

El paciente anciano polimedocado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario

Blasco Patiño F¹
Martínez López de Letona J²
Villares P³
Jiménez AI⁴

RESUMEN

■ La ausencia de estudios sobre el resultado de actos médicos conlleva mala praxis. El uso irracional de fármacos es uno de estos casos. Los ancianos representan el 70% del gasto farmacéutico siendo el 17% de la población. La mayoría de los estudios coinciden en mostrar la existencia de un excesivo consumo de fármacos con una media diaria que oscila entre 4,5- 8 fármacos por persona y día. En estos trabajos se demuestra de un lado que este consumo conlleva un alto índice de efectos adversos y mortalidad y de otro que existe una mala prescripción en la mayoría de los casos.

La pérdida del enfoque global del enfermo y el abuso de los recursos sanitarios son la base de esta situación. Cada fármaco es el resultado de actos médicos aislados, condicionando el desarrollo de iatrogenia.

PALABRAS CLAVE: Anciano, patología iatrogénica, abuso de los servicios sanitarios.

ABSTRACT

■ The absence of studies that evaluate the effect of the medical acts is an example of "mala praxis". The irrational use of medications is one of these cases. The elders represent 70 % of the pharmaceutical expense being 17 % of the population. The majority of the studies coincide in demonstrating the existence of an excessive consumption of medicaments with a daily average that ranges between 4,5-8 medicaments for person and day. In these works there is demonstrated that this consumption bears a high index of adverse effects and mortality and that a bad prescription exists in the majority of the cases.

The basis of this situation is in the loss of the global perspective of the patients and in the abuse of the sanitary resources. Each drug is the result of an isolated medical act, determining the appearance of iatrogenic disease.

KEY WORDS: Elderly, iatrogenic disease, health services abuse.

Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29: 152-162.

INTRODUCCIÓN

Alguien dijo en una ocasión: "si acuden a ti buscando la salud hay que preguntar primero si está dispuesto a evitar futuras causas de enfermedad", y es que los fármacos pueden provocar enfermedades. No se trata de crear una situación de alarma, ni de llegar a afirmaciones como las atribuidas a Benjamín Franklin al decir: "el mejor médico es el que conoce la inutilidad de la mayor parte de las medicinas", o, en el extremo más absoluto, los comentarios de Jonathan Swift al afirmar que: "los mejores doctores del mundo son el doctor dieta, el doc-

tor tranquilidad y el doctor alegría", pero dos hechos son acuciantes al observar el consumo de fármacos en nuestro modelo sanitario; el abuso en cuanto a cantidad y el mal uso en la prescripción de fármacos.

El consumo de fármacos en los países industrializados se ha incrementado en las últimas dos décadas de forma drástica, sin que esto se asocie a un empeoramiento en los estándares de salud, y por lo tanto sin que quede claro a que es debido este hecho. En un estudio realizado por Law et al¹ en 1976, el 34% de los ancianos consumían un máximo de 3 fármacos/día, y frente a esto los estudios más recientes estiman que la media diaria es 4,2-8²⁻⁴ fármacos por persona, con un consumo máximo de 18 fármacos distintos al día⁴. Los ancianos, por muy diversos motivos, son el principal grupo implicado, así, siendo el 17% de la población son los responsables del 70% del gasto farmacéutico.

Pero, ¿qué significado tienen estas cifras?, ¿somos conscientes del manejo que realizamos de los fármacos?, ¿debe preocuparnos que un paciente tome un fár-

¹ Médico Adjunto al Servicio de Medicina Interna del Hospital Tres Culturas. Toledo.

² Catedrático de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Medicina Interna.

³ Médico Interno Residente de 5º año.

⁴ Médico Interno Residente de 3º año.

^{2,3,4} Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

maco más o menos?. El presente trabajo no tiene otra finalidad que responder estas interrogantes.

Los estudios que evalúan los efectos del excesivo consumo de fármacos muestran la misma conclusión, el número total de fármacos que ingiere una persona es el principal factor asociado a la aparición de efectos adversos. Este supone el parámetro más importante para determinar la incidencia del mal uso de los fármacos y de las repercusiones que este uso tiene para el paciente en cuanto a morbilidad, y no olvidemos, mortalidad, así como para el sistema sanitario, los episodios adversos a fármacos (EAF) suponen entre un 7,2⁵-14%⁶ de ingresos de ancianos en los Servicios de Medicina Interna en España.

De otro lado resulta preocupante el tipo de consumo descrito por algunos estudios en Atención Primaria. No todos los fármacos prescritos tienen una indicación y no todos los fármacos administrados tienen una eficacia demostrada, estimándose que el 97% de los ancianos que viven en residencia y el 61% de los que viven en domicilio⁷ consumen un fármaco inapropiado o inadecuado.

Pero antes de adentrarnos en el problema, hemos de comprender bien los conceptos arriba expuestos, variables que todo médico debe reconocer, como son: los EAF, fármaco no indicado, inadecuado para el anciano o de baja utilidad terapéutica.

DEFINICIONES

Episodio Adverso a Fármacos (EAF)

Según el criterio expuesto por Gurwitz JH et al⁸, se define así, cualquier respuesta a un fármaco, nociva y

no provocada, que ocurre a dosis normales utilizadas en el humano (reacción adversa) o es consecuencia a un error médico en la prescripción, dispensación, administración o monitorización. Para determinar la relación causal entre el EAF y el fármaco sospechoso la mayor parte de los estudios recurren al algoritmo de Naranjo et al⁹ (Tabla I).

Un hecho importante a tener en cuenta es que la mayor parte de los EAF son evitables. Schumock y Thornton¹⁰ establecieron unos criterios básicos para determinar si un EAF era evitable, es decir unas normas a seguir para evitar la aparición de EAF.

- ¿El medicamento relacionado con el EAF es considerado inapropiado con la situación clínica del paciente?
- ¿La dosis, frecuencia, y vía de administración fueron inadecuados para el peso y talla del paciente?
- ¿Se habían realizado la monitorización del fármaco o los análisis del laboratorio en caso de ser necesarios?
- ¿Existe historia de alergia o de reacciones previas al fármaco?
- ¿Existió la interacción de otro fármaco en el episodio adverso?
- ¿Se recogieron concentraciones tóxicas del medicamento en plasma?
- ¿Estuvo implicado en la reacción un pobre cumplimiento del tratamiento?.

Fármaco de baja utilidad terapéutica (UTB)

También denominados *fármacos de valor intrínseco dudoso o inaceptable*¹¹ (tabla II). Se subdividen en

TABLA I
ESCALA DE PROBABILIDAD DE NARANJO PARA DEFINIR UN EFECTO ADVERSO

	SI	NO
- ¿Existe una secuencia temporal?	+2	-1
- EAF conocido	+1	0
- ¿Existe explicación alternativa?	-1	+2
- Evidencia objetiva de EAF	+1	0
- Niveles apropiados en el suero o de los valores de laboratorio	+1	0
- Mejoría con la retirada	+1	0
- Empeoramiento al reintroducirlo	+2	-1
<i>Si no se hace la reintroducción el valor asignado es 0</i> <i>Puntuación: improbable <1; posible 1-4; probable 5-8; seguro 9-10</i>		

TABLA II
SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS CONSIDERADOS DE BAJA UTILIDAD TERAPÉUTICA

<ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatadores periféricos - Antivaricosos tópicos - Protectores capilares - Otras vacunas asociadas - AINEs tópicos - Otros preparados para el aparato locomotor - Otros psicoanalépticos, excluidos preparados antiobesidad - Expectorantes, incluidos mucolíticos, sin antiinfecciosos - Otros preparados para el aparato respiratorio - Antiespasmódicos y anticolinérgicos gastrointestinales asociados con otras sustancias - Alcaloides de la rauwolfia asociados con diuréticos - Diuréticos asociados con otras sustancias - Antihemorroidales locales sin corticosteroides - Antibióticos asociados con sulfamidas tópicos - Corticosteroides tópicos asociados con antibióticos y antimicóticos 	<ul style="list-style-type: none"> - Andrógenos asociados con hormonas femeninas - Antisépticos y antiinfecciosos urinarios en asociación - Corticosteroides sistémicos asociados con otros - Antibióticos asociados entre si - AINEs asociados con otros - AINEs asociados con corticosteroides - Miorrelajantes de acción central asociados con otros - Hipnóticos y sedantes en asociación - Corticosteroides asociados con antiinfecciosos de administración tópica - Psicolépticos asociados con psicoanalépticos - Antiasmáticos asociados con otros - Antiinfecciosos con expectorantes o mucolíticos - Corticosteroides asociados con antiinfecciosos de aplicación ótica
---	--

- UTB₁ que incluye principios activos cuya eficacia no ha sido demostrada de manera convincente en ensayos clínicos controlados (Ej. Antivaricosos tópicos), y los
- UTB₂ que agrupan especialidades farmacéuticas que debido a su composición presentan una relación riesgo/beneficio claramente desfavorable (Ej. Antihemorroidales locales sin corticosteroides).

Fármaco potencialmente inadecuado en ancianos

Se consideró como tal todo principio activo que no debe ser administrado al anciano, o siendo adecuado se ha prescrito a una dosis excesiva o durante un tiempo superior al adecuado para este grupo de pacientes. Para establecer esta lista de medicamentos se siguen los criterios expuestos por Hanlon JT et al¹² (tabla III) y Beers¹³ medicamentos inapropiados para la situación clínica del paciente (tabla IV).

ANÁLISIS DE CONSUMO DE FÁRMACOS

Una vez hemos definido las herramientas apropiadas, pasaremos a ver como es el consumo de fármacos en la población anciana en nuestro entorno, y lo analizaremos teniendo en cuenta si se ajusta a las enfermedades que predominan en nuestros pacientes, si la prescripción se hace a las dosis adecuadas, o se adecua para

la edad o a los procesos intercurrentes, para finalmente establecer en que medida este consumo afecta a la salud de los ancianos.

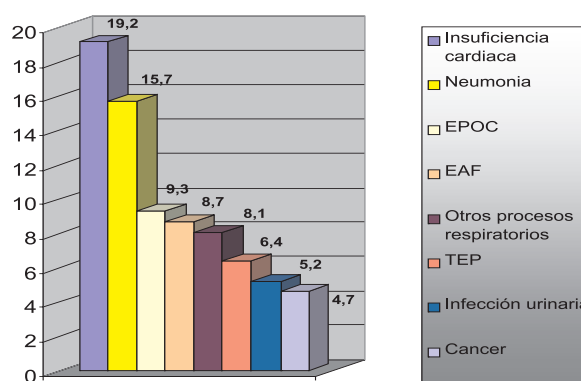
¿Qué patologías predominan en el anciano?

La gráfica 1¹⁴ muestra las patologías que determinaron el ingreso en un Servicio de Medicina Interna. La

GRÁFICA 1

CAUSAS DE INGRESO DE ANCIANOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA*

Causas de ingreso incluyendo los casos agrupados de ingreso por efectos secundarios de la medicación



(*) = Tomado de Blasco F. *Polimedición en el paciente anciano. Efecto sobre su salud y sobre el sistema sanitario*¹⁴.

TABLA III
MEDICAMENTOS INAPROPIADOS PARA SU USO EN EL ANCIANO*

- **Antihistamínicos:**
Clorfeniramina, maleato de dexclorferinamina, difenhidramina, prometazina.
- **Inhibidores de la agregación plaquetaria:**
– Ticlopidina y dipiridamol. El riesgo de efectos secundarios es alto.
- **Cardiovasculares**
– **Antihipertensivos.**- alfametildopa, reserpina, propranolol (poco β -selectivo y muchos efectos sobre el SNC), hidroclo-rotiazida a dosis superiores a 50mg /día.
– **Vasodilatadores periféricos.**- mesilato de ergotamina, pentoxifilina.
– **Antiarrítmicos.**- digoxina usada a dosis > 0,125 mg/día salvo en la fibrilación auricular.
- **Fármacos que actúan sobre el SNC**
– **Benzodiazepinas de vida media (vm) corta y larga.**-
- vm larga: diazepam, flurazepam etc.- no utilizar nunca.
- vm corta: oxazepam, triazolam, alprazolam.- usar sólo en casos necesarios y menos de 4 semanas.
– **Antidepresivos.**- amitriptilina, imipramina, doxepina -por sus efectos anticolinérgicos.
– **Antipsicóticos.**- haloperidol y tioridazina.
– **Combinación de antidepresivos y antipsicóticos.**-
– **Barbitúricos.**- pentobarbital, secobarbital, (excepto fenobarbital).
– **Narcóticos.**- meperidina, pentazocina, propoxifeno.
- **Gastroenterológicos**
– **AntiH₂** ranitidina a dosis >300mg y tratamientos superiores a 12 semanas.
– **Antiespasmódicos.**- su uso durante tiempo prolongado debe evitarse.
- **Endocrinológicos**
– **Hipoglucemiantes orales.**- clorpropamida, riesgo alto de SIADH.
- **Musculoesqueléticos**
– **AINEs.**- indometacina (por sus reacciones toxicas sobre el SNC), ketorolaco, piroxicam, fenilbutazona, ácido mefenámico.

(*) = tomada de Hanlon JT et al. *Ann Pharmacother* 2000; 34:362.

insuficiencia cardiaca se consideró la causa principal de ingreso en el 19,2% de los casos, seguida por la neumonía con un 15,7%, y la reagudización de EPOC con un 9,3%. En su conjunto los procesos cardiovasculares son las principales patologías predominantes en los ancianos y su agravamiento constituye la principal causa de ingreso, aproximadamente el 39% de los ingresos hospitalarios¹⁵.

¿Existe una adecuación de los fármacos más consumidos a las patologías preponderantes?

Cabría esperar que siendo la insuficiencia cardiaca, y en general los procesos cardiovasculares, la principal patología en los pacientes ancianos en nuestro ámbito, los fármacos cardiovasculares fuesen los más consumidos, lo que denotaría una coherencia entre los datos aportados. Podemos decir que en su conjunto así es, y los fármacos antihipertensivos y diuréticos son los más utilizados. La gráfica 2¹⁴ nos muestra esta distribución

de medicamentos agrupados en categorías en el ámbito de *Atención Especializada* (S.º Medicina Interna). Los fármacos más consumidos, son los antihipertensivos (51,2% de la población), el segundo lugar lo ocupan los antiulcerosos, (42%) y en tercer lugar los psicotropos (41,3%), en puesto más alejados se encuentran los antiagregantes y los broncodilatadores. Estas cifras son superponibles a los descritos por Onder G et al¹⁶, estudio americano sobre ingreso por efectos secundarios, y en el que los diuréticos son los fármacos más consumidos (26%) seguidos de los antihipertensivos, que en este caso eran los antagonistas del calcio (23%).

En el ámbito de la *Atención Primaria* estas cifras se mantienen en consonancia, Tomás MT et al¹⁷, observaron que el 32% de los pacientes geriátricos que acudían a un centro de salud tomaban fármacos cardiovasculares (incluyendo diuréticos, antiHTA y antiarrítmicos). Sin embargo y, como veremos posteriormente, aunque tengan una indicación adecuada su uso no es adecuado en este tipo de pacientes.

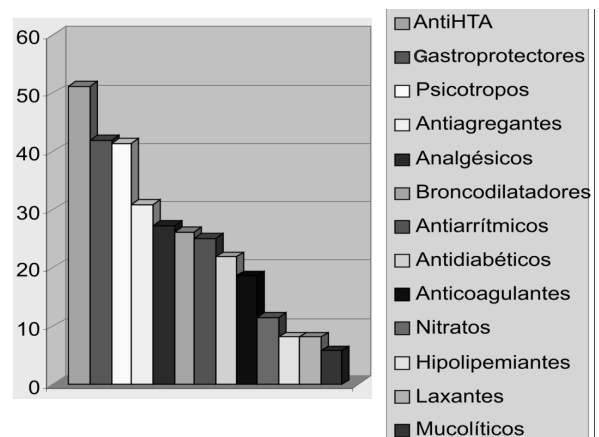
TABLA IV
EFFECTOS ADVERSOS DESCRITOS EN ANCIANOS EN RELACIÓN CON SU PATOLOGÍA DE BASE*

FÁRMACOS	ENFERMEDAD	FÁRMACOS	ENFERMEDAD
• AINEs	Insuficiencia cardiaca Insuficiencia renal, HTA, Úlcera péptica.	• Clozapina	Convulsiones.
• Alfa-bloqueantes	Incontinencia urinaria.	• Corticoides sistémicos	Diabetes.
• Antagonistas del Calcio	Insuficiencia cardiaca.	• Descongestionantes	Insomnio.
• Antihistamínicos	HBP, Estreñimiento.	• Diuréticos tiazídicos	Gota.
• Antiespasmódicos	HBP, Estreñimiento.	• IMAOs	Insomnio.
• Antidepresivos tricíclicos	HBP, Estreñimiento y Glaucoma.	• Inhibidores recaptación de serotonina	Insomnio.
• Ác. acetil salicílico	Úlcera péptica.	• Metoclopramida	Convulsiones.
• Benzodiazepinas	Demencia, Síncopes.	• Narcóticos	HBP, Estreñimiento.
• β -bloqueantes	Asma, Insuficiencia car- diaca, Diabetes, Enf. de Raynaud, EPOC, Enf. vascular.	• Relajantes musculares	Insomnio.
• Clorpromazina	Convulsiones, Hipotensión postural.	• Sedantes-Hipnóticos	EPOC.
		• Suplementos de K ⁺	Úlcera péptica.
		• Teofilina	Insomnio.

(*) = Beers MH. HBP = Hipertrofia Benigna Prostata.

Sin embargo, los segundos fármacos en cuanto a consumo son los antiulcerosos y dentro de estos los inhibidores de la bomba de protones. El 9% de los ancianos evaluados por Tomás et al¹⁷ los consumían, siendo los terceros fármacos más utilizados en Atención Primaria tras el enalapril y el paracetamol. Las indicaciones terapéuticas de los inhibidores de la bomba de protones son el tratamiento de la úlcera duodenal, úlcera gástrica, esofagitis por reflujo, síndromes que cursan con hipersecreción como el Zollinger-Ellison¹⁸, la profilaxis de la úlcera de stress en el contexto de grandes quemados, TCE etc.¹⁹⁻²¹, o asociados al consumo de AINEs o antiagregantes^{22,23}. Hay estudios en los que se demuestra que el 34% de los pacientes que toman inhibidores de la bomba no tenían ningún criterio para tomar esta medicación¹⁴. Un dato significativo es que el consumo de estos fármacos (fundamentalmente a expensas de ranitidina y omeprazol) se ha multiplicado por 3,7 desde el año 1988 hasta 1997, pasando de las 4,73 dosis diarias por cada 1000 habitantes a 17,96²⁴.

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE FÁRMACOS
EN ANCIANOS QUE INGRESAN EN MEDICINA
INTERNA*



(*) = Tomado de Blasco F. Polimedicación en el paciente anciano. Efecto sobre su salud y sobre el sistema sanitario¹⁴.

Algo similar observamos con los psicotropos y fundamentalmente las benzodiazepinas. Los médicos de cabecera son los responsables de la prescripción del 45-76% de las benzodiazepinas²⁵, y los estudios realizados para explicar esta prescripción establecen cinco factores determinantes:

1. el principal factor es la medicalización de la sociedad y su disminución de la tolerancia al mal estar emocional.
2. el segundo factor esgrimido es el aumento del número de patologías en las que se indica el uso de benzodiazepinas.
3. el tercer factor, y no por ello menos importante, es la falta de tiempo en la consulta, “es más fácil prescribir que escuchar”.
4. un cuarto factor sería el bajo nivel económico y cultural de los consumidores, y por último
5. se esgrime como otro factor favorecedor el hecho de que las benzodiazepinas son eficaces y baratas²⁶.

Por lo tanto no parece existir un uso racional de la mayor parte de los fármacos que ocupan los primeros lugares en el ranking de consumos (antiulcerosos, psicotropos y analgésicos), analicemos los factores asociados a un mayor consumo en la población.

¿Qué factores se asocian al mayor consumo?

El principal factor asociado a un mayor consumo es el número de diagnósticos al ingreso, lo que resulta del todo lógico y no requiere ningún tipo de demostración. Sin embargo esto no implica que todos los fármacos que se consumen sean necesarios. En el grupo de pacientes con más consumo de fármacos se da también el mayor consumo de fármacos de Utilidad Terapéutica Baja (UTB), y el consumo de mayor número de medicamentos inadecuados para el anciano, fundamentalmente a expensas de los fármacos psicoactivos,

En segundo lugar, de entre todos los factores analizados, la edad es una constante en todos los estudios, los pacientes ancianos consumen más fármacos que los jóvenes, lo que se ha relacionado con la mayor prevalencia de patologías crónicas y también con un factor poco tenido en cuenta, con la mayor frecuentación de los servicios sanitarios²⁷, llegándose a la conclusión de que la intervención de múltiples prescriptores provoca en ocasiones la duplicación de tratamientos²⁷. Cada especialista prescribe muchas veces sin tener en cuenta las patologías de base del paciente o los tratamientos

TABLA V
EFFECTOS ADVERSOS RECOGIDOS
EN EL ESTUDIO

Alteraciones electrolíticas.
Insuficiencia renal
Síndrome confusional:
– Opiáceos.
– Intoxicación por litio.
– Diuréticos (hiponatremia).
Hemorragia por anticoagulantes:
– Warfarina.
– Enoxaparina.
HDA por AINEs.
Retención urinaria por anticolinérgicos.
Hipertiroidismo secundario a Amiodarona.
Hipotiroidismo sintomático por Metimazol.
Broncoespasmo por Betabloqueantes.
Ileo paralítico por opiáceos.
Insuficiencia hepática por colchicina.
Parkinsonismo secundario a Neurolépticos.
Tos persistente por IECAs

previos, ocasionando un aumento innecesario del gasto, un excesivo consumo de fármacos, y como no podía ser de otra manera, un aumento de la iatrogenia. Otras publicaciones relacionan el *sexo femenino* con un mayor consumo de fármacos^{28,29} y los *pacientes institucionalizados* consumen más fármacos que los que viven habitualmente en su domicilio, hablándose de hasta tres veces más³⁰.

¿Existe pues una mala prescripción de fármacos?

En un trabajo en el que se trata de establecer que existe una mala y excesiva prescripción de fármacos ésta puede ser la pregunta clave. No existe objeción para la prescripción de un fármaco cuando está indicado. Por lo tanto para responder a la pregunta se ha de establecer si existe indicación siguiendo para ello TRES CONCEPTOS BÁSICOS que todo médico debe tener en cuenta a la hora de prescribir un fármaco:

1. El fármaco que toma ¿tiene alguna utilidad?

Para responder a esta pregunta hemos recurrido, al listado de fármacos UTB.

En el estudio realizado en el Área 8 de Madrid sobre una muestra de población que acudió a la consulta se

observó que el 15,51 % del gasto en fármacos en pacientes procedentes de residencias se debía a este grupo de fármacos, siendo el 6,17% para aquellos que procedían de su domicilio. El 94% de los ancianos procedentes de residencia y 46% de los que procedían de su domicilio consumían algún fármaco incluido en la categoría UTB⁷. Otros estudios no muestran datos tan llamativos, estando el porcentaje de la población general que consume fármacos UTB entre 12,7-18,2%^{31,32}.

El grupo de los vasodilatadores periféricos es el más utilizado. Al igual que en dos de los estudios anteriormente descritos^{31,33} el mayor consumo se dio entre pacientes que acudían desde residencias de ancianos.

2. *¿Necesita el paciente tomar ese fármaco?*

La respuesta en este caso se basa en un hecho universalmente reconocido. Los medicamentos son diseñados con el propósito de aliviar, prevenir o curar determinadas patologías o síntomas, si no existe este precepto nada justifica su uso. Esto que puede parecer algo descabellado no resulta infrecuente. En un estudio ambulatorio realizado por McDonnell PJ et al³⁴ encaminado a valorar los efectos derivados de la retirada de todos los fármacos posibles, se observó que el motivo esgrimido en el 8,5% de los casos para la interrupción de la medicación fue el no tener ninguna indicación.

Existen varios motivos por los que un paciente recibe un fármaco no indicado:

- Utilizar los fármacos como placebo.
- Otorgarle a un fármaco indicaciones que no posee, como utilizar ansiolíticos en el tratamiento mantenido de la hipertensión arterial.
- Mantener de forma indefinida un medicamento una vez finalizado el tiempo estimado para un tratamiento correcto. No es infrecuente que los especialistas que han prescrito el medicamento no vuelvan a evaluar al paciente y el médico de Atención Primaria no retire el tratamiento.
- Efecto cascada.- bajo este epígrafe se recoge un hecho observado con frecuencia en la medicina y por el cual un determinado factor, generalmente la ansiedad del paciente o del propio médico, inicia un proceso de acontecimientos concatenados con consecuencias previsibles e irreversibles en el paciente, generalmente un daño físico o psíquico³⁵. En la cascada terapéutica, un fármaco produce un efecto secundario que es tratado con otro fármaco. El ejemplo más habitual son los mareos inespecíficos en muchas ocasiones asociados a la medicación hipo-

tensora, mareos que son tratados con sulpirida, que a su vez puede originar un parkinsonismo y recibir el paciente un tercer fármaco como puede ser la l-dopa.

El mayor consumo de estos fármacos se da en pacientes procedentes de residencias de ancianos, y con el mayor número de diagnósticos al ingreso. El fármaco principal incluido en este grupo es un inhibidor de la bomba de protones, el 34% de los que toman este grupo de fármacos, no lo toman bajo ninguna indicación admitida para su uso como ya se ha explicado¹⁴.

Otros ejemplos de fármacos descritos en este grupo son: el uso persistente de sulpirida para el tratamiento de mareos inespecíficos, o el consumo de cinitaprida administrado crónicamente en el tratamiento de dispepsia.

3. *¿Es adecuado el consumo de ese fármaco en las condiciones físicas y mentales que tiene el paciente?*

Para responder a esta última pregunta recurrimos al documento de consenso sobre fármacos inadecuados para el anciano expuesto por Hanlon JT et al¹² y Beers MH¹³.

Un fármaco inadecuado es aquel que es potencialmente lesivo, pudiendo además evitarse su uso al existir otra alternativa menos perjudicial e igual de efectiva. Puede ser inadecuado por la edad, al aumentar su toxicidad en edades extremas de la vida, (un ejemplo podría venir dado por la condición mental, la cual desaconseja el uso de la mayor parte de fármacos psicoactivos por el aumento de la sedación), o puede serlo por las patologías de base que presente el paciente (ejemplo, usar betabloqueantes en pacientes asmáticos).

El excesivo uso de medicación inapropiada en los ancianos ha sido descrito en otros trabajos^{29,36,37} siendo los principales fármacos implicados los psicotropos (neurolepticos, antidepresivos e hipnóticos), seguidos de los analgésicos y la digoxina. De la importancia de lo inadecuado de su prescripción son los datos aportados por Gurwitz⁸, al evaluar los efectos secundarios en residencias de ancianos. La mayoría se debieron a los fármacos psicoactivos y principalmente a las benzodiazepinas- en nuestro estudio su mayor consumo se asociaba a la procedencia de residencias de ancianos, y a un mayor número de diagnósticos al ingreso.

La conclusión obtenida tras responder a estas tres preguntas es que el 52,3% de la población estudiada toma algún fármaco no indicado, no recomendado o con baja utilidad terapéutica, estando este consumo asociado con más frecuencia a aquellos que más patologías tienen y a los que proceden de residencias de ancianos.

INDICE

INFORMACIÓN TERAPÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Volumen 29, núms. 1 al 6 (2005) páginas 1 a la 172

A

- Adalimumab:** nota informativa, 29 (1): 19-20.
Adherencia terapéutica en patologías crónicas: estrategias, 29 (2):40-48.
Aminolevulinato de metilo: breve revisión, 29 (4):108.
Anciano polimedicado: efectos, 29 (6): 152-162.
Aprepitant: nota informativa, 29 (1): 20.
Aripiprazol: breve revisión, 29 (2): 54
Atazanavir: nota informativa, 29 (1): 20-21.
Anticoncepción hormonal: novedades, 29 (3): 57-68.

B

- Bortezomib:** nota informativa, 29 (1): 21.
Busulfano: novedad terapéutica, 29 (1): 25-26.

C

- Carbidopa:** nueva asociación, 29 (1): 26.
Carglúmico ácido: nota informativa, 29 (1):21-22.
Cetuximab: nota informativa, 29 (1):22.

D

- Diboterminalfa alfa:** nota informativa, 29 (1):22-23.
Dopaje, salud y deporte, 29 (1): 1-11.

E

- Eberconazol:** breve revisión, 29 (1): 12-14.
Efalizumab: breve revisión, 29 (3): 74-75.
Embarazo e infección urinaria, 29 (2): 33-39.
Embarazo y estreptococo grupo B, 29 (5): 133—137.

- Emcitabina:** nota informativa, 29 (1):23.
Entacapon: nueva asociación, 29 (1): 26.
Eplerenona: breve revisión, 29 (6): 163-164.
Estreptococo grupo B y embarazo, 29 (2): 33-39.
Etambutol: nueva asociación, 29 (1): 26.
Everolimus: breve revisión, 29 (1): 14-15.

F

- Fulvestrant:** breve revisión, 29 (1): 15-16.
Farmacovigilancia:
- **Riesgo valvulopatía por Pergolida,** 29 (3): 77-78.
 - **Suspensión comercialización de Cisaprida,** 29 (3): 78.
 - **Uso de los ISRS en depresión en niños y adolescentes,** 29 (3): 79.
 - **Seguridad cardiovascular del celecoxib,** 29 (4): 109.
 - **Laxantes con alto contenido en fosfatos: riesgo de hiperfosfatemia,** 29 (4): 109-110.
 - **Parecoxib: riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (bypass) y reacciones dermatológicas graves,** 29 (4): 110-111.
 - **Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril[®] (tioridazina),** 29 (6): 166.
 - **Galantamina (Reminyl[®]): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve,** 29 (6): 166-167.
 - **Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de rifampicina con saquinavir/ritonavir,** 29 (6): 167-168.
 - **Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso,** 29 (6): 168-169.
- Fentanilo: uso en pacientes oncológicos terminales,** 29 (3):69 - 73.

G

Grupos terapéuticos de mayor consumo durante 2004, 29 (2): 49-52.

I

Ibritumomab: nota informativa, 29 (1):24.

Indicaciones:

* nuevas autorizadas en 2004, 29 (1): 28-30.

* nuevas autorizadas en 1^{er} semestre de 2005, 29 (5): 139-140.

Indicadores prestación farmacéutica a través de receta en 2004, 29 (2): 55.

Infección urinaria y embarazo, 29 (2): 33-39.

Insulina detemir: breve revisión, 29 (5): 138.

Intoxicaciones agudas en el hogar; exposiciones por inhalación, 29 (4):96-107.

Isoniazida: nueva asociación, 29 (1): 26.

L

Levodopa: nueva asociación, 29 (1): 26.

M

Metabólicas enfermedades: tratamiento dietético, 29 (4):81-95.

Metilfenidato: novedad terapéutica, 29 (1): 26.

Metformina: nueva asociación, 29 (1): 26.

Mitotano: breve revisión, 29 (6): 164-165.

Miglustat: nota informativa, 29 (1):24.

O

Omega-3 ácidos, ésteres etílicos: breve revisión, 29 (1): 16-17.

Oxicodona: breve revisión, 29 (1): 17.

P

Pirizinamida: nueva asociación, 29 (1): 26.

Polimedicación en el anciano: efectos, 29 (6): 152-162.

Pregabalina: breve revisión, 29 (1): 17-18.

Principios activos de mayor consumo durante 2004, 29 (2): 49,53.

Prostatitis: tratamiento, 29 (6): 145-151.

R

Rifamicina: nueva asociación, 29 (1): 26.

Rosiglitazona: nueva asociación, 29 (1): 26.

S

Solifenacina: breve revisión, 29 (3): 75-76.

T

Toxina botulínica tipo A: novedad terapéutica, 29 (1): 27.

V

Vacunaciones en niños con enfermedades de riesgo, 29 (5): 113-132.

Vacunas antigripales: composición campaña 2005/2006, 29 (4): 111.

Z

Zoledrónico ácido: nota informativa, 29 (1):25.

TEMAS PUBLICADOS EN LAS SECCIONES I, II, III y IV DEL BOLETÍN AÑO 2005

SECCIÓN I

- **Dopaje, salud y deporte.** *Dr. Casajús Mallén JA.* (Nº1).
- **Infección urinaria y embarazo.** *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia -SEGO.* (Nº2).
- **Novedades en anticoncepción hormonal.** *Dres. López de Castro F, Lombardía Prieto J.* (Nº3)
- **Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas.** *Dras. Ramos Boluda E, Pascual Marcos MJ.* (Nº4)
- **Vacunaciones en niños con enfermedades de riesgo.** *Dres Ruiz Contreras J, Hernández Merino A.* (Nº5).
- **Tratamiento de las prostatitis.** *Dr. García- Arenzana Anguera JM.* (Nº6).

SECCIÓN II

- **Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas.** *Dr. Orueta Sanchez R.* (Nº2).
- **Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el SNS durante 2004.** (Nº2).
- **Uso de fentanilo en pacientes oncológicos terminales: ¿Está justificado su amplio uso?.** *Dres. Torrejón González M, Fernández Bueno J, Sacristán Rodea A.* (Nº3)
- **Intoxicaciones agudas en el hogar; exposiciones por inhalación.** *Dras. Ballesteros Jerónimo S, Ramón MF, Martínez-Arrieta MR.* (Nº4)
- **Estreptococo grupo B y embarazo.** *Dra. de Cueto López M.* (Nº5).
- **El anciano polimedicado.** *Dres. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez AI.* (Nº6).

SECCIÓN III

NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS

- **Adalimumab:** Humira[®] (Nº1).
- **Aminolevulinato de metilo:** Metvix[®] (Nº4).
- **Aprepitant:** Emend[®] (Nº1).
- **Aripiprazol:** Abilify[®] (Nº2).
- **Atazanavir:** Reyataz[®] (Nº1).
- **Bortezomib:** Velcade[®] (Nº1).
- **Carglúmico ácido:** Carbaglu[®] (Nº1).
- **Cetuximab:** Erbitux[®] (Nº1).
- **Diboterminalfa:** Inductos[®] (Nº1).
- **Eberconazol:** Ebernet[®], Ebertop[®], Ebersupol[®] (Nº1).
- **Efalizumab:** Raptiva[®] (Nº3).

- **Emcitribina:** Emtriva[®] (Nº1).
- **Eplerenona:** Elecor[®], Inspra[®] (Nº6).
- **Everolimus:** Certican[®] (Nº1).
- **Fulvestrant:** Faslodex[®] (Nº1).
- **Ibritumomab, tiuxetan:** Zevalin[®] (Nº1).
- **Insulina detemir:** Levemir flexpen[®] (Nº5).
- **Miglustat:** Zavesca[®] (Nº1).
- **Mitotano:** Lysodren[®] (Nº6).
- **Omega-3 ácidos, ésteres etílicos:** Omacor[®] (Nº1).
- **Oxicodona:** Oxycontin[®] (Nº1).
- **Pregabalina:** Lyrica[®] (Nº1).
- **Solifenacina:** Solifenacina Yamanouchi[®], Vesicare[®] (Nº3).
- **Zoledrónico ácido:** Zometa[®] (Nº1).

SECCIÓN IV

INFORMACIONES DE INTERÉS

- **Nuevas indicaciones autorizadas durante 2004.** (Nº1).
- **Indicadores de la prestación farmacéutica del SNS a través de receta. Año 2004.** (Nº2).
- **Medidas adoptadas en materia de Farmacovigilancia (Nº3):**
 - Pergolida: riesgo de valvulopatía.
 - Cisaprida: suspensión de comercialización.
 - ISRS: uso en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes.
- **Medidas adoptadas en materia de Farmacovigilancia (Nº4):**
 - Seguridad cardiovascular del celecoxib: nuevos datos.
 - Laxantes con alto contenido en fosfatos: riesgo de hiperfosfatemia.
 - Parecoxib: riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (bypass) y reacciones dermatológicas graves.
- **Vacunas antigripales (Campaña 2005/2006).** (Nº4).
- **Nuevas indicaciones durante el primer semestre de 2005.** (Nº5).
- **Medidas adoptadas en materia de Farmacovigilancia (Nº6):**
 - Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril[®] (tioridazina).
 - Galantamina (Reminyl[®]): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve.
 - Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de rifampicina con saquinavir/ritonavir.
 - Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso.

¿Qué consecuencias tiene el excesivo uso de medicamentos?

“Cada fármaco prescrito representa un precio para el paciente y el médico en tiempo y esfuerzo, además cada fármaco consumido provoca un trabajo en la economía interna del organismo y muchos de ellos tienen efecto secundarios. Las reacciones adversas a los fármacos son evidentemente mucho menos probables cuando se reduce la exposición total a ellos³⁸. Existe un principio fundamental que rige cualquier actividad diaria en la vida de un médico, “*primun non nocere*”, lo primero es no dañar, no debemos administrar fármacos si no tenemos claro para que los usamos, y el tiempo durante el cual los vamos a utilizar. Las consecuencias pueden ser analizadas en dos ámbitos.

EFFECTOS DERIVADOS DEL CONSUMO EXCESIVO DE FÁRMACOS

• SOBRE EL SISTEMA SANITARIO

En un metaanálisis realizado por Alonso et al³⁹ sobre 22 estudios, de diversos países, que evaluaban los ingresos por EAF se estima que suponen un 7% de los ingresos hospitalarios. Al analizar los estudios que enfocaban los ingresos por EAF en personas > 64 años las cifras oscilan entre un 7,2% hasta un 16,8%^{6, 40-42} cifras más elevadas que las mostradas al analizar los datos en una población general. Podemos decir pues que constituyen una causa importante de ingreso.

• SOBRE LA SALUD DE LOS PACIENTES

El principal efecto a analizar es la mortalidad derivada. Los estudios sobre mortalidad por EAF ofrecen cifras entre el 0,34%⁴³-1%⁴⁴ en estudios sobre población general, y el 2,6%⁴⁵ en los que analizan los ingresos por EAF.

Al observar los efectos sobre la salud del paciente podemos afirmar que en su conjunto los fármacos cardiovasculares representan el 48%⁴⁶-60%^{14, 47}, de los efectos adversos descritos en diversos estudios. Lip GY et al⁴⁸ establecieron que el 34% de los pacientes hipertensos presentan una reacción adversa a los fármacos antihipertensivos siendo la principal causa del incumplimiento terapéutico. La explicación a tan alto índice de efectos secundarios podría encontrarse en las dosis que reciben los pacientes. Los principales cuadros recogidos, (insuficiencia renal y alteraciones iónicas), son dosis dependiente y a las mismas dosis son 2

a 3 veces más frecuentes en ancianos que en adultos jóvenes^{49, 50}.

El tercer tipo de fármacos en discordia son los AINEs. En España se estima que la incidencia de HDA es de 650 casos por 1.000.000 de habitantes/año, siendo el 40% de ellos atribuibles al ácido acetil salicílico (AAS)⁵¹. Un dato llamativo es que muchos de estos pacientes no tomaban un fármaco antiulceroso¹⁴, cuando la edad de > 65 años es un criterio de profilaxis de la úlcera gastroduodenal por AINEs^{52, 53}.

Dentro del resto de cuadros observados, otro tipo de EAF lo constituye el síndrome confusional agudo. La incidencia real de este tipo de patología es difícil de evaluar, ya que muchos de los pacientes ancianos presentan algún grado de demencia. Se estima que los cuadros confusionales agudos afectan al 15-20% de los ancianos hospitalizados, siendo los pacientes más ancianos y con afectación del estado cognitivo los más predisuestos⁵⁴. Los principales factores desencadenantes son los fármacos psicoactivos y las alteraciones iónicas producidas por los diuréticos⁵⁵.

El último bloque en cuanto a frecuencia lo constituyen las hemorragias secundarias al uso de anticoagulantes. Kearon et al⁵⁶ analizaron la anticoagulación de baja (INR 1,5-1,9) o alta intensidad (INR 2-3), obteniendo una densidad de incidencia de sangrado de 4,9/100 persona-año y 3,9/100 persona-año anticoaguladas, respectivamente, no existen diferencias significativas en cuanto a sangrado entre ambos grupos si bien se obtuvieron mejores resultados terapéuticos con un INR de 2-3.

Los principales factores favorecedores de las hemorragias por anticoagulantes orales son los propios fármacos que actuarían desplazando al anticoagulante de las proteínas (AAS, fenilbutazona), o inhibiendo su metabolismo hepático, (inhibidores de la bomba de protones, benzodiazepinas, etc.)⁵⁷. El riesgo de sangrado también es mayor en los pacientes de más edad⁵⁸.

FACTORES ASOCIADOS A EAF

Dos son los principales factores, *edad* y *polimedicación*. En un trabajo de 1969 Hurwitz N⁵⁹ ya establece que las reacciones adversas son más frecuentes en ancianos. Phirmohamet M et al⁴⁵ realizaron un estudio sobre un total de 18.820 pacientes que ingresaron en dos hospitales ingleses. Los pacientes con EAF tenían una media de edad significativamente mayor que aquellos que no presentaban EAF: 76 años (65-83) vs. 66

años (46-79). Esta cifra es aún más relevante si se evalúa conjuntamente con otros estudios de ingresos por reacciones adversas realizados en la población general, con medias de edad de 54-70 años, las tasa de ingreso oscilan entre el 3,19-10%⁶⁰⁻⁶³, cifras menores que las observadas en los estudios en ancianos ya comentadas con rangos 7-16,8%.

El otro factor es la polimedicación. Algunas publicaciones son muy aclaratorias respecto a esta observación. Willianson J⁶⁴ objetivó que en pacientes ancianos que recibían un sólo fármaco la proporción de los que presentaban un efecto adverso fue del 10%, sin embargo entre los que recibían 6 o más fármacos esta cifra se incrementaba hasta el 27%. Chan M et al⁶⁵, demostraron que los pacientes mayores de 75 años de edad que ingresaban en un hospital por un efecto adverso tomaban más medicamentos que aquellos que ingresaban por otro motivo. Existen otros muchos estudios que apoyan este dato, realizados sobre ancianos hospitalizados⁴⁷, o sobre ancianos que habían sido dados de alta del hospital y seguidos a lo largo del mes siguiente⁶⁵.

• ¿Son evitables los EAF?

La mayoría son evitables. Hanlon JT, Weinberger M et al⁶⁶ estudiaron de forma ambulatoria que porcentaje de efectos adversos se podían prevenir. El 35% de los pacientes de su estudio tenía al menos un efecto adverso y de estos el 95% fue clasificado como prevenible, solventándose con el ajuste de la medicación. En el caso de los que condicionan el ingreso hospitalario, se estima según diversas publicaciones que las causas de ingreso por medicación fueron prevenibles en el 53⁴⁶-62,3¹⁸% de los casos. Si nos centramos en un medio extrahospitalario como son las residencias de ancianos en un estudio realizado por Gurtwitz JH et al⁸, que centran su análisis sobre 546 efectos adversos observados a lo largo de un año, el 51 por ciento fueron prevenibles. De lo aquí descrito podemos afirmar que entre el 50-70% de los episodios adversos observados son evitables.

¿Cuáles serían las principales causas?. En el estudio de Gurtwitz, anteriormente citado, se observa que en el 67% de los casos existía una inadecuada monitorización de la terapia, el 51% tenía dosis inapropiadas de medicación, en un 33% de los casos estuvo implicado un mal cumplimiento del tratamiento, un 26% existían interacciones medicamentosas, en un 3% el medicamento estaba contraindicado en el paciente y sólo un 1% presentó una reacción alérgica.

CONCLUSIONES

Hay que concienciar al enfermo y al médico que los medicamentos no están exentos de riesgos. Se deben pautar cuando existe una clara indicación, y una vez cumplida su misión deben retirarse, sólo de esta forma se logrará disminuir la incidencia de este problema en nuestro medio. Todo médico, y más en Atención Primaria, debe tener una visión global del paciente para adecuar la prescripción a las características individuales del enfermo.

Las residencias de ancianos parecen jugar un papel importante en la mala prescripción y el excesivo uso de medicación no indicada, inapropiada o inadecuada para el paciente anciano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Law R, Chalmers C. Medicines and elderly people: a general practice survey. *BMJ* 1976; 1:565-568.
2. Graves T, Hanlon JT, Schmader KE, Landsman P et al. Adverse events after discontinuing medications in elderly outpatients. *Arch Intern Med* 1997; 157:2205-2210.
3. Blasco F, Martínez López de Letona J, Pérez Maestu R, Villares P, Ponce J. Estudio piloto sobre el consumo de fármacos en ancianos que ingresan en un hospital. *An Med Intern* 2004; 21:69-71.
4. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drugs and potential adverse drugs interactions in elderly. *Ann Emerg Med* 2001; 38:666-671.
5. Garijo B, De Abajo FJ, Castro MAS, Lopo CR et al. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp* 1991; 188:7-12.
6. Alcalde P, Dapena MD, Nieto MD, Fontecha BJ. Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos a medicamentos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001; 36:340-344.
7. Fidalgo ML, Molina T, Millan F, Orozco P, y col. Prescripción farmacéutica en residencias de ancianos. Comparación con ancianos ambulatorios (2ª parte). *MEDIFAM* 2001; 11:73-82.
8. Gurtwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000; 109:87-94.
9. Naranjo C, Busto U, Sellars E et al. A method for estimating the probability of adverse drugs reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 36:239-245.
10. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27:538.

11. Agudo C, Azparren A, Erviti J y col. Medicamentos de utilidad terapéutica baja. Alternativas a su utilización. Gobierno Navarro. Departamento de Salud. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Dirección de Atención Primaria. *Argibideak* 1996; 9:2-4.
12. Hanlon JT, Shimp LA, Semla Tp. Recent advances in geriatrics: drug-related problems in the elderly. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 360-365.
13. Beers MH, Explicit criteria for determining potentially inappropriate medications use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157:1531-1536.
14. Blasco F. *Sobremedicación de los pacientes ancianos*. Efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. Madrid: Universidad Autónoma, 2005: 123 pp.
15. Rodríguez-Vera FJ, Marín Y, Sánchez A, Borrachero C, Pujol E. Adecuación de los ingresos y estancias en un Servicio de Medicina Interna de un hospital de segundo nivel utilizando la versión concurrente del AEP (Appropriateness Evaluation Protocol). *An Med Intern* 2003; 20:297-300.
16. Onder G, Pedonde C, Landi F, Cesari M et al. Adverse drugs reactions as cause of hospital admission: Results from the Italian Group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *JAGS* 2002; 50:1962-1968.
17. Tomás MT, Centelles F, Valeo C, Alcalá H y col. Prescripción crónica de fármacos en pacientes geriátricos de un centro de salud urbano. *Aten Primaria* 1999;23:121-126.
18. Flórez J. Farmacología de la secreción del aparato digestivo. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. . Barcelona. Eds. Masson-Salvat 1992; pp 679-692.
19. Sung JJ. The role of acid suppression in the management and prevention of gastrointestinal hemorrhage associated with gastroduodenal ulcers. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32 (3 Suppl): S11-23.
20. Jung R, McLaren R. Proton-pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36(12): 1929-1937.
21. Lu WY, Rhoney DH, Boling WB, Johnson JD, Smith TC. A review of stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 1997; 41:416-425.
22. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; 4 : CD002296.
23. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Prophylaxis and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal side effects. *Dig Liver Dis* 2001; 33 (Suppl 2): S44-58.
24. Carvajal A, García del Pozo J, del Olmo L, Rueda AM. Consumo de fármacos antiulcerosos en España. *Aten Primaria* 1999; 23:218-221.
25. Escribá R, Pérez L, Lumbreras C, Molina J, Sanz T, Corral MA. Prescripción de benzodiazepinas en un centro de salud: prevalencia, cómo es su consumo y características del consumidor. *Aten Primaria* 2000; 25:107-110.
26. Gómez MJ, Baides C, Martínez J, Fernández T. Factores que incluyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en atención primaria. *Aten Primaria* 2002; 30: 297-303.
27. LeSage J. Polipharmacy in geriatric patients. *Nurs Clin North Am* 1991; 26: 273-290.
28. Wilcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA* 1994; 272:292-296.
29. Mayer-Oakes SA, Kelman G, Beers MH, De Jong F et al. Benzodiazepine use in older, community-dwelling southern Californians: prevalence and clinical correlates. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 416-421.
30. Ostrom J, Hammarlund E, Christenses D et al. Medication usage in elderly population. *Med Care* 1985; 23: 157.
31. Besco E, Pérez M, Torrent M, Llach A y col. Prescripciones de utilidad terapéutica baja inducidas en atención primaria. *Aten Primaria* 1998; 22:227-232.
32. Martínez JA, Baeza JE, Rubio-Manzanares JA, Palacios MC. Impacto de un programa de uso racional del medicamento sobre la prescripción farmacéutica en un área de salud. *Aten Primaria* 1996; 18:551-557.
33. Beers M, Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE et al. Psychoactive medication use in intermediate care facility residents. *JAMA* 1988;260; 3016-3020.
34. McDonnell JP, Jacobs MR. Hospital admission resulting from preventable adverse drugs reaction. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1331-1313.
35. Mold JV, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med* 1986; 314:512-514.
36. Sørensen L, Foldspang A, Gulmann C, Munk-Jørgensen P. Determinants for the use of psychotropics among nursing home residents. *Intern J Geriat and Psychiatry* 2001; 16:147-154.
37. Pittrow D, Krappweis J, Rentsch A, Schindler C, et al. Pattern of prescriptions issued by nursing home-based physicians versus office-based physicians for frail elderly patients in German nursing homes. *Pharmacoepidem Drug Safety* 2003; 12:595-599.
38. Davidson W. Hábitos en la prescripción. En: Exton-Smith AN, Weksler ME eds. *Tratado de Geriatria* (Vol. 2). 1988. Barcelona. Editorial JIMS. pp. 531-536.

39. Alonso P, Otero MJ, Fernández M. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farmacia Hosp* 2002; 26:77-89.
40. Col N, Fanele JE, Kronholm P. The role of medication non-compliance and adverse drug reactions in hospitalization of the elderly. *Arch Intern Med* 1990; 150:841-845.
41. Courtman BJ, Stallings SB. Characterization of drug related problems in elderly patients on admission to a medical ward. *Can J Hosp Pharm* 1995; 48: 161-166.
42. Sinha U, Raha S, Wilkins E. Adverse drug reaction and hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000; 29:551-552.
43. Hidalgo A, García del Pozo J, Carvajal A. Mortalidad y morbilidad producida por fármacos. Aproximación a su magnitud en nuestro medio. *Pharm Care Esp* 1999; 1:179-183.
44. Madurga M, de Abajo FJ, Martín Serrano G, Montero D. El sistema español de farmacovigilancia. En *Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea*. Grupo IFAS (eds), Madrid Layrpo. 1998.p 31-37.
45. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
46. Chan M, Nicklason F, Vial J.H. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001; 31:199-205.
47. Beltrami GC, Menegolli GP, Corra L, Weber U et al. Drugs adverse effects in the elderly hospitalized with acute pathologies. *Clin Ther* 2000; 151:19-23.
48. Lip GY, Beevers DG. Doctors, nurses, pharmacists and patients: the Rational Evaluation and Choice in Hypertension (REACH) survey of hypertension care delivery. *Blood Press* 1997; 1(suppl): 6-10.
49. Brawn LA, Castleden CM. Adverse drug reactions: an overview of special considerations in the management of the elderly patient. *Drug Safety* 1990; 5:421-435.
50. Rochon PA, Anderson GM, Tu JV et al. Age-and gender-related use of low dose drug therapy: the need to manufacture low-dose therapy and evaluate the minimum effective dose. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:954-959.
51. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1991;337:85-89.
52. Whitaker M. Proton pumps inhibitors in the elderly population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (Suppl 1): S5-S9.
53. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Treatment of peptic ulcer in the elderly. Proton pump inhibitors and histamine H₂ receptor antagonists. *Drugs Aging* 1996; 9:251-261.
54. Tueth MJ, Cheong JA. Delirium: diagnosis and treatment in the older patient. *Geriatrics* 1993; 48:75-80.
55. Alonso-Vega G, Martí L. Tratamiento del síndrome confusional agudo. *JANO* 2002;62:33-37.
56. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349:631-639.
57. Holbrook AM, Wells PS, Crowther NR. Pharmacokinetics and drug interactions with warfarin. En Poller L Hlrsch J. Eds. Oral anticoagulants. Londres. *Arnold* 1996; 30-48.
58. Beyth RJ, Quinn LM, Landerfeld CS. Prospective evaluation of an index predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91-99.
59. Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *BMJ* 1969; 1:536-539.
60. Pouyanne P, Harrisburg F, Imbs SL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse reactions: cross-sectional incidence study. French Pharmacovigilance center. *BMJ* 2000; 320:1036.
61. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Peterson LA, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications of prevention. *JAMA* 1995; 174:29-34.
62. Einarson TR. Drug related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27:832-840.
63. Fattinger K, Ros M, Vergeres P et al. Epidemiology of drugs exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:158-169.
64. Williamson J. Prescribing problems in the elderly. *Practitioner* 1978; 200:749-755.
65. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1147-1153.
66. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader K et al. A randomized controlled trial of a clinical pharmacist intervention with elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med* 1996; 100:428-437.