver tabla 15).

Tabla 15. Distribución de alertas de interacciones farmacológicas no restrictivas

Medicamentos	Riesgo	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Ácido acetil salicílico / losartán	Disminuye el efecto diurético y antihipertensivo. Aumento del riesgo de daño renal	514.794	61.917	12,8
Ácido acetil salicílico / hidroclorotiazida	Disminuye el efecto diurético y antihipertensivo.	230.158	32.318	5,7
Ácido acetil salicílico / amlodipino	Riesgo de sangrado gastrointestinal y/o antagonismo del efecto hipotensor.	196.680	25.216	4,9
Ácido acetil salicílico / metoprolol	Disminuye el efecto antihipertensivo.	189.099	24.131	4,7
Ácido acetil salicílico / enalapril	Puede disminuir la efectividad del antihipertensivo.	144.237	19.445	3,6
Ácido acetil salicílico / furosemida	Disminuye el efecto diurético.	134.915	17.875	3,4
Esomeprazol / levotiroxina	Incrementa los niveles de hormona estimulante de la tiroides	107.322	9.347	2,7
Levotiroxina / metformina	Disminuye efectividad de metformina	89.890	8.692	2,2
Levotiroxina / omeprazol	Incrementa los niveles de hormona estimulante de la tiroides	83.477	8.925	2,1
Metoprolol / amlodipino	Riesgo de hipotensión y/o bradicardia	78.193	9.816	1,9
Insulina glargina / ácido acetil salicílico	Puede resultar en hipoglicemia	69.407	7.283	1,7
Metformina / metoprolol	Riesgo de hipoglicemia hiperglicemia o hipertensión	60.809	7.694	1,5
Ácido acetil salicílico / verapamilo	Incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal y/o antagonismo del efecto hipotensor.	59.673	7.633	1,5
Enalapril / metformina	Riesgo de acidosis láctica	55.297	7.363	1,4

Ácido acetil salicílico / glibenclamida	Riesgo de hipoglicemia	49.288	6.816	1,2
Otras interacciones farmacológicas no restrictivas		1.957.018	105.236	48,7
Total		4.020.257	144.193	100

2.1.2.1. Alertas de interacciones farmacológicas contraindicadas no restrictivas

Esta categoría de alertas, fueron escasas; 106 en total y se presentaron en 15 pacientes, predominando carbamazepina/nevirapina con 36,8% (n=39). En dos pacientes se registraron las 11 alertas más frecuentes (ver tabla 16).

Tabla 16. Distribución de alertas de interacciones farmacológicas contraindicadas no restrictivas

Interacción Farmacológica	Descripción del riesgo	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Carbamazepina/ nevirapina	Disminución significativa de la concentración plasmática de nevirapina, pérdida de la respuesta virológica y desarrollo de resistencias	39	2	36,8
Lovastatina/atazanavir	Aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis	27	2	25,5
Ritonavir / fluconazol	Incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QT y efectos cardiovasculares graves incluyendo arritmias ventriculares	9	4	8,5
Nimodipino / ritonavir	Riesgo de hipertensión severa.	7	1	6,6
Lopinavir/ritonavir / colchicina	Incrementa significativamente la concentración plasmática de colchicina y el riesgo de sus efectos adversos graves especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.	7	1	6,6
Dasatinib / fluconazol	Riesgo de prolongación de intervalo QT e incremento de la concentración plasmática de dasatinib.	5	2	4,7
Lovastatina / ritonavir	Aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.	4	1	3,8
Warfarina / tamoxifeno	Incrementa el riesgo de sangrado.	3	1	2,8
Atazanavir / fluconazol	Aumenta la concentración plasmática de atazanavir y el riesgo de prolongación del intervalo QT.	3	1	2,8
Medroxiprogesterona y estrógenos / ácido tranexámico	Incrementa el riesgo de eventos trombóticos.	1	1	0,9
Lapatinib / fluconazol	Incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.	1	1	0,9
Total		106	15	100
interacciones farmacológicas contraindicadas no restrictivas				

2.1.2.2. Alertas de interacciones farmacológicas de alto riesgo no restrictivas

La interacción atorvastatina/verapamilo se ubicó en el primer lugar de esta categoría (ver tabla 17).

Tabla 17. Distribución de alertas de interacciones farmacológicas de alto riesgo no restrictivas.

Interacción Farmacológica	Descripción del riesgo	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Atorvastatina / verapamilo	Incrementa riesgo de miopatías o rabdomiólisis.	45.869	4.229	10,4
Fluoxetina / ácido acetil salicílico	Incrementa riesgo de sangrado.	34.355	3.951	7,8
Lovastatina / verapamilo	Riesgo de miopatías y rabdomiólisis.	18.497	2.684	4,2
Clopidogrel / amlodipino	Disminuye efectividad de clopidogrel y aumenta riesgo de trombosis.	15.257	1.486	3,5
Espironolactona / enalapril	Riesgo de hiperpotasemia	14.034	2.120	3,2
Trazodona / fluoxetina	Riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión hipertemia mioclonías alteración del estado mental).	13.697	2.306	3,1
Amiodarona / carvedilol	Puede resultar en hipotensión bradicardia o paro cardíaco.	12.775	1.209	2,9
Naproxeno / ácido acetil salicílico	Incrementa el riesgo de sangrado y perforación intestinal.	12.580	5.407	2,9
Carbamazepina / amlodipino	Disminución de la efectividad de amlodipino.	9.740	1.254	2,2
Amiodarona / metoprolol	Puede resultar en hipotensión, bradicardia o paro cardíaco.	9.647	1.262	2,2
Clopidogrel / omeprazol	Disminuye efectividad de clopidogrel y aumenta riesgo de trombosis.	8.754	1.497	2,0
Losartán / enalapril	Mayor riesgo de eventos adversos (hipotensión síncope hiperpotasemia alteración de la función renal, insuficiencia renal aguda).	6.656	2.023	1,5
Losartán / carbamazepina	Disminución de la concentración plasmática de losartán y de su efecto antihipertensivo.	6.192	1.577	1,4
Ciprofloxacino / metformina	Riesgo de hipoglicemia o hiperglicemia.	4.078	2.044	0,9
Atorvastatina / fluconazol	Puede resultar en un aumento del riesgo de miopatía o rabdomiólisis.	3.826	1.329	0,9
Otras interacciones farmacológicas de alto riesgo no restrictivas		224.081	29.666	50,9
Total		440.038	47.904	100,00

2.2. Alertas de dosis máxima

2.2.1. Alertas de dosis máxima restrictiva

Losartán fue el medicamento para el cual se registró esta categoría de alerta con mayor frecuencia, seguido del ácido acetil salicílico y amlodipino, entre 15 medicamentos que registraron esta alerta (tabla 18).

Tabla 18. Medicamentos para los cuales se registró alerta restrictiva de dosis máxima

Medicamento	Dosis máxima	Descripción del riesgo	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Losartán	100 mg	Hipotensión y taquicardia leve, hiperpotasemia, calambres musculares y mareos.	2.450	628	9,0
Ácido acetil salicílico	4000 mg	Molestias gastrointestinales, tinnitus, taquipnea y alcalosis respiratoria.	1.643	437	6,2
Amlodipino	10 mg	Bradicardia, mareos, fatiga, arritmias, bloqueo cardíaco, letargo, síncope.	1.004	247	3,5
Hidroclorotiazida	100 mg	Deshidratación leve, taquicardia, sequedad de las mucosas, cefalea, calambres musculares, sed y diuresis.	957	318	4,5
Metoprolol	450 mg	Bradicardia, hipotensión.	785	196	2,8
Levotiroxina	300 mcg	Temblor, ansiedad, taquicardia sinusal leve e hipertensión.	740	168	2,4
Furosemida	600 mg	Deshidratación leve, taquicardia, sequedad de las mucosas, cefalea, calambres musculares, sed y diuresis.	705	141	2,0
Atorvastatina	80 mg	Nauseas, flatulencia, diarrea, dolor abdominal, miopatía, mialgias, rabdomiólisis, elevación de enzimas hepáticas.	696	214	3,0
Acetaminofén	3000 mg	Hepatotoxicidad, náuseas, vómito y dolor abdominal.	625	203	2,9
Metformina	2550 mg	Acidosis láctica, náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general y mialgias.	618	152	2,17
Lovastatina	40 mg	Náuseas, flatulencia, diarrea, dolor abdominal, miopatía, mialgias, rabdomiólisis, elevación de enzimas hepáticas.	490	120	1,71
Esomeprazol	40 mg	Dolor abdominal, leucocitosis moderada, náuseas, vómitos, sequedad de boca.	415	117	1,67
Omeprazol	60 mg	Dolor abdominal, leucocitosis moderada, náuseas, vómitos, sequedad de boca.	406	121	1,73
Verapamilo	480 mg	Bradicardia o hipotensión leve (mareos, fatiga y/o mareo).	350	85	1,21
Nifedipino	10 mg	Bradicardia, mareos, fatiga, arritmias, bloqueo cardíaco, letargo, síncope.	231	70	1,00
Otros medicamentos con alerta de dosis máxima restrictiva			57.158	6.315	90,12
Total			125.473	7.007	100,00

2.2.2. Alertas de dosis máxima no restrictiva

Con respecto a las alertas no restrictivas para dosis máxima, acetaminofén fue el fármaco con mayor proporción de presentación de ésta entre los 15 medicamentos para los cuales fue más frecuente; seguido de losartán y el calcio en combinación de diferentes sales (ver tabla 19).

Tabla 19. Medicamentos para los cuales se registró alerta no restrictiva de dosis máxima

Medicamento	Dosis máxima	Descripción del riesgo	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Acetaminofén	3000 mg	Hepatotoxicidad, náuseas, vómito y dolor abdominal.	6.634	1.882	30,74
Losartán	100 mg	Hipotensión y taquicardia leve, hiperpotasemia, calambres musculares y mareos	6.284	1.249	20,40
Calcio combinación de diferentes sales	2000 mg	Síntomas de hipercalcemia: letargia, debilidad muscular, vómitos, náuseas y constipación.	6.247	1.223	19,97
Levotiroxina	300 mcg	Temblor, ansiedad, taquicardia sinusal leve e hipertensión.	5.995	950	15,52
Ácido acetil Salicílico	4000 mg	Molestias gastrointestinales, tinnitus, taquipnea y alcalosis respiratoria.	5.408	1.246	20,35
Ácido alendrónico	40 mg	Hipocalcemia, parestesia, hipotensión, fiebre y vómitos.	5.284	744	12,15
Atorvastatina	80 mg	Náuseas, flatulencia, diarrea, dolor abdominal, miopatía, mialgias, rabdomiólisis, elevación de enzimas hepáticas.	4.283	982	16,04
Calcitriol	2000 mg	Síntomas de hipercalcemia: letargia, debilidad muscular, vómitos, náuseas y constipación.	3.328	630	10,29
Esomeprazol	40 mg	Leve taquicardia, rubor, somnolencia, confusión, cefalea, visión borrosa, dolor abdominal, leucocitosis moderada, náuseas, vómitos, sequedad de boca.	3.111	792	12,93
Omeprazol	60 mg	Leve taquicardia, rubor, somnolencia, confusión, cefalea, visión borrosa, dolor abdominal, leucocitosis moderada, náuseas, vómitos, sequedad de boca.	2.967	844	13,78
Hidroclorotiazida	100 mg	Deshidratación leve, taquicardia, sequedad de las mucosas, cefalea, calambres musculares, sed y diuresis.	2.360	512	8,36
Amlodipino	10 mg	Bradycardia, mareos, fatiga, arritmias, bloqueo cardiaco, letargo, síncope.	1.928	453	7,40
Fenitoína	600 mg	Náuseas, vómitos, nistagmo, ataxia y depresión del sistema nervioso central.	1.393	546	8,92
Diclofenaco	200 mg	Sangrado gastrointestinal, hipotensión, falla renal.	1.364	999	16,32
Dexametasona	20 mg	Insuficiencia suprarrenal aguda.	958	632	10,32
Otros medicamentos con alerta de dosis máxima no restrictiva			50.631	5.476	

			89,43
Total	108.175	6.123	100,00

2.3. Alertas de duplicidad terapéutica

2.3.1. Alertas de duplicidad terapéutica restrictivas

La alerta restrictiva por duplicidad terapéutica más frecuente fue para omeprazol/esomeprazol, entre 5.589 alertas en 2.661 pacientes (ver tabla 20).

Tabla 20. Medicamentos para los cuales se registró alerta restrictiva de duplicidad terapéutica.

Terapia duplicada	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Omeprazol / esomeprazol	3.218	1.635	57,6
Amlodipino / nifedipino	959	406	17,2
Fluoxetina / sertralina	267	127	4,8
Losartán / valsartán	198	72	3,5
Captopril / enalapril	102	57	1,8
Losartán / amlodipino- valsartán	97	43	1,7
Ibuprofeno / naproxeno	93	78	1,7
Escitalopram / fluoxetina	91	37	1,6
Losartán / irbesartán	80	31	1,4
Escitalopram / sertralina	63	38	1,1
Losartán / telmisartán-amlodipino	61	24	1,1
Losartán / valsartán-hidroclorotiazida	44	18	0,8
Nifedipino / irbesartán-amlodipino	34	14	0,6
Losartán / irbesartán-hidroclorotiazida	24	15	0,4
Losartán / condesarón	24	15	0,4
Otras terapias duplicadas restrictivas	234	121	4,2
Total	5.589	2.661	100,00

2.3.2. Alertas de duplicidad terapéutica no restrictivas

Losartán fue el medicamento que más registró alertas no restrictivas por duplicidad terapéutica, entre los 15 medicamentos más frecuentes (ver tabla 21).

Tabla 21. Medicamentos para los cuales se registró alerta no restrictiva de duplicidad terapéutica.

Terapia duplicada	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Losartán / losartán	93.500	27.782	13,42
Ácido acetil salicílico / ácido acetil salicílico	54.532	20.668	7,83
Atorvastatina / atorvastatina	42.066	15.556	6,04
Levotiroxina / levotiroxina	39.675	10.956	5,70
Amlodipino / amlodipino	30.953	10.861	4,44
Acetaminofén / acetaminofén	24.435	9.078	3,51
Metoprolol / metoprolol	22.090	7.725	3,17
Esomeprazol / esomeprazol	21.451	7.291	3,08
Hidroclorotiazida / hidroclorotiazida	20.509	7.795	2,94
Metformina / metformina	20.305	7.411	2,91
Enalapril / enalapril	19.161	6.963	2,75
Omeprazol / omeprazol	15.891	6.494	2,28
Furosemida / furosemida	14.541	5.179	2,09
Carvedilol / carvedilol	12.450	4.245	1,79
Lovastatina / lovastatina	11.279	4.563	1,62
Top 15 alertas terapias duplicadas no restrictivas	442.838	55.962	63,57
Otras terapias duplicadas no restrictivas	253.743	55.962	36,43
Total	696.581	88.853	100,00

2.4. Alertas de fármaco-edad

Las alertas de fármaco-edad estuvieron diseñadas para mayores a 65 años; el 93,9% de estas alertas fueron no restrictivas entre 319.675 registradas en 85.891 pacientes (tabla 22).

Tabla 22. Distribución de alertas fármaco-edad según categoría

Alerta Fármaco-Edad	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
No Restrictiva	300.287	80.492	93,9
Restrictiva	19.388	12.076	6,1
Total	319.675	85.891	100,00

2.5. Alertas de fármaco-enfermedad

2.5.1. Alertas de fármaco-enfermedad restrictivas

La alerta restrictiva más frecuente de fármaco-enfermedad, fue para “accidente vascular encefálico agudo- no especificado como hemorrágico o isquémico” entre 770 alertas de este tipo de alerta, registradas en 627 pacientes, que corresponden muy probablemente a eventos adversos prevenidos en estos pacientes (ver tabla 23).

Tabla 23. Grupos terapéuticos para los cuales se registró alerta restrictiva de fármaco-enfermedad

Diagnóstico	Grupo terapéutico	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Accidente vascular encefálico agudo- no especificado como hemorrágico o isquémico	Agentes antitrombóticos	100	78	13,0
Defecto de la coagulación- no especificado	Agentes antitrombóticos	84	83	10,9
Hiperplasia de la próstata	Psicoanalépticos	77	64	10,0
Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso	Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales	58	58	7,5
Trastorno hemorrágico debido a anticoagulantes circulantes	Agentes antitrombóticos	55	49	7,1
Gastritis- no especificada	Antiinflamatorios y antirreumáticos	52	48	6,8
Hematuria- no especificada	Agentes antitrombóticos	23	12	3,0
Insuficiencia cardíaca congestiva	Bloqueantes de canales de calcio	23	18	3,0
Deficiencia adquirida de factores de la coagulación	Agentes antitrombóticos	21	19	2,7
Trombocitopenia no especificada	Agentes antitrombóticos	21	10	2,7
Otros defectos especificados de la coagulación	Agentes antitrombóticos	19	19	2,5
Deficiencia hereditaria de otros factores de la coagulación	Agentes antitrombóticos	18	12	2,3

Hemorragia gastrointestinal- no especificada	Agentes antitrombóticos	15	8	1,9
Asma- no especificada	Betabloqueantes	14	9	1,8
Gastritis crónica- no especificada	Antiinflamatorios y antirreumáticos	14	14	1,8
Top 15 alertas fármaco-enfermedad restrictivas		594	484	77,1
Otras alertas fármaco-enfermedad restrictivas		176	145	22,9
Total		770	629	100,0

2.5.2. Alertas de fármaco-enfermedad no restrictivas

Para hipertensión esencial primaria, se registró la alerta no restrictiva más frecuente de fármaco-enfermedad, entre 78.538 alertas registradas en 24.771 pacientes, (ver tabla 24).

Tabla 24. Grupos terapéuticos para los cuales se registró alerta no restrictiva de fármaco-enfermedad

Diagnóstico	Grupo terapéutico	# Alertas	# Pacientes	Porcentaje
Hipertensión arterial que complica Insuficiencia cardíaca congestiva	Bloqueantes de canales de calcio	40.264	9.138	51,3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica- no especificada	Betabloqueantes	5.888	1.670	7,5
Hipertensión esencial primaria	Antiinflamatorios y antirreumáticos	5.717	4.309	7,3
Trastorno mixto de ansiedad y depresión	Psicolépticos	1.782	614	2,3
Trastorno mixto de ansiedad y depresión	Betabloqueantes	1.580	546	2,0
Constipación	Bloqueantes de canal de calcio	1.010	349	1,3
Diabetes mellitus no insulino dependiente sin mención de complicación	Corticosteroides para uso sistémico	851	472	1,1
Trastornos del inicio y del mantenimiento del sueño [insomnios]	Psicolépticos	777	308	1,0
Hipotiroidismo- no especificado	Psicolépticos	697	196	0,9

Hiperplasia de la próstata	Antihistamínicos para uso sistémico	687	443	0,9
Gastritis- no especificada	Corticosteroides para uso sistémico	647	460	0,8
Defecto de la coagulación- no especificado	Agentes antitrombóticos	642	477	0,8
Gastritis crónica- no especificada	Corticosteroides para uso sistémico	630	368	0,8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica-no especificada	Psicolépticos	580	185	0,7
Demencia - no especificada	Psicolépticos	574	289	0,7
Top 15 alertas fármaco-enfermedad no restrictivas		62.326	18.754	79,4
Otras alertas fármaco-enfermedad no restrictivas		16.212	7.728	20,6
Total		78.538	24.771	100

3. Prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados

3.1. Según criterios Beers

Según los parámetros establecidos por los criterios Beers de la Sociedad Americana de Geriátrica, del total de prescripciones durante el año del estudio (n=6.865.659), 647.508 (9,4%) tuvieron MPI, para un total de 123.741 pacientes, que corresponden al 49,8% del total de mayores de 65 años incluidos en el estudio (248.341). Expresado de otra manera, aproximadamente 1 de cada 2 pacientes tuvieron un MPI, prescrito en cualquier momento del año. En total se identificaron 40 diferentes MPI.

Los cinco grupos terapéuticos con mayor frecuencia de MPI fueron: inhibidores de la bomba de protones (n=373.809 casos; 57,7%), bloqueadores de canales de calcio (n=59.740 casos; 9,2%), alfa 1 bloqueantes (n=52.287 casos; 8,1%), antiinflamatorios no esteroideos (n=34.149 casos; 5,3%), benzodiazepinas (n=29.216 casos; 4,5%). Otros grupos se identificaron así: anticolinérgicos (n=25.434 casos; 3,9%), antiarrítmicos (amiodarona y dronaderona) con n=20.652 casos (3,2%), antihistamínicos de primera generación (n=11.453 casos; 1,8%) y miorrelajantes (n=7.276 casos; 1,1%). En la tabla 25 se observan todos los medicamentos implicados en MPI.

Tabla 25. Casos y número de pacientes con prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados según Criterios Beers.

Medicamento	Grupo Terapéutico	Descripción del Riesgo	# de Casos	# de Pacientes	Porcentaje
Omeprazol	Inhibidor bomba de protones	Riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i> , pérdida de hueso y fracturas (uso > 8 semanas)	196.138	48.235	30,29
Esomeprazol	Inhibidor bomba de protones	Riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i> , pérdida de hueso y fracturas (uso > 8 semanas)	174.701	38.136	26,98
Naproxeno	Antiinflamatorios no esteroideos	Riesgo de sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, daño renal, hipertensión arterial (uso > 3 a 6 meses)	33.990	24.323	5,25
Butil bromuro de hioscina	Antiespasmódicos	Efectos adversos anticolinérgicos potentes, prolongación del intervalo QT	25.321	16.577	3,91
Nifedipino	Bloqueadores canales de calcio	Riesgo de hipotensión y de precipitación de infarto agudo de miocardio	59.740	9.686	9,23
Prazosina	Alfa 1 bloqueantes	Riesgo muy alto de hipotensión ortostática	51.314	9.309	7,92
Nitrofurantoina	Antibióticos	Riesgo de fibrosis pulmonar, hepatotoxicidad y neuropatía periférica, por uso a largo plazo	12.624	7.594	1,95
Metocarbamol	Miorrelajantes	Efectos adversos anticolinérgicos, sedación, incremento riesgo de fracturas	7.105	5.760	1,10
Metoclopramida	Antieméticos	Efectos extrapiramidales, discinesia tardía (evitar uso prolongado - mayor a 12 semanas)	8.941	5.340	1,38
Difenhidramina	Antihistamínicos 1a generación	Efectos anticolinérgicos, confusión, boca seca, estreñimiento, prolongación intervalo QT	6.703	3.671	1,04
Amiodarona	Antiarrítmicos	Evitar como primera línea en FA, en pacientes con falla cardíaca e hipertrofia ventricular izq.	20.647	3.563	3,19
Clonazepam	Benzodiazepinas	Alteración cognitiva, sedación, delirium, caídas, fracturas y síndrome de piernas inquietas	13.025	3.041	2,01
Amitriptilina	Antidepresivos tricíclicos	Efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática, prolongación intervalo QT	6.072	2.884	0,94
Clorfeniramina	Antihistamínicos 1a generación	Efectos anticolinérgicos, confusión, boca seca, estreñimiento, prolongación intervalo QT	4.401	2.862	0,68
Imipramina	Antidepresivos tricíclicos	Efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática, prolongación intervalo QT	4.233	1.958	0,65
Alprazolam	Benzodiazepinas	Alteración cognitiva, sedación, delirium, caídas, fracturas y síndrome de piernas inquietas	8.420	1.930	1,30
Lorazepam	Benzodiazepinas	Alteración cognitiva, sedación, delirium, caídas, fracturas y síndrome de piernas inquietas	7.660	1.317	1,18
Lansoprazol	Inhibidor bomba de protones	Riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i> , pérdida de hueso y fracturas (uso > 8 semanas)	1.769	557	0,27
Doxazosina	Alfa 1 bloqueantes	Riesgo muy alto de hipotensión ortostática	864	457	0,13

Pantoprazol	Inhibidor bomba de protones	Riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i> , pérdida de hueso y fracturas (uso > 8 semanas)	1.201	437	0,19
Hidroxicina	Antihistamínicos 1a generación	Efectos anticolinérgicos, confusión, boca seca, estreñimiento, prolongación intervalo QT	222	135	0,03
Meloxicam	Antiinflamatorios no esteroideos	Riesgo de sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, daño renal, hipertensión arterial (uso > 3 a 6 meses)	150	123	0,02
Metildopa	Alfa 2 agonista central	Efectos adversos en sistema nervioso central, hipotensión ortostática y bradicardia	711	117	0,11
Paroxetina	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática, prolongación intervalo QT	328	112	0,05
Ciclobenzaprina	Miorrelajantes	Efectos adversos anticolinérgicos, sedación, incremento riesgo de fracturas	171	100	0,03
Atropina	Anticolinérgicos	Efectos adversos anticolinérgicos potentes, prolongación del intervalo QT	113	92	0,02
Testosterona	Hormona sexual masculina	Incrementa el riesgo cardíaco, contraindicado en CA de próstata	221	72	0,03
Dipiridamol	Antiagregante plaquetario	Alto riesgo de hipotensión ortostática	86	68	0,01
Terazosina	Alfa 1 bloqueantes	Riesgo muy alto de hipotensión ortostática	109	65	0,02
Eszopiclona	Fármacos Z	Sedación, delirium, caídas, fracturas	111	55	0,02
Clemastina	Antihistamínicos 1a generación	Efectos anticolinérgicos, confusión, boca seca, estreñimiento, prolongación intervalo QT	127	55	0,02
Meperidina	Opioide	Mayor riesgo de neurotoxicidad, delirium	66	54	0,01
Zolpidem	Fármacos Z	Sedación, delirium, caídas, fracturas	62	24	0,01
Diazepam	Benzodiazepinas	Alteración cognitiva, sedación, delirium, caídas, fracturas y síndrome de piernas inquietas	77	22	0,01
Desmopresina	Análogos de la vasopresina	Alto riesgo de hiponatremia	29	16	0,004
Ketoprofeno	Antiinflamatorios no esteroideos	Riesgo de sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, daño renal, hipertensión arterial (uso > 3 a 6 meses)	9	8	0,001
Triazolam	Benzodiazepinas	Alteración cognitiva, sedación, delirium, caídas, fracturas y síndrome de piernas inquietas	34	7	0,01
Dronedrona	Antiarrítmicos	Evitar como primera línea en fibrilación auricular en pacientes con falla cardíaca e hipertrofia ventricular izq.	5	3	0,001
Meclozina	Antihistamínicos 1a generación	Efectos anticolinérgicos, confusión, boca seca, estreñimiento, prolongación intervalo QT	3	2	0,000
Clomipramina	Antidepresivos tricíclicos	Efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática, prolongación intervalo QT	5	2	0,001
TOTAL			647.508	123.741	100,00

Los inhibidores de la bomba de protones se prescribieron en 87.365 pacientes (corresponde al 70,6% de los pacientes con MPI) por un período mayor a 8 semanas; los antihistamínicos de primera generación a 6.725 pacientes, las benzodiazepinas a 6.317 pacientes y los miorrelajantes a 5.860 pacientes.

3.2. Según criterios STOPP / START

Según los parámetros establecidos por los criterios STOPP / START, aplicando el componente STOPP, del total de prescripciones durante el año del estudio (n=7.513.167), unas 647.002 (8,6%) tuvieron MPI, en 102.967 pacientes, que corresponden al 41,5% del total de mayores de 65 años incluidos en el estudio (248.341). Ver tabla 26.

Tabla 26. Casos y número de pacientes con prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados según criterios STOPP / START

Medicamento	Grupo Terapéutico	Uso inapropiado del medicamento	# de Casos	# de Pacientes	Porcentaje
Ácido acetil salicílico	Antiinflamatorios no esteroideos	Si no hay historia de síntomas de enf. Coronaria, cerebral, o vasculopatía periférica	645.729	102.725	99,80
Amlodipino	Bloqueadores canales de calcio	Paciente con estreñimiento crónico	672	215	0,1039
Loperamida	Antidiarreicos	En pacientes con gastroenteritis severa	170	152	0,0263
Tramadol	Derivados de opioides	En pacientes con caídas o demencia	178	68	0,0275
Nifedipino	Bloqueadores canales de calcio	Paciente con estreñimiento crónico	171	55	0,0264
Dihidrocodeína	Derivados de opioides	En pacientes con caídas o demencia	15	12	0,0023
Oxicodona	Derivados de opioides	En pacientes con caídas o demencia	39	11	0,0060
Morfina	Derivados de opioides	En pacientes con caídas o demencia	6	5	0,0009
Codeína combinaciones	Derivados de opioides	En pacientes con caídas o demencia	4	4	0,0006
Tamsulosina	Alfa 1 bloqueantes	En hombres con incontinencia urinaria frecuente	5	3	0,0008
Propranolol	Beta bloqueadores no cardioselectivos	En pacientes con enfermedad pulmonar obstructivo crónico	8	3	0,0012
Tamsulosina dutasterida	Alfa 1 bloqueantes		2	2	0,0003
Hidromorfona	Derivado de opioides	En pacientes con caídas o demencia (uso a largo plazo)	1	1	0,0002
Difenhidramina	Antihistamínicos 1a generación	En pacientes con caídas	2	1	0,0003
TOTAL			647.002	102.967	100,0

Según lo estipulado en el componente STOPP, el medicamento para el cual se registró el uso potencialmente inapropiado más significativo fue, ácido acetil salicílico, el cual se prescribió al 99,8% de pacientes identificados (102.725); sin encontrar en la plataforma transaccional de prescripción registrado un diagnóstico de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, ni de enfermedad vascular periférica, asociados al uso de este medicamento. En total se identificaron 14 medicamentos con prescripción potencialmente inapropiada.

No fue posible la aplicación del componente START de esta estrategia, en el presente estudio, debido a que la base transaccional de donde se extrajo la información no dio la posibilidad de verificación de los medicamentos que el paciente dejó de recibir y necesitaba, por limitación en el registro de los diagnósticos que aplican para esta identificación.

4. Descripción de costos directos de los medicamentos prescritos

4.1. Costos generales

En la tabla a continuación se describen los costos mensuales de los medicamentos, prescritos a los 248.341 pacientes del estudio, durante un año.

Tabla 27. Distribución de los costos mensuales de los medicamentos

Mes	Costo fórmula (USD)	Costo total (USD)
Enero	\$19,81	\$ 1,41M
Febrero	\$26,50	\$ 3,10M
Marzo	\$33,91	\$ 3,79M
Abril	\$20,14	\$ 2,17M
Mayo	\$41,91	\$ 4,82M
Junio	\$38,40	\$ 3,59M
Julio	\$38,53	\$ 4,10M
Agosto	\$41,15	\$ 4,75M
Septiembre	\$42,34	\$ 4,77M
Octubre	\$39,14	\$ 3,46M
Noviembre	\$44,31	\$ 3,77M
Diciembre	\$19,72	\$ 6,51M
Total	\$31,79	\$ 46,24M

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

La tendencia del costo mensual de los medicamentos se puede ver en la figura 3. Se observa una tendencia al aumento en el costo mes a mes, con algunas pequeñas disminuciones en abril, junio y octubre. El menor costo se presentó en enero y el mayor en diciembre en un

rango entre 1,41 millones a 6,51 millones de USD (alguna situación administrativa de la EPS puede ser la explicación a estos hallazgos)

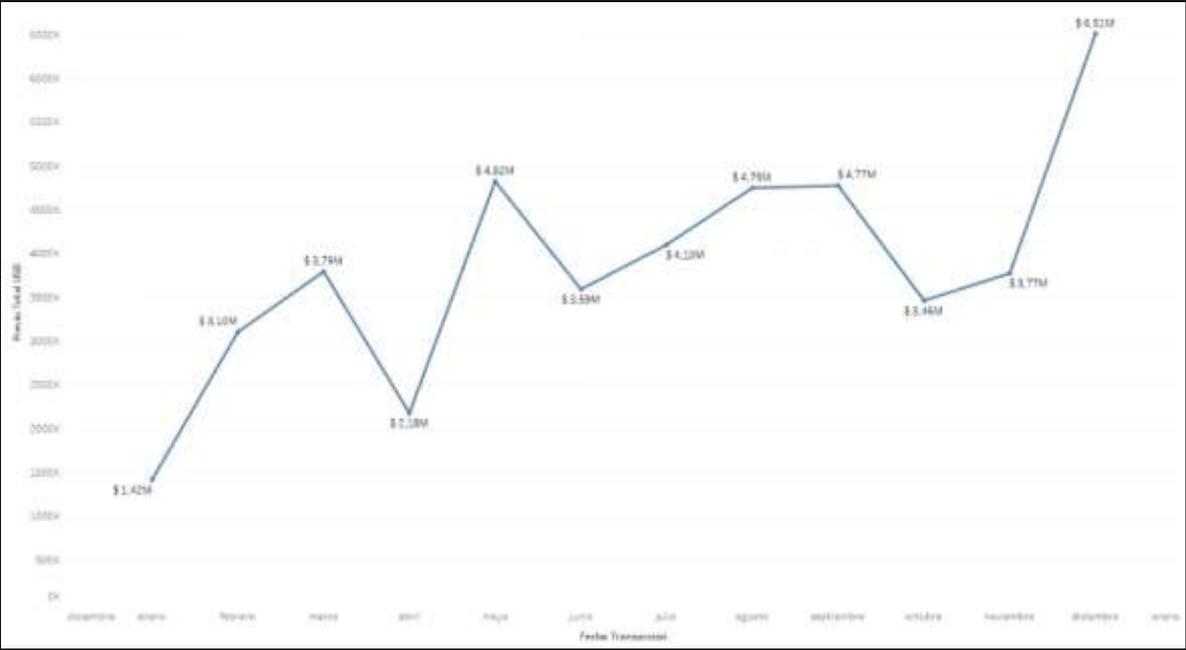


Figura 3. Tendencia del costo mensual de los medicamentos durante el año del estudio (M: millones de dólares americanos)

El costo promedio por fórmula médica tuvo también una tendencia hacia el aumento, desde \$19,8 a \$44,3 USD, con disminución en los meses de abril y diciembre (hallazgos también atípicos posiblemente por contextos administrativos de la EPS)

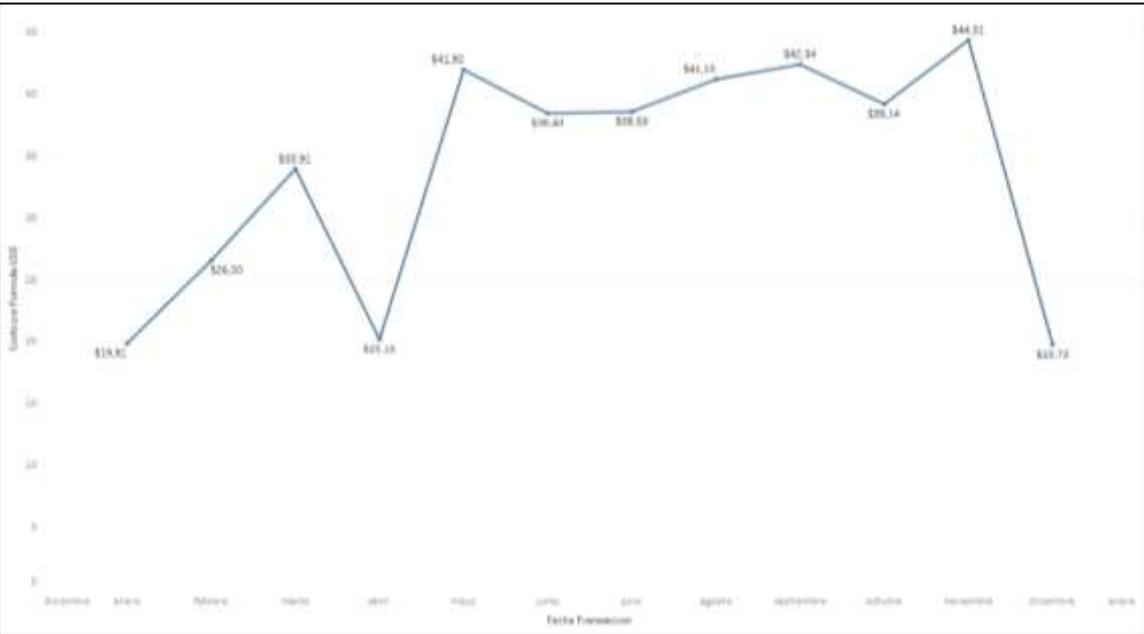


Figura 4. Tendencia del costo promedio por fórmula mensualmente.

El costo distribuido geográficamente por departamentos en Colombia se describe a continuación en la tabla 28. Bogotá sin que sea un departamento, pero si el distrito capital del país, donde se ubica el 23,5% de la población de la EPS (58.287), es la que representa el 24,2% del costo de los medicamentos prescritos a los pacientes con polifarmacia, con un valor total en el año de \$11,2 millones USD, seguido del departamento de Antioquia (donde se encuentra Medellín la segunda ciudad más poblada del país) con 28.440 pacientes (11,5%), con \$6, 3 millones USD. En 10 departamentos se concentra el 75% del costo total de la EPS (\$34,7 millones USD).

Tabla 28. Distribución del costo de medicamentos por departamento del país

Departamento	# Pacientes	Costo total (USD)	Costo paciente (USD)
Bogotá	58.287	\$ 11,19M	\$192
Antioquia	28.440	\$ 6,27M	\$221
Valle del Cauca	18.751	\$ 3,34M	\$178
Risaralda	16.478	\$ 2,97M	\$180
Tolima	12.299	\$ 1,66M	\$135
Boyacá	11.686	\$ 2,42M	\$207
Norte de Santander	11.326	\$ 1,63M	\$144
Meta	11.090	\$ 1,57M	\$142
Huila	11.035	\$ 2,16M	\$196
Nariño	9.715	\$ 1,47M	\$152
Top 10	182.089	\$ 34,69M	\$191
Otros departamentos	78.836	\$ 11,54M	\$146
Total	248.341	\$ 46,24M	\$186

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

En la tabla 29, se muestran los costos promedio por paciente por departamento. El departamento de Cesar presentó el mayor costo en este ítem, con un valor de \$262 USD por paciente, con un total de 2.586 pacientes (1%) en esta zona y un costo total de \$680.000 USD. Bogotá tuvo un promedio más bajo en el costo por paciente de \$192 USD, teniendo la población más grande de afiliados mayores de 65 años (58.287). Otros departamentos como Cauca, Caldas y Boyacá tuvieron un costo por paciente significativamente alto, teniendo una población atendida relativamente baja.

Tabla 29. Costo promedio de medicamentos por paciente según departamento.

Departamento	# Pacientes	Costo total (USD)	Costo paciente (USD)
Cesar	2.586	\$ 0,68M	\$262
Antioquia	28.440	\$ 6,27M	\$221
Cauca	4.182	\$ 0,90M	\$216

Caldas	6.484	\$ 1,37M	\$211
Boyacá	11.686	\$ 2,42M	\$207
Huila	11.035	\$ 2,16M	\$196
Bogotá	58.287	\$ 11,19M	\$192
Risaralda	16.478	\$ 2,97M	\$180
Valle del Cauca	18.751	\$ 3,34M	\$178
La Guajira	774	\$ 0,14M	\$175
Top 10	153.524	\$ 31,44M	\$205
Otros departamentos	107.444	\$ 14,80M	\$138
Total	248.341	\$ 46,24M	\$186

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

A continuación, en la figura 5 se visualiza el panorama general de la distribución de pacientes mayores de 65 años con polifarmacia en la EPS y los costos respectivos por departamento. Antioquia sobresale entre los demás departamentos en cuanto a costo por paciente (\$221 USD), costo total (\$6,27 millones USD) y número de afiliados (28.440). La EPS presta atención a los pacientes del estudio, en casi la totalidad de departamentos del país (30 de 32), excepto Guainía y Vaupés.

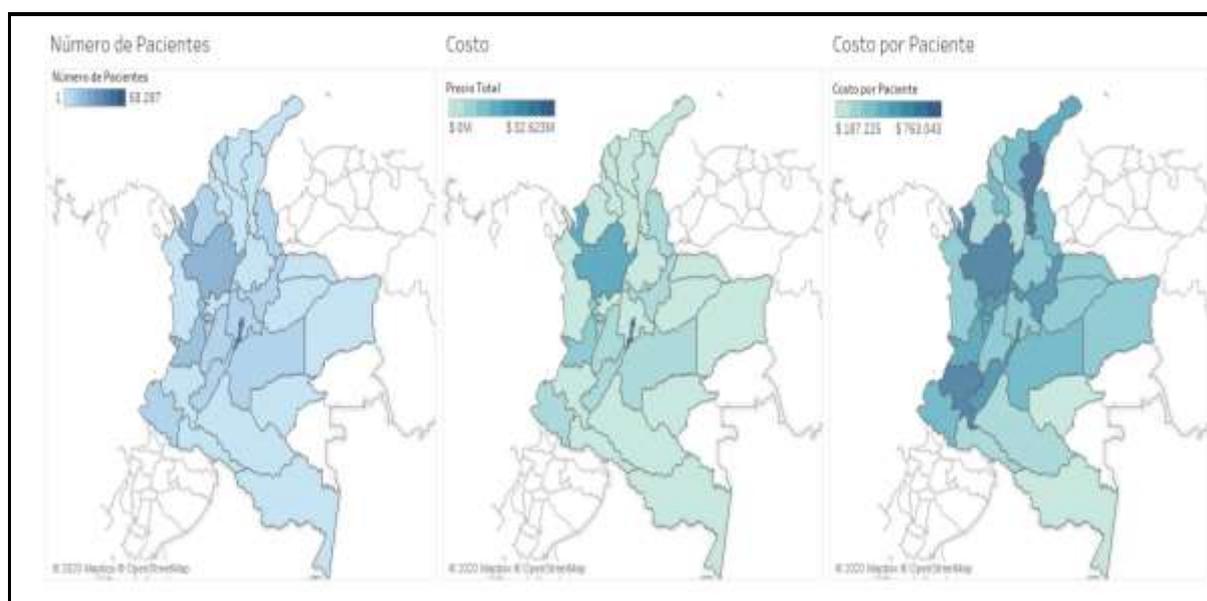


Figura 5. Distribución del número de pacientes, costo total y costo por paciente por departamento.

Respecto a la especialidad que brindó atención a los pacientes en algún momento del año en el cual se llevó a cabo el estudio, el 86,8% fue atendido por medicina general (215.494 pacientes), con el costo promedio por paciente más bajo (\$64 USD). Las especialidades que generaron el costo más alto por paciente fueron reumatología, neurología y urología, con un valor de \$412,

\$218 y \$194 USD, respectivamente. El valor promedio del gasto por paciente en general fue de \$186 USD. En la tabla 30 se observan otros detalles más sobre este contexto.

Tabla 30. Distribución de pacientes y costos según especialidad que brindó la atención.

Especialidad del médico	# Pacientes	Costo total (USD)	Costo paciente (USD)
Medicina general	215.494	\$ 13,76M	\$64
Promoción Y prevención	116.297	\$ 10,18M	\$88
Medicina interna	22.984	\$ 2,48M	\$108
Oftalmología	12.061	\$ 1,95M	\$162
Urología	7.820	\$ 1,52M	\$194
Cardiología	5.400	\$ 0,35M	\$64
Neurología	5.330	\$ 1,16M	\$218
Anestesia	4.181	\$ 0,42M	\$102
Psiquiatría	4.154	\$ 0,29M	\$71
Reumatología	3.572	\$ 1,47M	\$412
Top 10	245.597	\$ 33,59M	\$137
Otras especialidades	28.194	\$ 12,65M	\$449
Total	248.341	\$ 46,24M	\$186

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

4.2. Costos asociados a polifarmacia

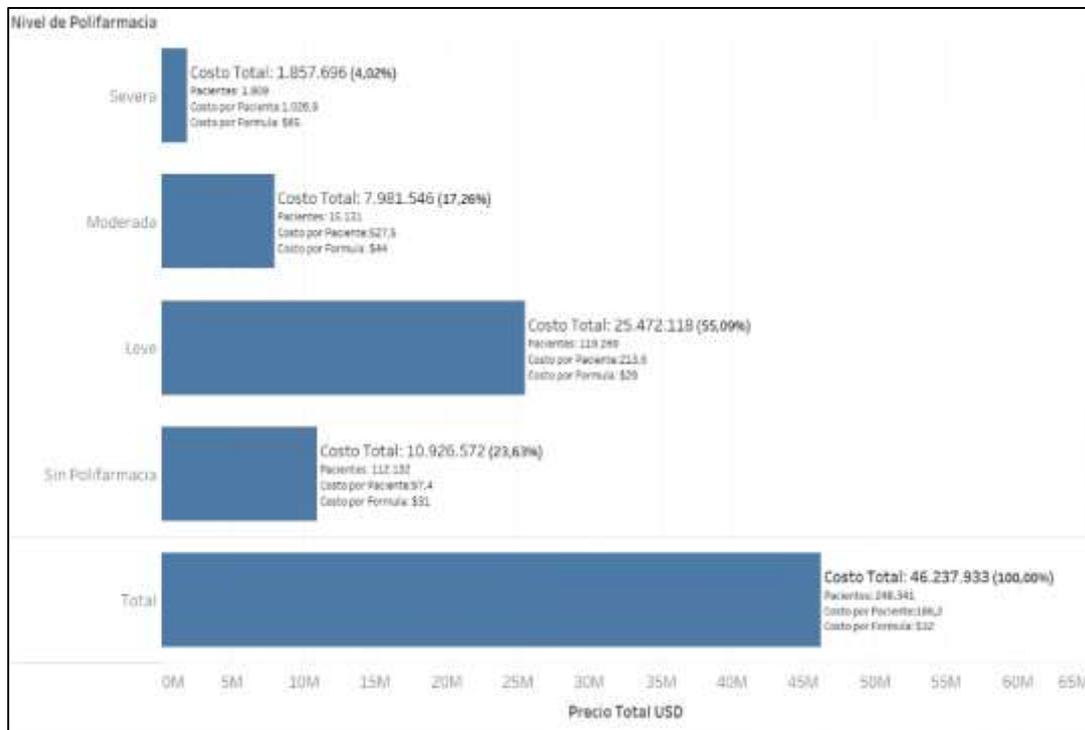


Figura 6. Descripción de los costos relacionados con polifarmacia y su categoría.

El costo total asociado a los pacientes con polifarmacia fue de \$35,3 millones USD, representando el 76,4% del costo total de medicamentos de los pacientes del estudio (\$46,24 millones USD). El promedio de costo por paciente es mayor a medida que aumenta el grado de severidad de polifarmacia; siendo aproximadamente cuatro veces mayor para polifarmacia severa, respecto a la leve.

4.3. Costos asociados al uso de medicamentos potencialmente inapropiados

Según criterios Beers, los MPI durante todo el año generaron un gasto de \$1,95 millones de USD (4,3% del costo total de medicamentos), representado en 647.508 casos que ocurrieron en 123.741 pacientes; y un costo promedio de MPI por paciente de \$15,8 USD. Al aplicar criterios STOPP / START, los MPI durante todo el año generaron un gasto de \$0,12 millones USD (0,26% del costo total de medicamentos), representado en 647.002 casos que ocurrieron en 102.967 pacientes; y un costo promedio por paciente de MPI de \$1,17 USD. Ver tabla 31.

Tabla 31. Costos directos asociados al uso de medicamentos potencialmente inapropiados

Crterios	Prescripción	Costo total (USD)	Costo paciente (USD)
BEERS	Medicamento apropiado	\$ 44,28M	\$179.81
	Medicamento inapropiado	\$ 1,95M	\$15.78
Subtotal		\$ 46,24M	\$186,18
STOPP / START	Medicamento apropiado	\$ 46,11M	\$185,84
	Medicamento inapropiado	\$ 0,12M	\$1,17
Subtotal		\$ 46,24M	\$186,18

USD: Dólares americanos

M: Millones de dólares

En la figura 7 se muestra la participación de costo de los MPI según criterios Beers y STOPP/START, mes a mes. En la gran mayoría de los meses el porcentaje es bastante similar, en un rango aproximado entre 3,3% a 5,1%; con excepción del mes de abril en el cual representó el 9,3% del costo total de medicamentos del mes, lo cual sería aproximadamente el doble respecto al promedio del año (4,5%)

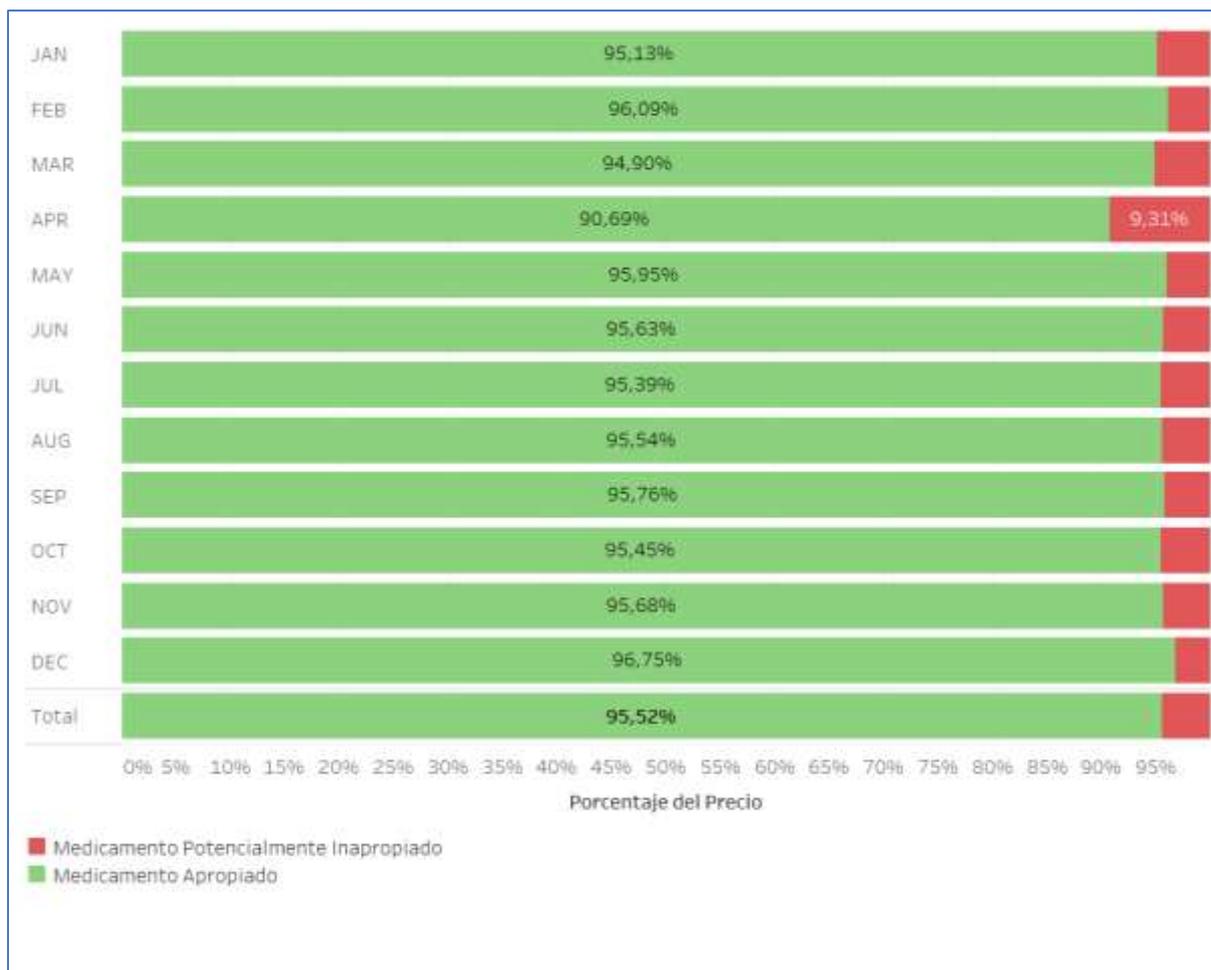


Figura 7. Porcentaje mensual del costo de medicamentos potencialmente inapropiados respecto al costo total de medicamentos.

Se verificó si existía una diferencia estadísticamente significativa en el costo, suponiendo que se eliminaban los costos de los MPI. Para esto fue indispensable verificar los supuestos de normalidad para la variable costo, mediante la prueba de Anderson-Darling para grandes muestras con un nivel de confianza del 95%. En este procedimiento de análisis estadístico, se planteó como hipótesis nula: “*la variable de costo se distribuye normalmente*”, y se obtuvo un p-valor menor a $2.2e-16$, por lo cual se rechazó la hipótesis nula y se procedió a comparar las poblaciones con pruebas no paramétricas.

Con el fin de determinar si existen diferencias en los costos, al descartar los MPI; se realizó una prueba U de diferencia de medianas, entre los costos con MPI (costo mediano: \$39,7 USD) y el costo al excluir dichos medicamentos (costo mediano: \$34,0 USD). Se planteó la hipótesis nula: “*la mediana del costo sin MPI es menor o igual que la mediana del costo total de medicamentos*”. Dicha prueba de hipótesis dio como resultado un p-valor menor al 5% ($<2.2e-$

16), por lo cual se rechazó la hipótesis nula y se concluyó, que la mediana del costo total fue mayor a la mediana del costo excluyendo los MPI.

5. Análisis estadístico de comparaciones

5.1. Análisis de diferencias de medias

Para llevar a cabo este tipo de análisis, fue necesario determinar si cada variable de análisis cumplía o no los supuestos de normalidad, esto con el fin de definir la metodología de análisis de comparación. Para tal fin se utilizó la prueba de Anderson-Darling para grandes muestras, la cual da conclusiones potentes respecto al sistema de hipótesis

$$\begin{cases} H_0: \text{La variable de analisis proviene de una distribución normal} \\ H_a: \text{La variable analisis no proviene de una distribución normal} \end{cases}$$

A partir de dicha prueba, para cada variable se determinó si se debían contrastar las diferencias de cada una de éstas en los seis grupos, mediante pruebas paramétricas o no paramétricas. Después de la verificación de normalidad de las diferentes variables, se concluye que es necesario realizar diferencias de medianas. Efectivamente, la totalidad de los análisis cumplieron supuestos de enfoque paramétrico, por lo cual se decidió comparar medianas.

5.1.1. Comparación entre pacientes con y sin polifarmacia

La tabla 32, resume las pruebas estadísticas realizadas para las diferentes variables objeto de análisis, respecto a los pacientes con o sin polifarmacia. Cada variable pasó por el proceso de verificación de supuestos de normalidad, sin que en ninguna de ellas se pudiera aceptar dicha hipótesis. Debido a esto, todas las pruebas fueron realizadas en un enfoque no paramétrico (prueba de Wilcoxon para dos poblaciones), haciendo contrastes para las medianas de cada población, con un nivel de confianza del 95%.

Tabla 32. Diferencia de medianas de algunas variables entre pacientes con y sin polifarmacia.

Medida	Mediana según polifarmacia	IQR	Hipótesis	p-valor
Número de medicamentos promedio mes	Paciente con polifarmacia	7	El número de medicamentos en pacientes con polifarmacia es menor que el número de medicamentos en pacientes sin polifarmacia	< 0,001
	Paciente sin polifarmacia	3		

Número de alertas	Paciente con polifarmacia	48	149	El número de alertas en pacientes con polifarmacia es menor que el número de alertas en pacientes sin polifarmacia	< 0,001
	Paciente sin polifarmacia	2	10		
Costo total	Paciente con polifarmacia	\$330	\$392	El costo total anual de un paciente con polifarmacia es menor que el costo total en pacientes sin polifarmacia	< 0,001
	Paciente sin polifarmacia	\$36	\$36		
Costo por fórmula	Paciente con polifarmacia	\$107	\$402	El costo por fórmula de los pacientes con polifarmacia es menor que el costo por fórmula en pacientes sin polifarmacia	< 0,001
	Paciente sin polifarmacia	\$9	\$32		
Costo de MPI	Paciente con polifarmacia	\$5	\$4	El costo por medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes con polifarmacia es menor que ese costo en pacientes sin polifarmacia	< 0,001
	Paciente sin polifarmacia	\$3	\$0,4		

IQR: Rango intercuartílico

\$: USD (dólares americanos)

MPI: medicamentos potencialmente inapropiados

Se encontró para cada una de las comparaciones de las variables número de medicamentos, número de alertas, costo total, costo por fórmula y costo de MPI, con las medianas para éstas, con o sin polifarmacia; el valor de P es prácticamente cero, se asume por este motivo que la hipótesis planteada es cierta.

5.1.2. Comparación de algunas variables respecto a cada grupo etario

Se agrupó la edad en quinquenios, según lo descrito en la pirámide poblacional. Se contrastaron las diferencias de cada variable en seis rangos de edad diferentes (grupos etarios).

La tabla 33 resume las pruebas estadísticas realizadas para cada variable respecto a los grupos etarios. Se probó la normalidad para cada variable objeto de análisis, sin que en ninguna de ellas se pudiera aceptar dicha hipótesis. Debido a esto, todas las pruebas fueron realizadas en un enfoque no paramétrico (Prueba de Kruskal-Wallis), haciendo contrastes para las medianas de cada quinquenio con un nivel de confianza del 95%. Posteriormente, se realizaron pruebas post-hoc de diferencias pareadas para verificar que grupos son estadísticamente diferentes, los grupos diferentes son marcados con cada letra diferente.

Tabla 33. Diferencias de medianas de algunas variables respecto a cada grupo etario.

Medida	Quinquenio	Mediana	IQR	Grupos significativos
Número de medicamentos promedio mes	90 años o más	5	5	A
	Entre 85 y 89 años	4	5	A
	Entre 80 y 84 años	4	5	B
	Entre 75 y 79 años	4	4	C
	Entre 70 y 74 años	4	4	D
	Entre 65 y 69 años	4	3	E
Número de alertas promedio mes	Entre 80 y 84 años	52	45	A
	Entre 85 y 89 años	52	46	A
	Entre 75 y 79 años	48	40	B
	90 años o más	48	42	B
	Entre 70 y 74 años	42	35	C
	Entre 65 y 69 años	34	25	D
Costo total promedio mes	Entre 85 y 89 años	\$227	\$116	A
	Entre 80 y 84 años	\$239	\$119	A
	Entre 75 y 79 años	\$223	\$104	B
	90 años o más	\$204	\$97	B
	Entre 70 y 74 años	\$181	\$88	C
	Entre 65 y 69 años	\$161	\$67	D
Costo por fórmula promedio mes	Entre 85 y 89 años	\$167	\$119	A
	Entre 80 y 84 años	\$167	\$122	B
	90 años o más	\$137	\$98	C

	Entre 75 y 79 años	\$149	\$106	D
	Entre 70 y 74 años	\$140	\$90	E
	Entre 65 y 69 años	\$104	\$67	E
	90 años o más	\$4,1	\$1,5	A
	Entre 85 y 89 años	\$4,2	\$1,3	A
	Entre 80 y 84 años	\$4,0	\$1,1	B
Costo de MPI	Entre 75 y 79 años	\$3,7	\$0,96	C
	Entre 70 y 74 años	\$3,4	\$0,82	D
	Entre 65 y 69 años	\$3,3	\$0,68	E

IQR: Rango intercuartílico

Este análisis con base en las categorías asignadas en grupos significativos se entiende que los grupos con la misma letra son estadísticamente iguales, y letras diferentes son para grupos estadísticamente diferentes. Es así como los grupos etarios marcados con la letra “a”, son muy similares entre sí, y muy diferentes a los que tienen otras letras. Por jerarquización, las categorías con letras diferentes indican agrupaciones estadísticamente diferentes, es decir el grupo A tiene una mediana estadísticamente superior a la mediana del grupo B y así sucesivamente. El grupo con la letra “A” es significativamente mayor; de esta manera se debe interpretar por ejemplo que en “# de alertas promedio mes”, los grupos etarios de 80-84 y 85-89 años, tuvieron un mayor promedio de alertas clínicas por mes. Interpretaciones similares a ésta anteriormente descrita, se deben realizar para las demás variables.

5.1.3. Comparación de algunas variables respecto al grado de severidad de la polifarmacia.

En la tabla 34 se presentan las pruebas estadísticas realizadas para cada variable, respecto al nivel de severidad de la polifarmacia de cada paciente. Las variables de análisis fueron probadas para normalidad, sin que en ninguna de ellas se pudiera aceptar dicha hipótesis. Por lo tanto, todas las pruebas fueron realizadas en un enfoque no paramétrico (Prueba de Kruskal-Wallis), haciendo contrastes para las medianas de cada quinquenio con un nivel de confianza del 95%.

Posteriormente, se realizaron pruebas post-hoc de diferencias pareadas para verificar que grupos son estadísticamente diferentes, los grupos diferentes son marcados con una letra diferente.

Tabla 34. Diferencias de medianas de algunas variables respecto al grado de severidad de la polifarmacia

Medida	Polifarmacia	Mediana	IQR	Grupos significativos
Número de medicamentos promedio mes	Severa	16	2	A
	Moderada	11	2	B
	Leve	6	2	C
	Sin polifarmacia	2	2	D
Número de alertas promedio mes	Severa	223	330	A
	Moderada	188	255	A
	Leve	82	101	B
	Sin polifarmacia	10	5	C
Costo total promedio mes	Severa	\$3.607	\$2.454	A
	Moderada	\$1.360	\$1.037	B
	Leve	\$328	\$211	C
	Sin polifarmacia	\$56	\$23	D
Costo por fórmula promedio mes	Severa	\$3.502	\$2.527	A
	Moderada	\$1.245	\$1.070	B
	Leve	\$268	\$217	C
	Sin polifarmacia	\$44	\$23	D
Costo de MPI	Severa	\$9,5	\$10,1	A
	Moderada	\$6,5	\$6,3	B
	Leve	\$3,9	\$2,0	C
	Sin polifarmacia	\$2,9	\$0,3	D

IQR: Rango intercuartílico

MPI: medicamentos potencialmente inapropiados.

Este análisis con base en las categorías asignadas en grupos significativos se entiende que los grupos con la misma letra son estadísticamente iguales, y letras diferentes son para grupos estadísticamente diferentes. Es así como los grados de polifarmacia con la letra “A”, son muy similares entre sí, y muy diferentes a los que tienen otras letras. Por jerarquización, el grupo con la letra “A” es significativamente mayor; de esta manera se debe interpretar por ejemplo que en “# de alertas promedio mes”, para polifarmacia severa y moderada, tuvieron un mayor promedio de alertas clínicas por mes. Las demás variables todas tienen letras diferentes en los diferentes grados de polifarmacia, lo cual significa que entre estas son muy diferentes.

5.2. Análisis de diferencias de proporciones

5.2.1. Comparación entre género vs polifarmacia

Tabla 35. Diferencias de proporciones entre género vs polifarmacia

		Grado	Femenino	Masculino
Polifarmacia		Leve	59,63%	40,37%
		Moderada	67,25%	32,75%
		Severa	71,94%	28,06%
		Sin Polifarmacia	50,88%	49,12%
		Grado	Femenino	Masculino
Polifarmacia		Leve	A	
		Moderada	A	
		Severa	A	
		Sin Polifarmacia		B

Los niveles de variables con proporción estadísticamente mayor son marcados con cada letra diferente. Después de realizar la prueba de proporciones entre cada par de variables, con un nivel de confianza del 95%; se pudo concluir, que los grados de polifarmacia leve, moderada y severa, tenían una proporción significativamente mayor para mujeres, respecto a los hombres; mientras que los pacientes sin polifarmacia estaban en proporción significativamente mayor en hombres que en mujeres.

5.2.2. Comparación entre especialidad del médico vs polifarmacia

La variable especialidad del médico fue recategorizada, agrupando en la categoría “Otros” a un total de 35 especialidades que solo acumulaban el 3% de las transacciones atendidas y el 7% del costo total.

Tabla 36. Diferencias de proporciones entre especialidad del médico vs polifarmacia

		Especialidad del médico			
		Grado	Medicina general	Promoción y prevención	Otros
Polifarmacia		Leve	53,4%	33,7%	12,9%
		Moderada	51,7%	32,8%	15,5%
		Severa	54,2%	28,4%	17,4%

	Sin polifarmacia	62,0%	21,1%	16,9%
Polifarmacia	Leve	A	A	B
	Moderada	A	B	B
	Severa	A	B	B
	Sin polifarmacia	A	B	B

Se encontró que medicina general está asociada a todos los grados de polifarmacia; promoción y prevención también, aunque en porcentajes menores respecto a medicina general. La categoría de “Otros” de especialidad del médico, está asociada a todos los grados de polifarmacia y representa el porcentaje más bajo

5.2.3. Comparación entre especialidad del médico vs alerta clínica

Tabla 37. Diferencias de proporciones entre especialidad del médico vs alerta clínica

		Especialidad del médico		
		Medicina general	Promoción y prevención	Otros
Alerta clínica	Tipo de alerta			
	Dosis máxima	63%	20%	17%
	Fármaco-edad	64%	26%	9%
	Fármaco-enfermedad	52%	42%	6%
	Interacción farmacológica	51%	40%	10%
	Terapia duplicada	52%	35%	13%
Alerta clínica	Dosis máxima	A	B	B
	Fármaco-edad	A	B	B
	Fármaco-enfermedad	A	A	B
	Interacción farmacológica	A	A	B
	Terapia duplicada	A	A	B

Se puede concluir, que las alertas de dosis máxima y fármaco-edad son mayormente generadas en medicina general y promoción y prevención, mientras que las demás alertas se generan en proporciones similares en las dos especialidades. La categoría de “Otros” pueden generar cualquiera de los 5 tipos de alertas.

5.2.4. Comparación entre diagnóstico vs especialidad del médico

La tabla de diagnósticos es extensa, por lo cual se identificó que no existen proporciones significativas en ninguno de los casos.

5.2.5. Comparación entre especialidad del médico vs medicamento según el Sistema General de Seguridad Social en Salud

Tabla 38. Diferencias de proporciones entre especialidad del médico vs medicamento según Sistema General de Seguridad Social en Salud

Tipo		Especialidad del médico		
		Medicina general	Promoción y prevención	Otros
Medicamento	No POS	35%	20%	45%
	POS	59%	32%	9%
	POS condicionado	50%	30%	19%
Medicamento	No POS	B	B	A
	POS	A	B	C
	POS condicionado	A	B	C

POS: Plan Obligatorio de Salud

POS Condicionado: Incluido en el Plan Obligatorio de Salud pero condicionado a diagnóstico(s)

No POS: No incluido en el Plan Obligatorio de Salud

Se encontró que los medicamentos No POS son en proporción, mayormente prescritos en otras especialidades, mientras que POS y POS condicionado están principalmente prescritos en medicina general y promoción y prevención.

5.3. Análisis de efecto

En esta sección, se llevaron a cabo regresiones multinomiales, con el fin de estimar los Odds Ratio (OR) según una categoría de referencia. Para cada OR se estimó el intervalo de confianza del 95%.

En las figuras 8, 9 y 10 en las cuales se presenta el análisis con OR, el recuadro gris indica el intervalo de confianza, mientras que el punto azul indica el valor de la estimación puntual del OR. Adicionalmente, la línea punteada indica el valor de referencia (OR=1).

5.3.1. Grupo etario vs polifarmacia

Tabla 39. Análisis de efecto entre polifarmacia y grupo etario.

Polifarmacia	Edad	OR	Límite inferior	Límite superior
Leve	Entre 65 y 69 años	0,5691	0,5573	0,5812
	Entre 70 y 74 años	0,7327	0,7171	0,7486
	Entre 75 y 79 años	0,8492	0,8304	0,8684
	Entre 80 y 84 años	0,9785	0,9553	1,0023
	Entre 85 y 89 años	1,0000	1,0000	1,0000
	90 años o más	0,9360	0,9033	0,9698
Moderada	Entre 65 y 69 años	0,3166	0,3080	0,3255
	Entre 70 y 74 años	0,4963	0,4827	0,5103
	Entre 75 y 79 años	0,6628	0,6442	0,6821
	Entre 80 y 84 años	0,9018	0,8750	0,9295
	Entre 85 y 89 años	1,0000	1,0000	1,0000
	90 años o más	0,9549	0,9134	0,9984
Severa	Entre 65 y 69 años	0,2705	0,2562	0,2857
	Entre 70 y 74 años	0,4453	0,4220	0,4698
	Entre 75 y 79 años	0,5626	0,5324	0,5945
	Entre 80 y 84 años	0,8750	0,8270	0,9258
	Entre 85 y 89 años	1,0000	1,0000	1,0000
	90 años o más	1,0088	0,9301	1,0941

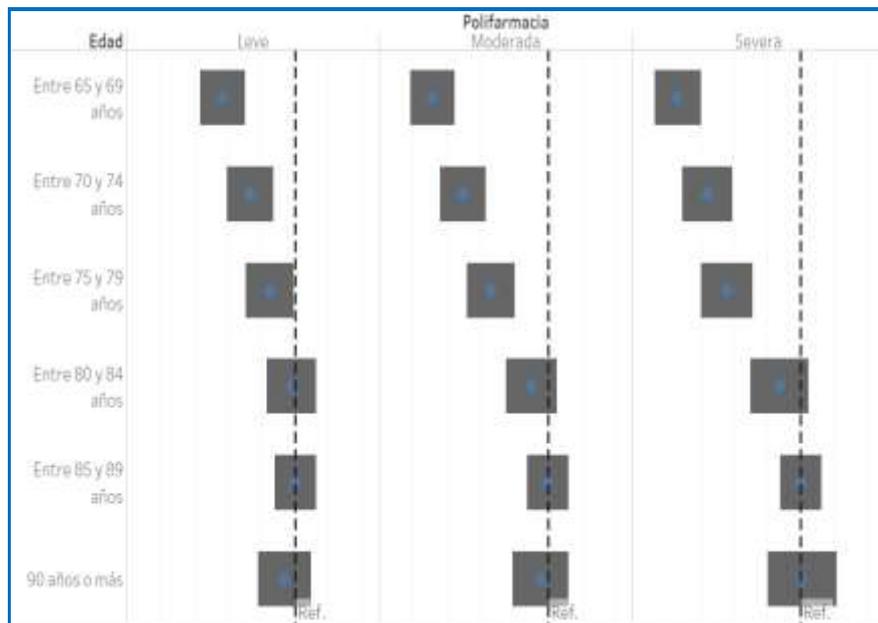


Figura 8. Análisis de efecto entre polifarmacia y grupo etario

En la figura 8, se puede establecer el siguiente análisis: en el grupo de los adultos mayores de 65 años, ser menor de 80 años significa tener un menor riesgo de asociación con cualquier tipo de polifarmacia, pero principalmente para la severa y moderada; y entre menor sea la edad, hay menor posibilidad de tener polifarmacia. En los mayores de 80 años, no se pudo establecer una

asociación probable entre esos quinquenios y el grado de polifarmacia, porque todos los intervalos de confianza del OR cruzaron el valor de referencia o punto de corte (OR=1).

5.3.2. Polifarmacia vs especialidad del médico

Tabla 40. Análisis de efecto entre polifarmacia y especialidad del médico

Polifarmacia	Especialidad del médico	OR	Límite inferior	Límite superior
Leve	Medicina general	0,5360	0,4360	0,6360
	Promoción y prevención	1,1330	0,9190	1,3460
	Otros	0,4690	0,4130	0,5250
Moderada	Medicina general	0,9550	0,8370	1,0720
	Promoción y prevención	0,9170	0,7940	1,0390
	Otros	0,5170	0,4140	0,6190
Severa	Medicina general	0,6090	0,5100	0,7080
	Promoción y prevención	1,2710	1,0940	1,4470
	Otros	0,7450	0,6660	0,8250

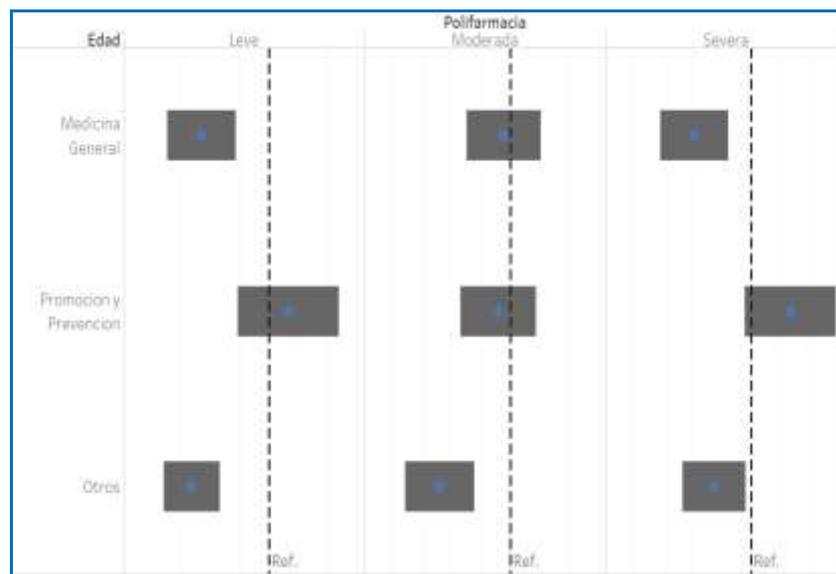


Figura 9. Análisis de efecto entre polifarmacia y especialidad del médico

El análisis de la figura 9, es el siguiente: en el grupo de los adultos mayores de 65 años, la atención por medicina general no estuvo asociada a la generación de polifarmacia de grado leve y severo. La prescripción por el grupo de “Otras especialidades diferentes a medicina general y promoción y prevención”, probablemente no se asocia a la generación de ningún grado de polifarmacia, ya que todos los intervalos de confianza del OR están por debajo del punto de corte (OR=1) y no cercanos a este valor.

5.3.3. Polifarmacia vs género

Tabla 41. Análisis de efecto entre polifarmacia y género

Polifarmacia	Género	OR	Límite inferior	Límite superior
Leve	Femenino	1,4210	1,1880	1,6540
	Masculino	0,8360	0,7360	0,9360
Moderada	Femenino	1,8230	1,4690	2,1770
	Masculino	0,9120	0,8130	1,0110
Severa	Femenino	2,0740	1,8090	2,3390
	Masculino	0,8960	0,7880	1,0050

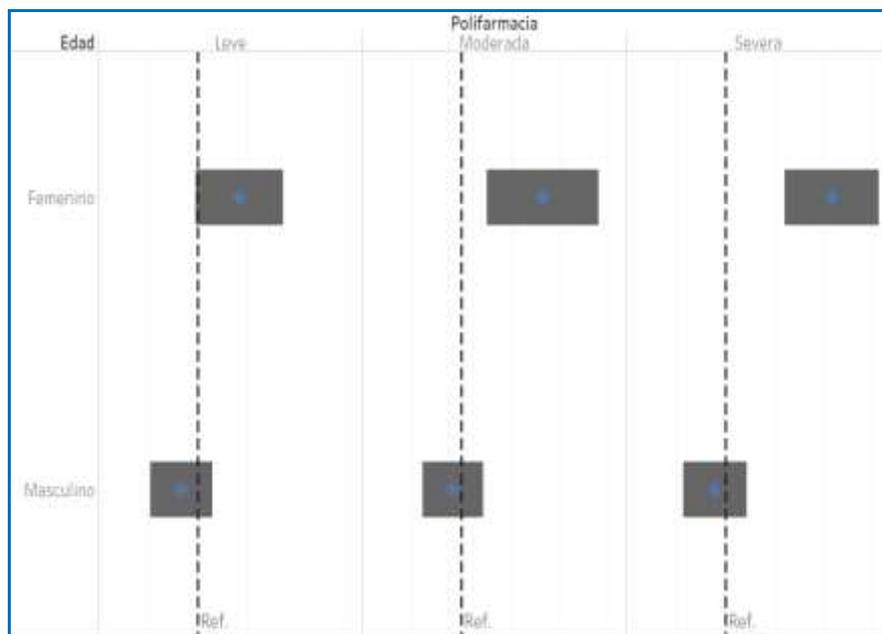


Figura 10. Análisis de efecto entre polifarmacia y género

Se observa en la figura 10, que las mujeres tienen una mayor asociación para que en su prescripción, haya polifarmacia de diferente grado, tanto para leve, moderada y severa.

Respecto a los hombres, no se pudo establecer ninguna asociación probable con polifarmacia, ya que todos los intervalos de confianza del OR cruzaron el punto de corte (OR=1).

5.3.4. Número de medicamentos potencialmente inapropiados vs edad

Se estimó un modelo de regresión, donde la variable independiente es el número de MPI a partir de los valores de la edad, cuyos resultados se pueden observar en la figura 11.

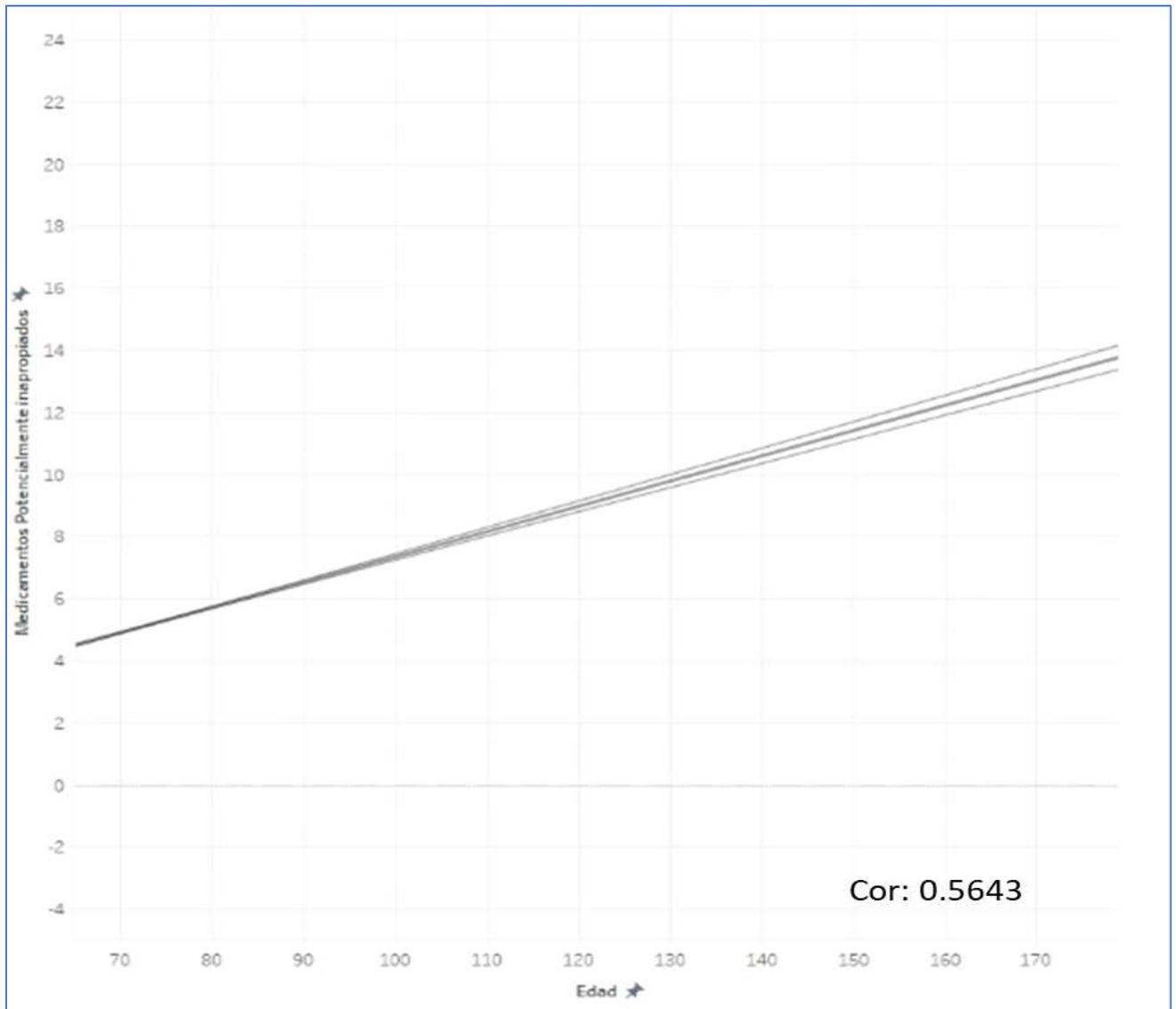
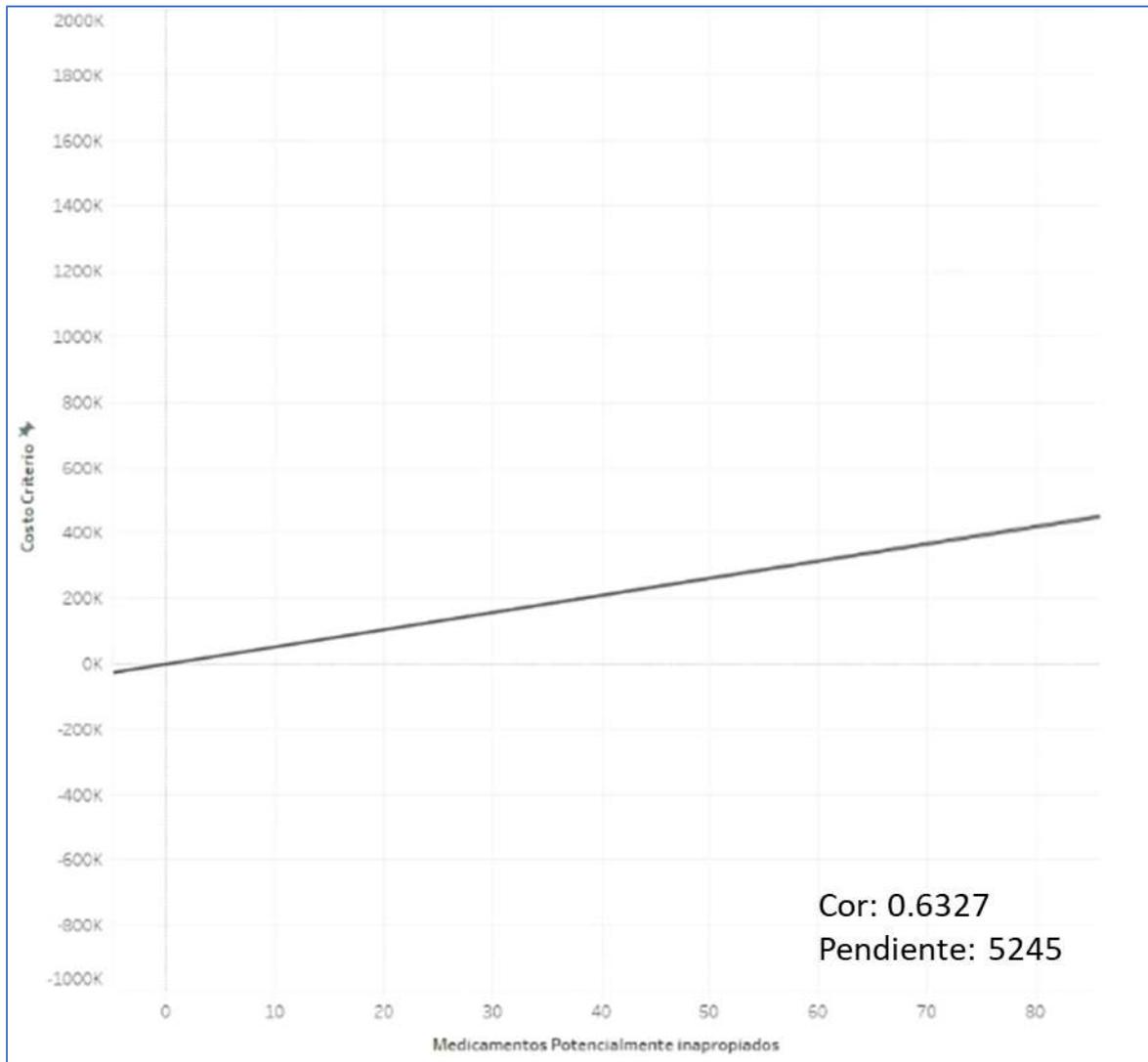


Figura 11. Análisis de regresión entre medicamentos potencialmente inapropiados y edad

A partir de la estimación de la pendiente (0,56), se puede estimar que, por cada año adicional en la edad del paciente, el número promedio de MPI crece en 0,56 unidades.

5.3.5. Número de medicamentos potencialmente inapropiados vs costo total de estos

Se estimó la relación entre las dos variables a partir de un modelo de regresión lineal entre dos variables numéricas, el resultado se muestra a continuación en la figura 12.



K: miles de dólares americanos

Figura 12. Análisis de regresión entre número de medicamentos potencialmente inapropiados y costo total de estos.

A partir de la pendiente, se puede estimar que, por cada MPI adicional, el costo total de la prescripción aumenta en promedio \$1,8 USD.

5.3.6. Polifarmacia vs costo total de la fórmula

Se estimó un modelo lineal, donde la variable dependiente es el grado de polifarmacia y la variable independiente es el costo de la fórmula. Ver figura 13

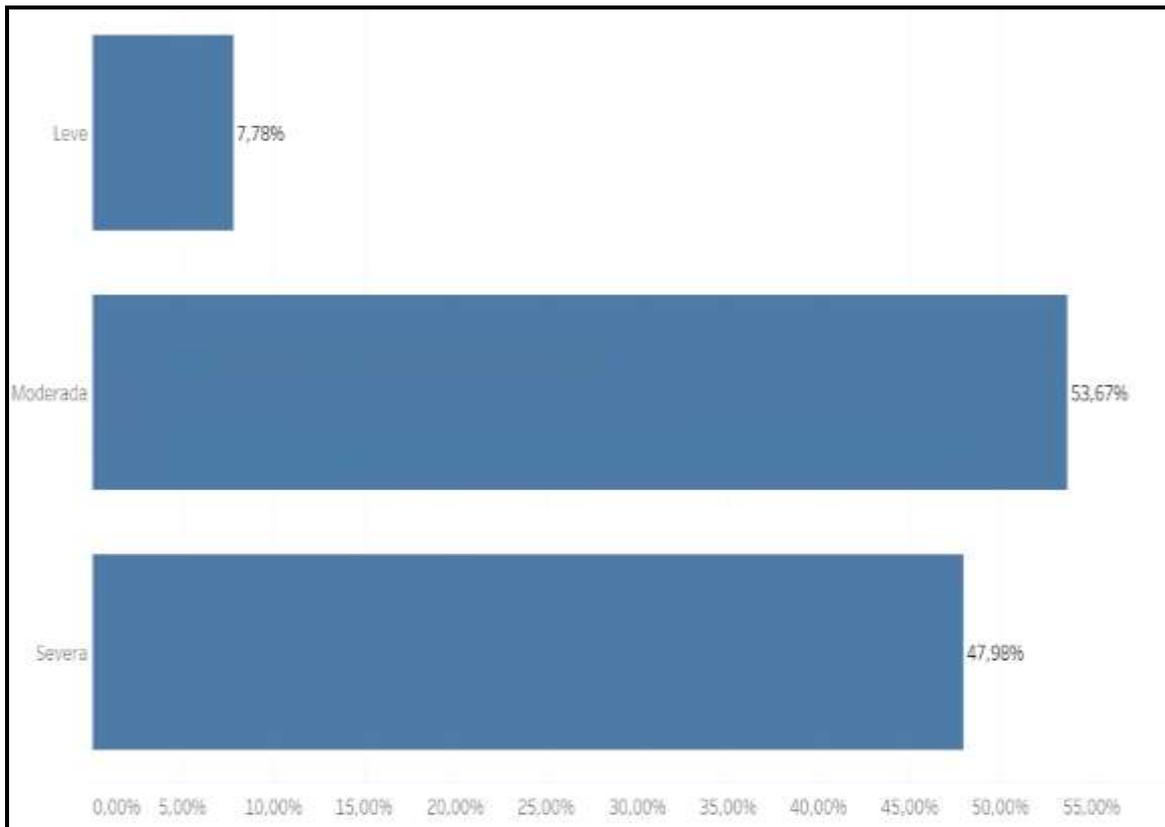


Figura 13. Modelo lineal entre grado de polifarmacia y costo total de la fórmula médica.

Se evidenció en el análisis, el aumento en costo por fórmula por ascender a un grado de polifarmacia superior; es decir el costo por fórmula en pacientes con polifarmacia leve, es un 7.78% superior a pacientes sin polifarmacia, los pacientes con polifarmacia moderada tienen un costo por fórmula un 54% más, respecto a pacientes con polifarmacia leve; y pacientes con polifarmacia severa tienen un costo 48% mayor a pacientes con polifarmacia moderada.

5.3.7. Número de alertas clínicas vs polifarmacia

En la figura 14 se puede observar la asociación entre la presentación de alertas clínicas y el costo de los diferentes grados de polifarmacia.

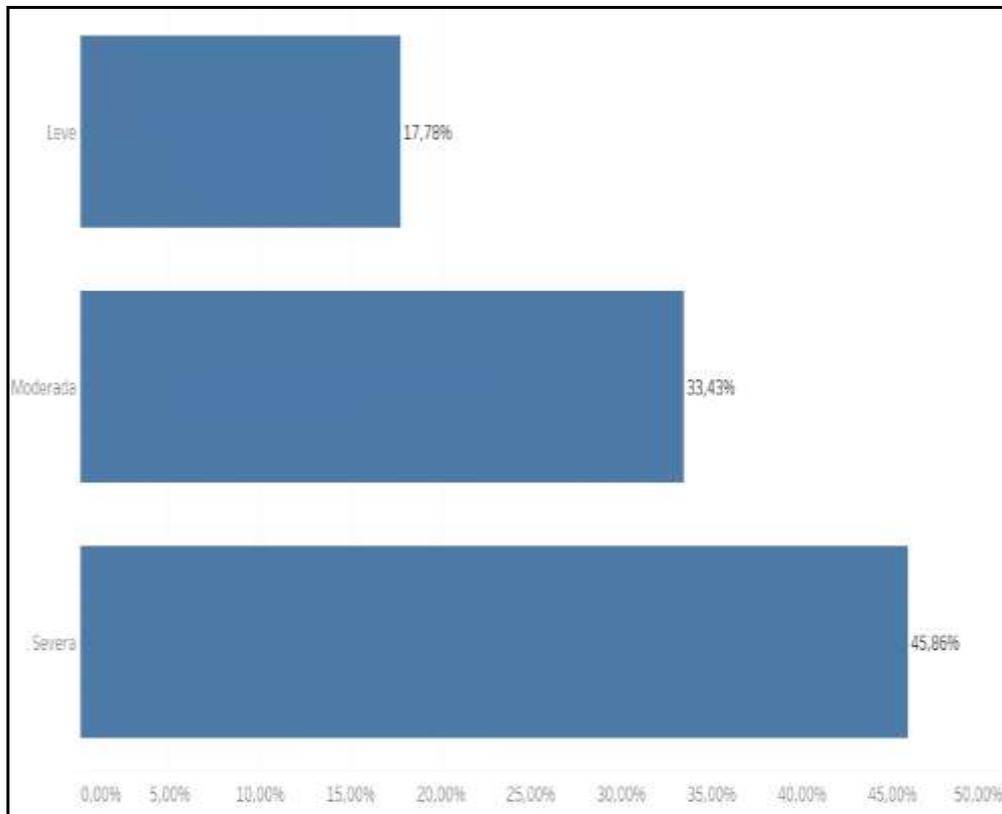


Figura 14. Modelo lineal entre número de alertas clínicas y polifarmacia

Los resultados muestran aumento en el número de alertas clínicas por ascender a un grado de polifarmacia superior; es decir, el número de alertas clínicas en pacientes con polifarmacia leve es un 17.78% superior a pacientes sin polifarmacia, los pacientes con polifarmacia moderada tienen un número de alertas clínicas 33% superior a pacientes con polifarmacia leve; y pacientes con polifarmacia severa, presentan un número de alertas clínicas 46% mayor a pacientes con polifarmacia moderada

5.3.8. Número de alertas clínicas vs número de medicamentos potencialmente inapropiados

Se calculó a partir de un modelo de regresión lineal entre dos variables numéricas, la relación entre el número de alertas clínicas registradas y el número de MPI prescritos; el resultado se muestra a continuación en la figura 15.

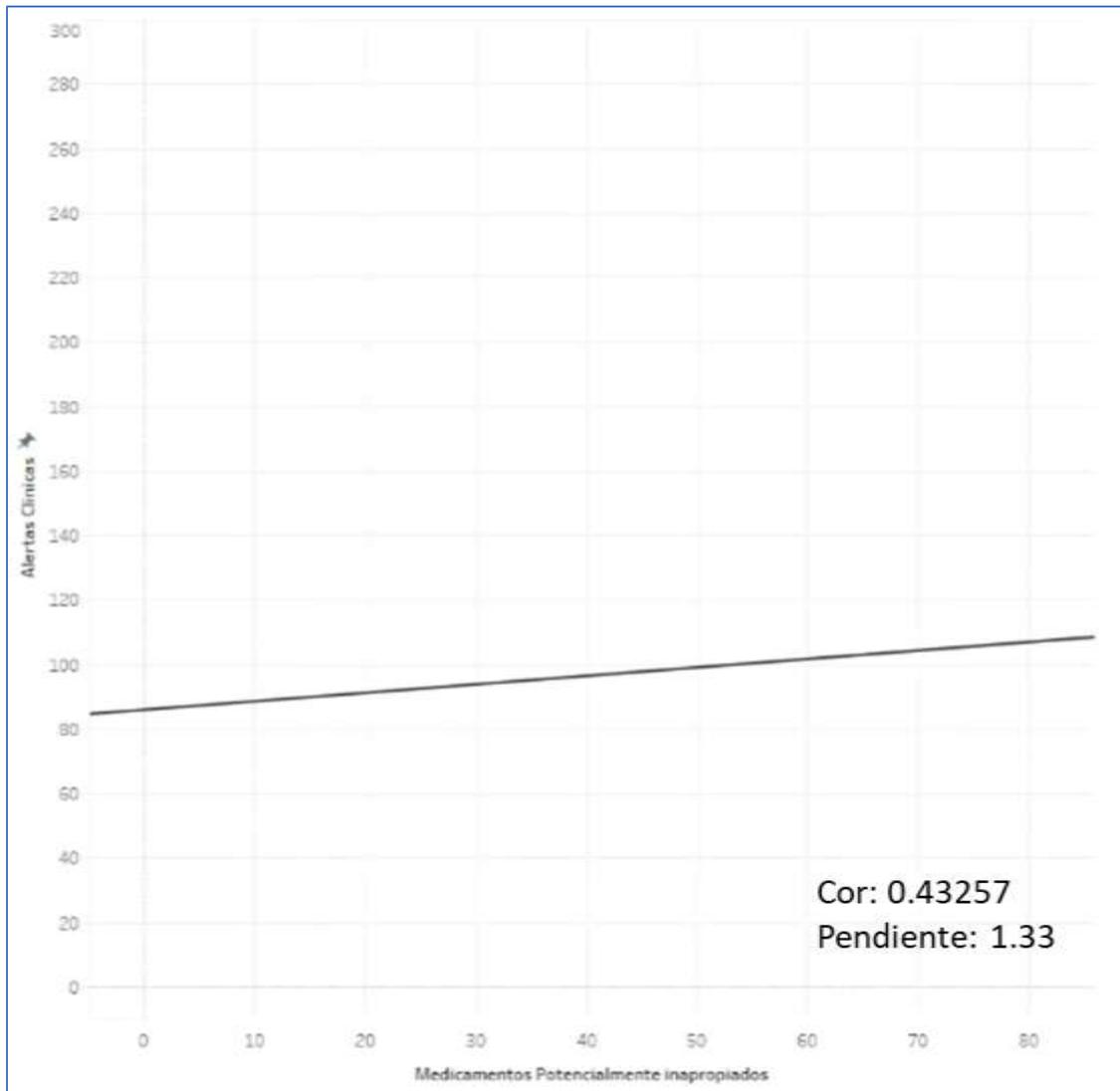


Figura 15. Modelo de regresión lineal entre número de alertas clínicas y número de medicamentos potencialmente inapropiados.

Con base en la pendiente de la gráfica, se puede concluir que, por cada MPI adicional, se aumenta en promedio 1,33 el número de alertas clínicas.

H. DISCUSIÓN

Este estudio logró caracterizar los patrones de prescripción de medicamentos en pacientes mayores de 65 años con polifarmacia en una EPS en Colombia; y describió las alertas clínicas registradas, tales como: interacciones farmacológicas, dosis máxima, duplicidad terapéutica, alertas fármaco-edad (medicamento contraindicado o que debe evitarse en el adulto mayor de 65 años) y alertas fármaco-enfermedad (medicamento contraindicado o que debe evitarse por una determinada morbilidad). También se describieron los MPI prescritos a la población de estudio, según criterios Beers y STOPP/START; así como la descripción de costos directos asociados a la polifarmacia y a los MPI en los mayores de 65 años.

Estos hallazgos son de gran relevancia y utilidad para actores del sistema de salud colombiano como EPS e instituciones prestadoras de servicios de salud; para generar con base en este tipo de estudio farmacoepidemiológico (estudio de utilización de medicamentos), intervenciones enfocadas al uso racional y adecuado de medicamentos desde el contexto de seguridad y costo-efectividad de las terapias farmacológicas en los mayores de 65 años; quienes serán también beneficiados, ante la posibilidad de prevención de RAM potenciales, mediante la implementación de alertas clínicas en línea no solamente en la prescripción, sino en otros escenarios de la cadena de uso de medicamentos como las transcripciones (autorizaciones de medicamentos), e incluso en la dispensación.

La población mundial está envejeciendo, el número de personas adultas mayores está en uno de sus puntos más altos y es motivo de preocupación (*Machado Alba et al., 2018*). En esta población, se han observado resultados en salud negativos, incluidos problemas relacionados con medicamentos, alteración en la función física y cognitiva, hospitalización y mortalidad (*Wastesson et al., 2018*). En el presente estudio el 6,3% de la población de la EPS en Colombia, correspondía a los mayores de 65 años; ocupando Bogotá el primer lugar (de esperarse por ser la capital del país con la mayor población), seguido de Antioquia y Valle del Cauca (teniendo como capitales a la segunda y tercera ciudad del país con mayor densidad de población, respectivamente).

Los problemas de seguridad de los medicamentos son muy frecuentes y están asociados con la polifarmacia (*Payne, 2016*). La prescripción idónea en el adulto mayor debe estimar los aspectos propios del envejecimiento, las patologías a tratar, las comorbilidades y las

características individuales de cada paciente. Todos estos factores modifican los riesgos asociados con la polifarmacia, a mayor presencia de patologías a tratar, mayor será el número de fármacos ordenados, generando mayor riesgo de interacciones farmacológicas y de costos atribuibles a los fármacos prescritos (*Rodríguez Duque et al., 2007*). En este estudio se encontró que las patologías crónicas más prevalentes fueron hipertensión arterial esencial (22,44%), hipotiroidismo (5,01%) y diabetes mellitus tipo 2 (4,91%), las cuales se asocian a una elevada necesidad de recibir tratamiento, que puede ir acompañada con una alta frecuencia de uso de MPI, generación de polifarmacia, mayores costos en la prescripción; y muy seguramente en la atención de los eventos adversos ocasionados por los medicamentos. Un estudio realizado en Chile, reportó que las enfermedades crónicas como hipertensión arterial (OR: 8.039), diabetes mellitus tipo 2 (OR: 2.930) y las enfermedades respiratorias (OR: 2.930) son un factor de riesgo importante para el desarrollo de polifarmacia (37,6%); la cual demostró mayor prevalencia de sufrir fragilidad conforme se adicionan más medicamentos (*Arauna et al., 2020*).

La polifarmacia se asocia a efectos negativos en los pacientes, y está presente en aproximadamente el 58% de los pacientes mayores de 65 años (*Gaviria Mendoza et al., 2017*). Un estudio en la ciudad de Medellín mostró una prevalencia de polifarmacia en una población adulta mayor institucionalizada, del 53,8% (*Fulton & Allen., 2005*); lo cual se asemeja a los hallazgos en nuestro estudio, donde el 54,9% de la población presentó polifarmacia, principalmente leve. Otras cifras a nivel mundial, respecto a formulación sin indicación o indicación subóptima, muestran porcentajes hasta en el 60% de las prescripciones (*Do & Schnittker, 2020; Holguín Hernández, 2010*), demostrando como la polifarmacia es una problemática muy importante en la salud pública a nivel mundial, y no solo a nivel nacional, desde el contexto de riesgos al paciente y costos de la salud.

La falta de coordinación en el sistema de salud puede generar polifarmacia, adicional a esto, los adultos mayores con prescripción de más de cinco medicamentos, presentan un mayor riesgo para su salud (*Arellano et al., 2016; Ascar y Hespe, 2015; Dauphinot et al., 2017; Hanlon et al., 2002; Romskaug et al., 1017; Yang F, 2018*). En el presente estudio, los pacientes que formaron parte del mismo, tampoco escaparon del fenómeno de atención desintegrada en salud; esta se evidencia en el sistema de salud colombiano, presentándose a menudo falta de coordinación en la red de atención, con pacientes policonsultantes con diferentes especialidades, y con ausencia de un médico que integre el manejo del paciente y su terapia

farmacológica; siendo muy probablemente esta la causa de polifarmacia en 54,9% de los pacientes (*Castro-Rodríguez et al., 2018*).

Se ha reportado que las prescripciones inadecuadas se incrementan en pacientes mayores de 80 años, especialmente de sexo femenino (*Orueta Sánchez et al., 2008*). En este estudio se encontró que las mujeres probablemente tienen una mayor asociación para que en su prescripción, haya polifarmacia de diferente grado, principalmente moderada (OR:1.82) y severa (OR: 2.07); este hallazgo es debido a que las mujeres en todos los grupos etarios asisten más frecuentemente a consulta médica, recibiendo prescripción de medicamentos muy frecuentemente con la intención de controlar los síntomas referidos en esta; llevando así al riesgo incrementado en la generación de polifarmacia frente a los hombres (*Rodríguez Duque et al., 2012*). Asociado a esto, cabe destacar que las mujeres adultas mayores tienen también un riesgo superior de desarrollar eventos adversos relacionados con los medicamentos (*Machado Alba et al., 2008*).

Los factores relacionados con polifarmacia no se han estudiado con total profundidad, por lo que la causalidad no ha sido identificada en toda su dimensión. Sin embargo, se ha establecido que ser tratado por siete o más médicos aumenta la probabilidad de recibir más de 20 medicamentos (polifarmacia severa) (*Castro Rodríguez et al., 2018*). Otros factores como la dinámica de los sistemas de salud, los relacionados con el paciente, con el médico y la relación entre estos también se han descrito en la literatura (*Gallagher P. et al., 2008; Hanlon et al., 2002*). En nuestro estudio esta situación fue similar, ya que el abordaje de los contextos de polifarmacia se hizo básicamente con la información contenida en la plataforma transaccional de registro de prescripción y autorización de medicamentos.

Entre los fármacos de mayor uso en las poblaciones de adultos mayores, se encuentran los necesarios para condiciones cardiovasculares (55%); del sistema nervioso central (14%); los analgésicos y antiinflamatorios (10%); las vitaminas, laxantes, antibióticos, suplementos dietarios entre otros (21%) (*Rodríguez Duque et al., 2007*). Los medicamentos cardiovasculares fueron también los más utilizados en los pacientes de este estudio, considerando que este grupo de patologías fueron las más prevalentes. Los grupos farmacológicos más prescritos fueron los que actúan en el sistema renina angiotensina aldosterona (12,51%), con un costo total de \$ 3,25 millones de USD y otros como analgésicos (10,69%) y agentes modificadores de los lípidos (10,13%).

Pese a que son medicamentos de uso cotidiano, es importante considerar el beneficio/riesgo que pueden ocasionar estos en el contexto de polifarmacia, con el fin de mitigar posibles interacciones farmacológicas o reacciones adversas; en este estudio, acetaminofén fue el medicamento más frecuentemente prescrito, en el 10,76%, seguido de losartán con un 9,9%; usos similares a los encontrados en poblaciones de adultos mayores (*Rodríguez Duque et al., 2007*). En la población de mayores de 60 años, la hipertensión arterial alcanza una prevalencia del 60%, ocupando el primer lugar en morbilidad, lo que justifica el amplio uso de medicamentos antihipertensivos; también es de esperar el uso aumentado de analgésicos no opioides para el manejo de procesos osteoarticulares, ya que los pacientes mayores son los más afectados (*Rodríguez Duque et al., 2007*).

Como era de esperarse, los medicamentos incluidos en el POS fueron los de mayor prescripción por parte de los médicos tratantes (68,9%), ya que estos engloban el manejo de la mayoría de patologías o condiciones que afectan al paciente mayor, tales como las enfermedades crónicas cotidianas; solo el 16,6% correspondió a medicamentos no POS, posiblemente asociados a patologías que requieren un medicamento especial o nuevas tecnologías, como el cáncer, la artritis, enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos, entre otras (*Prada et al., 2018*). Las formas farmacéuticas más prescritas fueron los sólidos orales con un 46,9%, seguidos de las soluciones inyectables y tópicos dermatológicos (13,8% y 13,5%, respectivamente). La vía oral es la vía más cómoda, segura y económica de administrar medicamentos; sin embargo, se debe tener precaución ya que estos pueden aumentar el riesgo de interacciones farmacológicas con otros medicamentos o incluso con algunos alimentos, disminuyendo su efectividad (*Barrueco et al., 2008*).

Los adultos mayores tienen una alta carga de enfermedades crónicas, que se asocian a un mayor riesgo de hospitalización y muerte; esto puede ocasionar la prescripción de un número excesivo de medicamentos, aumentando el número de interacciones medicamentosas y reacciones adversas (*Machado Alba et al., 2018*). La presencia de polifarmacia genera indudablemente una mayor proporción de interacciones farmacológicas, las cuales se pueden presentar en el 35% a 60% de los pacientes (*Qato et al., 2008*), este hallazgo es acorde con lo encontrado en el presente estudio, donde las interacciones farmacológicas estuvieron presentes en el 53,7% de las prescripciones de medicamentos. En las interacciones farmacológicas restrictivas que se presentaron en mayor proporción, se destacaron las relacionadas con el uso de levotiroxina/omeprazol (29,6%), carvedilol/salbutamol (22%) y artorvastatina/gemfibrozilo

(15,3%). El riesgo de interacciones medicamentosas potencialmente graves ocurre en el 13% de los pacientes; y más de dos tercios de los pacientes que reciben más de 10 medicamentos, tienen riesgo de presentar al menos una interacción seria; todo esto asociado también a una menor adherencia y reducción de la efectividad del tratamiento farmacológico (*Payne, 2016*). Las interacciones farmacológicas restrictivas (contraindicadas) y de alto riesgo que fueron identificadas en este estudio, seguramente habrían podido ser prevenidas para reducir el riesgo en los pacientes, ya que estas continúan siendo una importante causa tanto de ingresos hospitalarios (1,1%) como de citas ambulatorias (0,1%), asociadas a RAM de diferente naturaleza; o incluso pueden estar implicadas de manera significativa en la morbilidad y mortalidad relacionada con las patologías asociadas a la medicación (*Dechanont et al., 2014*). Para mitigar esta problemática que en su mayoría es desconocida, los esfuerzos deben estar dirigidos a la unificación de las diferentes bases de datos, con el fin de hacer accesible la información asociada a la terapéutica del paciente, a los profesionales de la salud tratantes, entre las redes de atención médica multidisciplinarias (*Dechanont et al., 2014*). De igual forma, es importante destacar el papel que desempeñan los médicos a la hora de prescribir un medicamento, ya que la gestión más sencilla para reducir la frecuencia de interacciones farmacológicas potencialmente graves, está en disminuir la cantidad de medicamentos formulados, en el marco de un buen análisis farmacoterapéutico (*Dhabali et al., 2012*).

En el presente estudio, se evidenció un aumento en el número de alertas clínicas (entre estas interacciones farmacológicas) según el grado de polifarmacia. es así como el número de alertas clínicas en pacientes con polifarmacia severa fue 46% mayor, comparado con los pacientes que tenían polifarmacia moderada. El riesgo de interacciones farmacológicas aumenta con la edad, y cuando reciben ocho o más medicamentos, puede presentarse incluso hasta en el 100% de los pacientes. En la atención de los adultos mayores en el ámbito ambulatorio, el número promedio de medicamentos ordenados/día se ha estimado para el Reino Unido entre dos y nueve fármacos, aumentando el número con la edad (*Gallagher P.F. et al., 2008*). Los adultos mayores con cinco fármacos presentan 3,3 veces más probabilidades de recibir una medicación inadecuada; y aquellos dados de alta hospitalaria con más de seis medicamentos, tienen mayor probabilidad de reingresar en los primeros 10 meses (*Martínez Arnau et al., 2016*).

En este estudio, se identificó un riesgo potencial de eventos adversos a través del uso de alertas clínicas en línea, siendo para los pacientes con polifarmacia leve un 17,78% superior respecto a los pacientes sin polifarmacia. En los pacientes con polifarmacia moderada se presentó un

33% adicional de alertas clínicas, comparados con los pacientes con polifarmacia leve; y los pacientes con polifarmacia severa presentaron un 46% más alertas que los de polifarmacia moderada. Este hallazgo es totalmente concordante, con el hecho que entre más medicamentos se prescriban, hay mayor riesgo de generar eventos adversos. La polifarmacia conlleva el riesgo de problemas sanitarios directamente relacionados con la utilización y número de medicamentos; es así, que el riesgo de posibles alertas clínicas de cualquier tipo aumenta casi exponencialmente con el número de fármacos utilizados. El uso de múltiples medicamentos puede provocar efectos adversos que van desde falta en la adherencia al tratamiento, hasta interacciones medicamentosas severas, insuficiencia renal, fragilidad, sarcopenia, hospitalización y muerte conforme van aumentando los medicamentos y los efectos adversos sumados entre estos (*Wastesson et al., 2018*). Un estudio realizado en Suecia, demostró que la cantidad de medicamentos se relaciona con un riesgo aumentado de sufrir lesiones por caídas y el uso de 10 o más fármacos se asoció con un riesgo casi dos veces mayor en pacientes mayores de 65 años (OR: 1.76) (*Laflamme et al., 2015*).

El principal medicamento asociado a alertas de dosis máxima restrictivas en este estudio fue losartán 100mg (9%). Se ha descrito que la efectividad antihipertensiva de este medicamento no tiene evidencia a dosis superiores a 100 mg al día, ni tampoco para reducir la morbilidad y mortalidad frente a dosis menores; sin embargo, es frecuente seguir viendo pacientes hipertensos con dosis altas de losartán, lo cual representan un riesgo mayor de sufrir reacciones adversas como hipotensión, taquicardia leve, calambres musculares, e hiperkalemia (*Portilla et al., 2017*).

El uso de omeprazol y esomeprazol correspondió a la duplicidad terapéutica más frecuentemente encontrada en los pacientes de este análisis (57,6%). El estudio realizado por *Portilla-Pinzón et al., 2016*, demostró que la duplicidad por medicamentos inhibidores de bomba de protones representó el 28,1% del total, aumentando el riesgo de RAM por sinergismo de suma; la duplicidad terapéutica más frecuentemente encontrada fue para los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (37,3%). Pese a que, en nuestro estudio, no se encontraron duplicidades en el manejo antiinflamatorio, es recomendable un asesoramiento al médico prescriptor en el uso racional de los medicamentos, lo cual puede reducir significativamente las alertas clínicas de este tipo, el riesgo de RAM en el paciente y costos innecesarios al sistema de salud (*Portilla-Pinzón et al., 2016*).

Las alertas restrictivas más frecuentes asociadas a fármaco-enfermedad fueron “accidente vascular encefálico agudo – no especificado como hemorrágico o isquémico” y “defectos de la coagulación” (13% y 10,9%, respectivamente), asociados principalmente a agentes antitrombóticos; los cuales se han relacionado frecuentemente a pacientes mayores y con polifarmacia. *Ognibene et al., 2018* informó que las RAM asociadas a medicamentos antitrombóticos tenían una frecuencia importante en este grupo etario (14,7%). Los resultados desfavorables se observaron en aproximadamente un tercio de los pacientes (10,4% fallecieron y 27,4% tuvieron discapacidades residuales), relacionados en su mayoría con medicamentos antitrombóticos (60%). Es importante destacar la necesidad de identificar a los pacientes (principalmente mayores) de alto riesgo para evitar eventos adversos potencialmente prevenibles asociados a medicamentos inapropiados, en ausencia de indicaciones o sin una relación beneficio/riesgo, ya que pueden llegar a ser potencialmente dañinos (*Ognibene et al., 2018*).

Se encontró en este estudio, que uno de cada dos pacientes, tuvieron prescripción de MPI según los criterios Beers; así mismo por cada MPI adicional el número de alertas clínicas aumentó en promedio en 1,34, en cualquiera de sus modalidades (interacción farmacológica, fármaco-edad, fármaco-enfermedad, dosis máxima, o duplicidad terapéutica). La medicación potencialmente inapropiada en ancianos (MPIA) corresponde a la formulación de medicamentos cuyo riesgo sobrepasa el potencial beneficio (*Holguín-Hernández E, 2010*). En Latinoamérica, la falta de coordinación en red entre los diferentes niveles de atención de salud, así como las diversas consultas a diferentes profesionales de salud y la falta de continuidad en la atención de los adultos mayores, por la rotación del personal en las instituciones de salud, ha generado un aumento de 3,9 en el número de medicamentos formulados a ellos, pasando de 4,18 a 8,14 (*Ascar & Hespe, 2015*).

Se evidenciaron una gran cantidad de riesgos con el uso de medicamentos, en los adultos mayores de 65 años, visibles en la mayoría de los resultados presentados; entre estos llama la atención especialmente, la polifarmacia severa en los mayores de 85 años, incluso después de los 90 años, generando costos innecesarios en la atención y un riesgo significativo a los pacientes. Es necesario que el tratamiento de enfermedades en la población de adultos mayores, tenga un enfoque farmacológico apropiado, con un análisis profundo por parte del médico prescriptor, garantizando el uso de terapias efectivas y seguras; y aplicando algunas estrategias para el uso racional, como la desprescripción (*Machado Alba et al., 2017; Wastesson et al.,*

2018). Para este logro existen instrumentos como los criterios STOPP/START, con el fin de lograr una acción terapéutica adecuada con el número mínimo de medicamentos necesarios (Machado Alba et al., 2018).

Los criterios Beers han permitido identificar el porcentaje de administración inadecuada de medicamentos en pacientes adultos mayores, el cual varía entre el 14% y el 37% (Patel et al., 2003). En nuestro estudio, se identificaron prescripciones potencialmente inapropiadas para condiciones cardiovasculares en un 8,62%; de los cuales, los bloqueadores de canales de calcio se asociaron en un 9,2%. Aguiar et al., 2019, reportó un 13,3% de prescripciones potencialmente inapropiadas en los pacientes, de grupos farmacológicos como los antiinflamatorios no esteroideos (29,7%) y los antipsicóticos (17,6); medicamentos que se asocian como causa de accidente cerebrovascular y exacerbación de la insuficiencia cardiaca.

Aunque en nuestro estudio no se encontró uso de medicamentos antipsicóticos potencialmente inapropiados, si se reportó para los antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno) en un 5,25%. Otro estudio, realizado por Martinot et al., 2018 mostró que para el año 2014 la mayor frecuencia de MPI eran las benzodiazepinas (6,4%), seguido de los medicamentos anticolinérgicos (6,1%) y antiinflamatorios no esteroideos (3,8%); similares a lo encontrado en nuestro estudio. Se evidenció una tendencia decreciente de MPI con el tiempo, pasando de 28,9% (2012) a 23,3% (2014), resultados que sugieren el aumento en la adherencia a las guías de buena práctica de prescripción de medicamentos en adultos mayores (Martinot et al., 2018).

En departamentos como Cesar, Antioquia y Cauca se concentraron los costos promedio más altos de medicamentos prescritos por paciente. El costo anual de la polifarmacia en adultos mayores en el estudio de Santibañez Beltrán et al., 2013, se estimó en \$2.201 dólares en promedio por paciente en México. El costo que representa la polifarmacia para los sistemas de salud es verdaderamente significativo y amerita una atención especial, con intervenciones que generen beneficio no solamente económico, sino en seguridad para los pacientes. Los costos de los MPI según criterios Beers; representaron en promedio el 4,48% del costo mensual de todos los medicamentos, y en un mes fue incluso hasta del 9,31%. Estos resultados son consistentes con los datos reportados en el estudio de Cahir et al., 2010, donde se reportó que el gasto total en productos farmacéuticos potencialmente inapropiados en adultos mayores era del 9%. Otros estudios han reportado costos más elevados (17,5%), siendo los inhibidores de la bomba de protones y los medicamentos antipsicóticos los más comúnmente prescritos (Harrison et al.,

2018). La reducción de los MPI requiere cambios en el comportamiento de prescripción, como herramientas computarizadas de detección en alertas clínicas que reduzcan la formulación de estos medicamentos, con el fin de generar una disminución en los costos y lograr un control terapéutico adecuado en el paciente (*Cahir et al., 2010*).

Se encontró que los médicos generales son quienes atendieron a los pacientes adultos mayores más frecuentemente, generando un costo total de medicamentos por año, de \$13.76 millones de USD (30% del costo total); tratando en alguna medida, de ser integradores en la atención del paciente, ya que las interconsultas con los especialistas son las que habitualmente potencian más una atención no integral que sin duda es causa de generación de polifarmacia. El costo promedio por fórmula tuvo una diferencia estadísticamente significativa en todos los quinquenios, lo cual está acorde con el estudio de *Castro Rodríguez et al., 2019*.

Se evidenció en este estudio que medicamentos antineoplásicos como abiraterona representaron un 33,7%, y eculizumab un 23,6%, respecto al costo total de medicación; e hicieron parte de cinco de las prescripciones más costosas entre los medicamentos de mayor costo. Se ha descrito que en pacientes estadounidenses con diagnóstico de cáncer (mama, próstata, pulmón y colorrectal), los costos generales de la atención en salud fueron mayores en aquellos que tenían polifarmacia (*Vyas et al., 2019*).

Nuestro estudio encontró al relacionar la generación de alertas clínicas respecto a la edad, que los grupos etarios de 80-84 y 85-89 años, tuvieron un mayor promedio de alertas clínicas por mes; así como también, los pacientes con polifarmacia severa (223 alertas) respecto a los de polifarmacia leve (82 alertas). Un estudio prospectivo realizado en China demostró que los pacientes mayores de 80 años, tenían en promedio 9,56 medicamentos, con una prevalencia de polifarmacia del 70%. El riesgo de resultados adversos asociados a la medicación aumentó significativamente al ir adicionando nuevos fármacos conforme aumentaba la edad (*Wang et al., 2015*). Estos resultados son semejantes a los encontrados en nuestro estudio, donde la prevalencia de polifarmacia aumentó con la edad, elevando así el número de alertas clínicas.

Respecto a la generación de alertas clínicas de medicamento inapropiado para la edad (fármacoedad), se identificaron más frecuentemente estas, en las consultas de medicina general (64%) comparada con las consultas por especialistas (9%). Aproximadamente el 86% de los medicamentos prescritos diariamente en pacientes mayores de 65 años, son formuladas por

médicos generales; por esto, se deben tener en cuenta los cambios específicos de la edad, como la función renal, el estado cognitivo, fragilidad, factores sociales, entre otros; con el fin de prevenir complicaciones de la enfermedad, logrando un adecuado control terapéutico (*Mofhammer et al., 2016*).

En la estimación del análisis de efecto, se encontró que, por cada año adicional en la edad del paciente, el número promedio de MPI crece en 0,28 unidades. Los adultos mayores están sujetos a disfunciones en diferentes órganos conforme avanza la edad, haciéndolos susceptibles a polifarmacia y la consecuente formulación de MPI. Se ha reportado una prevalencia menor de MPI en pacientes de 60-69 años (39%) en comparación con los grupos etarios entre los 70-79 y mayores de 80 años (45,2% y 48,7%, respectivamente) (*Lutz et al., 2017*).

En el marco de las limitaciones del presente estudio, encontramos que se pudo presentar algún tipo de sesgo de información, que se escapa del control total de los investigadores, relacionado con que la información se obtuvo de una fuente secundaria (plataforma tecnológica transaccional de registro de eventos de prescripción y autorización de medicamentos); por lo cual se realizó una prueba piloto de análisis de la base de datos, para conocer de antemano algunas dificultades que pudieran presentarse y mirar de qué manera se podrían solventar. Ninguno de los datos fue tomado de historia clínica de los pacientes, el estudio desde su protocolo de investigación, no se planteó con esta fuente secundaria de información; esto dificultó en alguna medida la aplicación de los criterios STOPP / START, en su segundo componente (no era posible obtener información de medicamentos que el paciente no tenía prescritos y debería recibirlos por alguna comorbilidad que presentaba).

Como el estudio se llevó a cabo en una EPS en Colombia, los resultados del mismo son aplicables fundamentalmente a esta entidad, no se pueden inferir o generalizar a toda la población colombiana de mayores de 65 años del régimen contributivo. Por el hecho de tratarse de un estudio descriptivo, no es posible generar conclusiones absolutas, sino más bien algunas sugerencias basadas en los hallazgos. Los análisis de efecto realizados en el estudio fueron de tipo exploratorio, no pueden tomarse en el contexto de causa/efecto.

En un futuro cercano sería importante, llevar a cabo estudios que aborden la polifarmacia en los adultos mayores, así como el uso de MPI; idealmente a través de fuentes primarias de información. Sin embargo, los resultados de este estudio son un buen punto de partida para

conocer la problemática de polifarmacia y riesgos asociados a ésta, así como del uso de MPI. Un aspecto relevante abordado en este estudio fue el análisis de las alertas clínicas (interacciones farmacológicas, dosis máxima, fármaco-edad, fármaco-enfermedad y terapia duplicada), que fueron registradas en línea al momento de la prescripción; evitando riesgos importantes con las alertas restrictivas, e informando al médico sobre el riesgo al momento de la prescripción, principalmente cuando hay contraindicaciones o precauciones de alto riesgo.

I. CONCLUSIONES

1. En la población de adultos mayores de 65 años del estudio, el 54.9% tuvieron polifarmacia (136.236 pacientes); de los cuales 1.809 pacientes (0,73%) correspondían a polifarmacia severa, con prescripción de 15 o más medicamentos simultáneos.
2. Los médicos generales como era de esperarse, realizaron la mayor parte de las prescripciones, lo cual los asocia a la generación del mayor porcentaje de alertas clínicas (51% de las interacciones farmacológicas y 64% de la alerta fármaco-edad). A su vez tuvieron también asociación con la generación de polifarmacia en sus diferentes grados (con porcentajes mayores al 50%); y el mayor porcentaje (54,2%) fue para polifarmacia severa.
3. Según los criterios Beers se identificaron prescritos 40 MPI. El 9,4% (647.508) de las prescripciones de medicamentos de todo el año fueron de MPI en 123.741 pacientes, que corresponden al 49,8% del total de pacientes mayores de 65 años incluidos en el estudio (248.341). Se estima que uno de cada dos pacientes, tuvieron un MPI prescrito en cualquier momento del año.
4. Con base en los parámetros de los criterios STOPP / START, del total de prescripciones durante el año del estudio, 647.002 (8,6%) tuvieron MPI, en 102.967 pacientes, representando éstos el 41,5% del total de pacientes mayores de 65 años incluidos en el estudio (248.341). Aproximadamente dos de cada cinco pacientes tuvieron un MPI, prescrito en cualquier momento del año.
5. El costo de los medicamentos de los pacientes con polifarmacia fue de \$35.3 millones de USD, representando el 76,4% del costo total de los medicamentos (\$46.24 millones de USD) para los pacientes adultos mayores durante todo el año. La polifarmacia severa tuvo un costo cuatro veces mayor que el de polifarmacia leve.
6. En el análisis de efecto, se encontraron algunas asociaciones probables entre variables como: a menor edad existe menor riesgo de polifarmacia; ser médico especialista se asocia con menor riesgo de generación de polifarmacia de cualquier grado; ser mujer representa un mayor riesgo de presentar polifarmacia severa y moderada.

J. RECOMENDACIONES

1. Con base en los resultados de este estudio, la EPS puede establecer estrategias que promuevan un uso más apropiado de medicamentos, dirigidas al personal médico, otros profesionales de la salud y pacientes; con el fin de prevenir y controlar los riesgos asociados a la polifarmacia y el uso de MPI.
2. La implementación de actividades educativas enfocadas a mejorar el uso inadecuado de medicamentos es de gran importancia; para así garantizar a los pacientes terapias farmacológicas seguras, efectivas y costo-efectivas para la EPS.
3. La utilización de herramientas tecnológicas que provean alertas clínicas en línea sobre interacciones farmacológicas (contraindicadas y alto riesgo), dosis máximas, terapias duplicadas, interacciones fármaco-edad (precauciones y contraindicaciones) y fármaco-enfermedad (precauciones y contraindicaciones).
4. Facilitar a los médicos en una plataforma en línea, la aplicación en las prescripciones farmacológicas, de herramientas para el uso adecuado de medicamentos, como lo son los criterios Beers y STOPP / START.

K. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguiar, J. P., Heitor Costa, L., Alves da Costa, F., Leufkens, H. G., & Martins, A. P. (2019). Identification of potentially inappropriate medications with risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events among elderly patients in ambulatory setting and long-term care facilities. *Clinical interventions in aging*, 14, 535–547. <https://doi.org/10.2147/CIA.S19225>
- Agresti et al. Statistics. (2013). *the art and science of learning from data*. 3rd Edition. Pearson.
- Akasawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. (2010). Potentially inappropriate medication uses in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother*; 8: 146-60
- American Geriatrics Society. (2019). Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr*, 63(11): 2227-46
- Arauna, D., Cerda, A., García-García, J. F., Wehinger, S., Castro, F., Méndez, D., Alarcón, M., Fuentes, E., & Palomo, I. (2020). Polypharmacy Is Associated with Frailty, Nutritional Risk and Chronic Disease in Chilean Older Adults: Remarks from PIEI-ES Study. *Clinical interventions in aging*, 15, 1013–1022. <https://doi.org/10.2147/CIA.S247444>
- Arellano C, Saldivia G, Córdova P, Fernández P, Morales F, L. M., & Al, E. (2016). Using Two Tools to Identify Potentially Inappropriate Medications (PIM) in Elderly Patients in Southern Chile. *Arch Ger Geria*, 67, 139–144.
- Ascar GI, Hespe CB, H. M. (2015). Relación entre polifarmacia y número de médicos consultados por pacientes ancianos. *Rev Cub Far*, 49(3).
- Barrueco, N., Martínez Fernández-Llamazares, C., Durán, E., Martínez Marín, M.T., & Relaño García, C. (2008). Administración de medicamentos por vía oral: Interacciones medicamento - alimento. *Index Enferm*. 17(1), 53-57. Recuperado en 27 de julio de 2021, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962008000100012&lng=es&tlng=es
- Bourgeois FT, Shannon M, Valim C, Mandl K. (2010). Adverse drug events in the outpatient setting: An 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19: 901-10
- Cahir, C., Fahey, T., Teeling, M., Teljeur, C., Feely, J., & Bennett, K. (2010). Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *British journal of clinical pharmacology*, 69(5), 543–552. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03628.x>
- Castro J, Orozco J, Marín D. (2016). Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. *Rev Méd Risaralda*, 22 (1): 52-57
- Castro-Rodríguez, A., Machado-Duque, M. E., Gaviria-Mendoza, A., Medina-Morales, D. A., Álvarez-Vera, T., & Machado-Alba, J. E. (2018). Factors related to excessive polypharmacy (≥ 15 medications) in an outpatient population from Colombia. *International journal of clinical practice*, e13278. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13278>
- Castro-Rodríguez, A., Machado-Duque, M. E., Medina-Morales, D. A., & Machado-Alba, J. E. (2019). Identification of potentially inappropriate cardiovascular prescriptions in the elderly using Beers' criteria. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27(2), 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.02.008>
- Cathal A, Cristín R, Carmel H. (2016). Appropriate polypharmacy and medicine safety: When many is not too many. *Drug Saf*, 39:109-116
- Crenstil V, Ricks M, Xue Q, Fired L. (2010). A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling disabled older women: factors associated with medication use. *Am J Geriatr Pharmacother*, 8: 215-24
- Damian J, Pastor R, Valderrama E, De Pedro J. (2013). Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC Geriatr*, 13: 6
- Dauphinot V, Jean E, Krolak P, M. C. (2017). No TitleA multi-center, randomized, controlled trial to assess the

- efficacy of optimization of drug prescribing in an elderly population, at 18 months of follow-up, in the evolution of functional autonomy: the OPTIM study protocol. *BMC Geriatric*, 17(1), 195.
- Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B., & Kongkaew, C. (2014). Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 23(5), 489–497. <https://doi.org/10.1002/pds.3592>
- Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander R, De Sutter A, Van M, Christiaens T. (2013). Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 3. Art. No.: CD007726
- Dhabali, A.A.H., Awang, R. and Zyoud, S.H. (2012), Clinically important drug–drug interactions in primary care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37: 426-430. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01314.x>
- Do, D., & Schnittker, J. (2020). Utilization of Medications With Cognitive Impairment Side Effects and the Implications for Older Adults' Cognitive Function. *Journal of Aging and Health*. <https://doi.org/10.1177/0898264319895842>
- Doan J, Zakrzewski H, Roy J. (2013). Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother*, 47: 324-32
- Fletcher PC, Berg K, Dalby D, Hirdes J. (2009). Risk factor for falling among community-based seniors. *J Patient Saf*, 5: 6-16
- Frank C., Weir E. (2014). Deprescribing for older patients. *CMAJ*, 186(18): 1369-76
- Fulton, M. M., & Allen, E. R. (2005). Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 17(4), 123–132. <https://doi.org/10.1111/j.1041-2972.2005.0020.x>
- Gallagher, P. F., Barry, P. J., Ryan, C., Hartigan, I., & O'mahony, D. (2008). Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age and Ageing*, 37(1), 96–101. <https://doi.org/10.1093/ageing/afm116>
- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., & O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46(02), 72–83. <https://doi.org/10.5414/PPP46072>
- García Mayo, E., Gutiérrez Robledo, L., & Miguel Jaimes, A. (2007). Dependencia funcional y enfermedades crónicas en ancianos mexicanos. *Salud Pública de México*, 49(4), 459–466.
- Gaviria-Mendoza, A., Machado-Alba, J. E., Castaño-Montoya, J. P., Machado-Duque, M. E., & Giraldo-Giraldo, C. (2017). Endpoints in strategies to reduce polypharmacy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(2), 432–433. <https://doi.org/10.1111/bcp.13122>
- Guthrie B, Makubate B, Hernández V, Dreischulte T. (2010). The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine*, 13: 74
- Hanlon JT, Schumacher KE, Boult C, Artz MB, G. C., & Fillenbaum GG, et al. (2002). Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Ger Soc*, 50(1), 26–34.
- Harrison, S. L., Kouladjian O'Donnell, L., Milte, R., Dyer, S. M., Gnanamanickam, E. S., Bradley, C., Liu, E., Hilmer, S. N., & Crotty, M. (2018). Costs of potentially inappropriate medication use in residential aged care facilities. *BMC geriatrics*, 18(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0704-8>.
- Herr M, Robine J, Pinot J, Arvieu J, Ankri J. (2015). Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a french sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24: 637-646
- Heuberger RA, Caudell K. (2011). Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross sectional study. *Drugs aging*, 28: 315-23
- Holguín-Hernández E, O.-D. J. (2010). Potentially inappropriate medication in elderly in a first level hospital,

- Bogota 2007. *Rev Sal Pub*, 12(2), 287–299.
- Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DJ. (2008). Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drug Aging*, 25(12): 1021-31
- Jyrkka J, Enlund H, Korhonen M, Sulkava R, Hartikainen S. (2009). Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*, 26(6): 493-503
- Jyrkka J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. (2011). Association polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 20: 514-22
- Laflamme, L., Monárrez-Espino, J., Johnell, K., Elling, B., & Möller, J. (2015). Type, number or both? A population-based matched case-control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall-inducing drugs. *PloS one*, 10(3), e0123390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123390>
- Lee VW, Pang K, Hui K, Kwok J, Leung S, Fung D, Lee D. (2013). Medication adherence: is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int*, 13: 978-985
- Lutz, B. H., Miranda, V., & Bertoldi, A. D. (2017). Potentially inappropriate medications among older adults in Pelotas, Southern Brazil. *Revista de saude publica*, 51, 52. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006556>
- Machado-Alba, J. E., Gaviria-Mendoza, A., Machado-Duque, M. E., & Chica, L. (2017). Deprescribing: a new goal focused on the patient. *Expert opinion on drug safety*, 16(2), 111–112. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1273347>
- Machado-Alba, Jorge E., & Moncada-Escobar, J. C. (2006). Reacciones adversas medicamentosas en pacientes que consultaron a instituciones prestadoras de servicios en Pereira, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 8(2), 200–208. <https://doi.org/10.1590/s0124-00642006000200008>
- Machado-Alba, Jorge Enrique, Ayala-Torres, J. D., Gaviria-Mendoza, A., Machado-Duque, M. E., & Castro-Rodríguez, A. (2018). Polypharmacy, An Unfinished Term. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(2), 182–116. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.11.018>
- Martinot, P., Landré, B., Zins, M., Goldberg, M., Ankri, J., & Herr, M. (2018). Association Between Potentially Inappropriate Medications and Frailty in the Early Old Age: A Longitudinal Study in the GAZEL Cohort. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(11), 967–973.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.07.008>
- Maher R, Hanlon J, Hajjar E. (2013). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*, 1-9
- Mallet L, Spinewine A, Huang A. (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*, 370: 185-91
- Marcum ZA, Amuan M, Janlon J, Aspinall S, Handler S, Ruby C, Pugh M. (2012). Prevalence of unplanned hospitalizations caused by drug adverse reactions in older veterans. *J Am Geriatric Soc*, 60: 34-41
- Martínez-Arnau, F., Bou Moreno, M., Pérez-Ros, P., & García Gollarte, F. (2016). Prevalencia de patología cardiovascular y polifarmacia en ancianos que viven en residencias en la Comunidad Valenciana. *Terapeia: Estudios y Propuestas En Ciencias de La Salud*, (8), 19–29.
- Moßhammer, D., Haumann, H., Mörrike, K., & Joos, S. (2016). Polypharmacy-an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Deutsches Arzteblatt international*, 113(38), 627–633. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0627>
- Ocampo JM, Chacón JA, Gómez JF, Curcio CL, T. F. (2008). Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Col Med*, 398(2), 135–146.
- Ognibene, S., Vazzana, N., Giumelli, C., Savoldi, L., Braglia, L., & Chesi, G. (2018). Hospitalisation and

- morbidity due to adverse drug reactions in elderly patients: a single-centre study. *Internal medicine journal*, 48(10), 1192–1197. <https://doi.org/10.1111/imj.13961>
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor M, Ryan C, Gallagher P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*, 44: 213–218
- OMS: Organización Mundial de la Salud. (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. <https://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>
- Orueta Sánchez, R., Rodríguez de Cossío, Á., Carmona de la Morena, J., Moreno Álvarez-Vijande, A., García López, A., & Pintor Córdoba, C. (2008). Anciano Frágil y Calidad de Vida. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 2(3), 101–105. <https://doi.org/10.4321/s1699-695x2008000100003>
- Patel, Rakesh B. RPh, CPh, M. (2003). Polypharmacy and the Elderly. *Journal of Infusion Nursing*, 26(3), 166–169.
- Payne, R. A. (2016). The epidemiology of polypharmacy. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 16(5), 465–469. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-465>
- Prada, S. I., Soto, V. E., Andía, T. S., Vaca, C. P., Morales, Á. A., Márquez, S. R., & Gaviria, A. (2018). Higher pharmaceutical public expenditure after direct price control: improved access or induced demand? The Colombian case. Cost effectiveness and resource allocation : C/E, 16, 8. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0092-0>
- Portilla-Pinzón, A., López, JJ., Montoya-Cañon, M., Machado-Alba, JE. (2016). Evaluación de las prescripciones autorizadas entre 2010 y 2011 por vía judicial en Bogotá, D.C., Colombia. *Rev Fac. Med*, 64(4): 679-85.
- Portilla, A., Torres D., Machado-Duque ME., Machado-Alba JE. (2017). Intervención para la racionalización del uso de losartán. *Rev Colomb Cardiol*, 24(1): 10-14.
- Qato, D. M., Alexander, G. C., Conti, R. M., Johnson, M., Schumm, P., & Lindau, S. T. (2008). Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 300(24), 2867–2878. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.892>
- Rodríguez Duque R, Jiménez López G, Fernández Manchon E, et al. (2007). Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos: Cuba, 2003-2005. *Rev Cub Far*, 41(3), 34–75.
- Romskaug R, Molden E, Straand J, Kersten H, Skovlund E, P., & KH, et al. (2017). Cooperation between geriatricians and general practitioners for improved pharmacotherapy in home-dwelling elderly people receiving polypharmacy - the COOP Study: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*, 18(1), 158.
- Rosner B. Fundamentals of biostatistics. (2016). 7th Edition. Cengage Learning.
- Rudolph J, Salow M, Angelini M, McGlinchey R. (2008). The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*, 168(5): 508-513
- Santibáñez-Beltrán S, Villarreal-Ríos E, Galicia-Rodríguez L, Martínez-González L, Vargas-Daza ER, R.-L. J. (2013). Costo económico de la polifarmacia en el adulto mayor en el primer nivel de atención [Economic cost of polypharmacy in the elderly in primary health care]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 51(2), 192–199.
- Shah, B. M., & Hajjar, E. R. (2012). Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 173–186. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.002>
- Vallejos A. (2014). Administrador de Beneficios de Medicamentos (Pharmacy Benefit Management – PBM): Modelo de gestión integral para el uso seguro y eficiente de los medicamentos a nivel ambulatorio. *Revista Conexión ACEMI*, 7: 58-67
- Vyas, A. M., Kogut, S. J., & Aroke, H. (2019). Real-World Direct Health Care Costs Associated with Psychotropic Polypharmacy Among Adults with Common Cancer Types in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 25(5), 555–565. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.5.555>
- Wang, R., Chen, L., Fan, L., Gao, D., Liang, Z., He, J., Gong, W., & Gao, L. (2015). Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. *PloS one*,

10(11), e0142123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142123>.

Wastesson, J. W., Morin, L., Tan, E. C. K., & Johnell, K. (2018). An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(12), 1185–1196. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>

Yang F, C. Q. (2018). Evaluation of Frailty and Influencing Factors in Old People in Hospital Institution: Evidence for a Phenotype of Frailty. *Medicine*, 97(3), e9634.

Zar J. Biostatistical Analysis. (2010). 5th Edition. Pearson.

L. ANEXOS

1. Lista de Figuras
2. Lista de Tablas

Anexo 1

Lista de Figuras

Figura	Título	Página
1	Distribución por género y grupo de edad	30
2	Tendencia del índice de polifarmacia durante el año del estudio	32
3	Tendencia del costo mensual de los medicamentos durante el año del estudio	55
4	Tendencia del costo promedio por fórmula mensualmente.	55
5	Distribución del número de pacientes, costo total y costo por paciente por departamento.	57
6	Descripción de los costos relacionados con polifarmacia y su categoría	58
7	Porcentaje mensual del costo de MPI respecto al costo total de medicamentos	60
8	Análisis de efecto entre polifarmacia y grupo etario	69
9	Análisis de efecto entre polifarmacia y especialidad del médico	70
10	Análisis de efecto entre polifarmacia y género	71
11	Análisis de regresión entre MPI y edad	72
12	Análisis de regresión entre número de MPI y costo total de MPI	73
13	Modelo lineal entre grado de polifarmacia y costo total de la fórmula médica	74
14	Modelo lineal entre número de alertas clínicas y polifarmacia	75
15	Modelo de regresión lineal entre número de alertas clínicas y MPI	76

Anexo 2

Lista de Tablas

Tabla	Título	Página
1	Descripción, categorización y operacionalización de las variables del estudio	26
2	Distribución de los diagnósticos por género	30
3	Índice de Polifarmacia	31
4	Distribución de los medicamentos prescritos según el grupo anatómico y su costo	32
5	Distribución de los grupos terapéuticos más prescritos y su costo	33
6	Frecuencia de prescripción según principio activo	33
7	Distribución de principios activos prescritos según costo	34
8	Medicamentos de alto costo más frecuentemente prescritos	35
9	Distribución de medicamentos según cobertura del régimen del SGSSS	36
10	Frecuencia de prescripción según forma farmacéutica	36
11	Distribución de las alertas clínicas registradas durante el año de evaluación.	37
12	Distribución de alertas de interacciones farmacológicas restrictivas	38
13	Distribución de alertas de interacciones farmacológicas contraindicadas restrictivas	39
14	Distribución de alertas de interacciones farmacológicas de alto riesgo restrictivas	40
15	Distribución de alertas de interacciones farmacológicas no restrictivas	41
16	Distribución de alertas de interacciones farmacológicas contraindicadas no restrictivas	42
17	Distribución de alertas de interacciones farmacológicas de alto riesgo no restrictivas.	43
18	Medicamentos para los cuales se registró alerta restrictiva de dosis máxima	44
19	Medicamentos para los cuales se registró alerta no restrictiva de dosis máxima	45
20	Medicamentos para los cuales se registró alerta restrictiva de duplicidad terapéutica.	46
21	Medicamentos para los cuales se registró alerta no restrictiva de duplicidad terapéutica.	47
22	Distribución de alertas fármaco-edad según categoría	48
23	Grupos terapéuticos para los cuales se registró alerta restrictiva de fármaco-enfermedad	48
24	Grupos terapéuticos para los cuales se registró alerta no restrictiva de fármaco-enfermedad	49
25	Casos y número de pacientes con prescripción de MPI según Criterios Beers.	51
26	Casos y número de pacientes con prescripción de MPI según Criterios STOPP / STAR	53
27	Distribución de los costos mensuales de los medicamentos	54
28	Distribución del costo de medicamentos por departamento del país	56
29	Costo promedio de medicamentos por paciente según departamento.	56
30	Distribución de pacientes y costos según especialidad que brindó la atención.	58

31	Costos directos asociados al uso de MPI	59
32	Diferencias de medianas de algunas variables entre pacientes con y sin polifarmacia	61
33	Diferencias de medianas de algunas variables respecto a cada grupo etario	63
34	Diferencias de medianas de algunas variables respecto al grado de severidad de la polifarmacia	65
35	Diferencias de proporciones entre género vs polifarmacia	66
36	Diferencias de proporciones entre especialidad del médico vs polifarmacia	66
37	Diferencias de proporciones entre especialidad del médico vs alerta clínica	67
38	Diferencias de proporciones entre especialidad del médico vs medicamento según SGSSS	68
39	Análisis de efecto entre polifarmacia y grupo etario	69
40	Análisis de efecto entre polifarmacia y especialidad del médico	70
41	Análisis de efecto entre polifarmacia y género	71
