

67



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

"ZARAGOZA"

FACTORES ASOCIADOS A LA POLIFARMACIA EN  
PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL  
GENERAL REGIONAL No. 25 DEL IMSS.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
P R E S E N T A :  
BENJAMÍN SANTIAGO MARTÍNEZ

MÉXICO D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## TABLA DE CONTENIDO.

<b>INTRODUCCIÓN.</b>	<b>1</b>
<b>I. Antecedentes Teóricos.</b>	<b>2</b>
<b>A. Polifarmacia, definición y clasificaciones.</b>	<b>2</b>
<b>B. Problemas y complicaciones relacionados con la polifarmacia.</b>	<b>3</b>
1. Reacciones Adversas de los Medicamentos	3
2. Interacciones de los medicamentos.	7
3. Incumplimiento y prescripciones potencialmente inapropiada.	11
4. Costos.	12
<b>C. Perfil de los pacientes expuestos a polifarmacia.</b>	<b>13</b>
1. Edad y sexo.	13
2. Patologías y medicamentos consumidos	15
3. Consistencia y duración del tratamiento	17
<b>D. Poblaciones y métodos para estudio de la polifarmacia.</b>	<b>18</b>
<b>E. Panorama de salud en México.</b>	<b>19</b>
<b>II. Planteamiento del problema.</b>	<b>21</b>
<b>III. Objetivos.</b>	<b>22</b>
<b>A. Objetivo general</b>	<b>22</b>
<b>B. Objetivos particulares</b>	<b>22</b>
<b>IV. Hipótesis de trabajo.</b>	<b>22</b>
<b>V. Diseño de investigación.</b>	<b>23</b>
<b>A. Metodología.</b>	<b>23</b>
<b>B. Tipo de estudio.</b>	<b>24</b>
<b>C. Población.</b>	<b>24</b>
<b>D. Criterios.</b>	<b>24</b>
<b>E. Variables.</b>	<b>24</b>
<b>VI. Resultados.</b>	<b>25</b>
<b>A. Descriptivos.</b>	<b>25</b>
<b>B. Asociación de datos.</b>	<b>37</b>
<b>VII. Análisis de resultados.</b>	<b>43</b>
<b>VIII. Conclusiones.</b>	<b>51</b>
<b>IX. Anexos.</b>	<b>53</b>
<b>X. Referencias.</b>	<b>55</b>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INTRODUCCIÓN.

La Promoción de Salud Nacional y el Programa de Prevención de Enfermedades ha considerado a la polifarmacia como el principal problema de seguridad de fármacos en los Estados Unidos<sup>1,2</sup> por lo que durante la última década han sido llevados a cabo algunos intentos educacionales tratando de influenciar a los médicos en general para reducir las prescripciones inapropiadas<sup>3,4</sup>.

La información sobre los fármacos que obtienen los médicos provienen de muchas fuentes<sup>1,5</sup>, y la industria farmacéutica tiene un gran impacto en la proporción en que se prescriben<sup>6,7</sup>.

Se ha sugerido que los médicos pueden dominar sólo un número limitado de medicamentos<sup>8,9</sup> y, que una prescripción de calidad puede estar asociada con el uso de un número limitado de productos farmacéuticos, los cuales sean muy bien conocidos para los prescriptores con respecto a farmacodinamia, farmacocinética, efectos adversos, interacciones potenciales, precio, presentación y vías de administración<sup>1</sup>.

A pesar de que los nuevos medicamentos son estudiados ampliamente y aprobados por las autoridades antes de su comercialización, su uso extensivo en atención general puede ocultar riesgos (efectos adversos, interacciones farmacológicas, etc.) que no se detectaron en los pacientes seleccionados y reclutados para los estudios clínicos<sup>1,10</sup>.

En muchos estudios se ha encontrado que la polifarmacia involucra una serie de riesgos y complicaciones adicionales a las patologías de los pacientes y, la mayoría se han realizados en pacientes hospitalizados o en casas hogar. En México los reportes sobre polifarmacia son escasos por lo que el presente estudio surgió de la necesidad de recopilar información sobre los tratamientos a los que se encuentran sujetos los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS y obtener los primeros datos referentes a factores que pueden estar asociados con la polifarmacia para así establecer si existe una similitud con los estudios realizados en otros países y al mismo tiempo impulsar a nuevas investigaciones al respecto para mantener siempre una alta calidad en los servicios de salud y remarcar la importancia de mantener siempre un régimen terapéutico adecuado.

1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. ANTECEDENTES TEÓRICOS.

### A. Polifarmacia, definición y clasificaciones.

La polifarmacia está definida como el uso coexistente de múltiples medicamentos. Algunos autores han denominado coterapia al uso de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción con un mismo propósito y, politerapia cuando se utilizan varios fármacos con un mismo mecanismo de acción<sup>11,12</sup>. Algunos otros han usado el término co-farmacia para caracterizar la combinación apropiada y necesaria de medicamentos, y sólo emplean el término polifarmacia para las combinaciones de medicamentos inapropiada. Sin embargo, a veces puede ser difícil decidir si una cierta combinación de medicamentos es apropiada o no. Depende del tipo de medicamentos, la enfermedad, la habilidad del paciente de entender la importancia de cada fármaco en su tratamiento y el riesgo de problemas con el cumplimiento del régimen terapéutico. Pacientes que padecen enfermedades múltiples, requieren de un tratamiento múltiple, como son insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades neoplásicas, algunos desórdenes psiquiátricos y algunas infecciones, entonces la polifarmacia puede, desde un punto de vista farmacológico clínico, ser racional y necesaria<sup>1,13-15</sup>. Aun cuando un régimen de medicamentos múltiple es clínicamente apropiado, individuos expuestos a múltiples medicamentos requieren de una atención de calidad debido a los problemas relacionados con un mayor riesgo de reacciones adversas a los medicamentos, interacciones farmacológicas e ineficacia del tratamiento<sup>1</sup>.

En la mayoría de los estudios el término polifarmacia ha sido utilizado con connotación negativa en cuanto a resultados clínicos adversos. De esta forma, los autores han empleado el término polifarmacia para denotar tratamientos con medicamentos excesivos e innecesarios<sup>1,16-18</sup>. Aunque también se presentan escritos donde se expresan los beneficios de la combinación de activos en la terapéutica<sup>19</sup>.

En la literatura no hay mucho acuerdo sobre el número de medicamentos que constituyen la polifarmacia. En diferentes estudios el número ha variado de más de uno a más de diez medicamentos<sup>1,11,20-27</sup>. En estudios anteriores la polifarmacia ha sido clasificada como menor (2 a 4 fármacos) y mayor (más de 5 fármacos)<sup>20,21</sup>. Cinco o más fármacos se ha empleado como el número más comúnmente empleado<sup>20,22,23</sup>, aunque algunos autores prefieren emplear 7 ya que es el número promedio de medicamentos que toman los pacientes en casas hogar para ancianos<sup>22</sup>, o 10 que es el número de medicamentos al cual el riesgo de reacciones adversas se acerca al 100%<sup>22,24</sup>. Otros autores han tomado los casos de 2 o más<sup>11</sup>, 3 o más<sup>25</sup> y / o 4 o más<sup>26,27</sup> como polifarmacia.

## **B. Problemas y complicaciones relacionados con la polifarmacia.**

El estudio del uso de medicamentos proporciona información indirecta sobre los problemas de salud de un grupo de personas, permite estimar la frecuencia de algunas enfermedades y el riesgo de reacciones adversas de los medicamentos<sup>11,28</sup>. También proporciona información preliminar para la planificación, gestión de programas asistenciales, y evaluación de la calidad de los mismos<sup>29</sup>.

Como se mencionó al inicio, el riesgo de complicaciones asociadas con la polifarmacia incrementa con el número de fármacos que se emplean. Para individuos tratados con 2-3 medicamentos, el riesgo de errores en la medicación y otros problemas relacionados a los medicamentos, es sólo ligero, pero cuando el número de medicamentos que se usa simultáneamente son 4, 5 o más, se presenta un riesgo pronunciado<sup>1,30-34</sup>.

Si bien algunos efectos adversos se detectan durante los ensayos clínicos, otras formas de toxicidad más graves y muchas veces letales, pero relativamente infrecuentes, sólo se hacen evidentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado de tiempo<sup>35</sup>.

### **1. Reacciones adversas de los medicamentos (RAM's)**

La OMS define Reacción adversa de los medicamentos (RAM's) como "aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica"<sup>36,37</sup>.

La detección de reacciones adversas en el periodo de precomercialización tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida, si se compara con aquella que efectivamente utilizará el medicamento (varios miles de individuos), por lo que las reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo son más posibles detectar en las etapas de postcomercialización<sup>36,38</sup>.

Es decir, la información obtenida en los ensayos clínicos en la fase III no permite predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual con respecto a la aparición de reacciones adversas<sup>36</sup>.

A pesar de la regulación y las legislaciones modernas sobre medicamentos, pueden ocurrir reacciones graves a los medicamentos que se ponen de manifiesto solo cuando es comercializado y utilizado de manera general<sup>36,39</sup>. Las condiciones en las que se realizan los ensayos clínicos son muy diferentes a los de la práctica clínica habitual, y en el momento de la comercialización de un

nuevo fármaco al ser aprobado legalmente se considera como un tratamiento establecido y pierde su carácter experimental<sup>36</sup>.

El valor de los efectos adversos se puede establecer definitivamente cuando el medicamento es utilizado por un gran número de pacientes en la población general y en la práctica clínica habitual<sup>36,38-41</sup>.

Las RAM's se han clasificado de varias formas, a continuación se muestran las principales clasificaciones.

Por la gravedad<sup>36</sup>.

- Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
- Graves. La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización (tromboembolismo, shock anafiláctico).
- Moderadas. La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente (distonias agudas, hepatitis colestática).
- Leves. Con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan antidoto, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización (nauseas, diarrea).

La valoración de la gravedad requiere de un estudio individualizado de cada notificación, de la duración y de la intensidad de la reacción.

Por valoración de la causalidad<sup>36,42</sup>.

- Probada o definida: relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El signo o síntoma desaparecen al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo nuevamente. El síntoma o signo se ha asociado con anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otros fármacos o tratamientos.
- Probable: Igual a la anterior pero no hubo readministración del fármaco.
- Posible: Igual que la anterior pero el síntoma a signo puede aplicarse a la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por fármacos o tratamientos concomitantes.
- No relacionada o dudosa: Carece de reportes previos y no cumple con los criterios anteriores para establecer una relación de causalidad.
- Condicional: la secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del fármaco implicado.

Por el mecanismo de producción de las RAM's<sup>36,43</sup>.

- RAM's tipo A-Dosis dependientes: son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, a un efecto citotóxico o simplemente a una extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa debida a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o farmacodinámicas.

La frecuencia y gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, pueden reproducirse en animales de experimentación y se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente.

- RAM's tipo B-dosis independiente: son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrados a las dosis habituales. Estas reacciones representan el 25 % de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenéticas o inmunoalérgicas del paciente. Son difíciles de estudiar en animales de experimentación, son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia o alergias.

Son difíciles de evitar, casi siempre son impredecibles y también pueden producirse por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Las RAM's tipo B pueden ser a su vez:

- Idiosincráticas. El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia a fármacos se presentan en una forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen.
- Inmunoalérgicas: o de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis independientes más frecuentes.

A su vez las reacciones de hipersensibilidad pueden ser clasificadas en cuatro tipos:

- Las de tipo I o reacciones de hipersensibilidad inmediata al alérgeno donde el medicamento interacciona con anticuerpos del tipo IgE, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos. Esto determina la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de acción lenta de anafilaxia (leucotrienos), las cininas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Una reacción de tipo I puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica



sistémica con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por choque y / o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico.

- o Las reacciones de tipo 2 consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y el anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Algunos medicamentos al unirse a proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Posteriormente pueden producirse reacciones antígeno-anticuerpo con fijación de complemento que conducen a la lisis de la célula involucrada.
- o Las reacciones de tipo 3 (reacciones de complejo inmunológico tóxico) ocurren cuando complejos antígeno-anticuerpo se depositan en órganos de tejido blanco. Cuando ocurre esto se activa el sistema del complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea.
- o Las reacciones alérgicas del tipo 4 (con mediación celular) resultan de una interacción directa entre el medicamento y linfocitos sensibilizados, produciéndose la liberación de linfocinas. La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células.

Las reacciones adversas de los medicamentos constituyen uno de los mayores problemas de salud ya que el uso irracional de fármacos ha generado una patología inducida por ellos que registra una importante incidencia<sup>35</sup>.

En Argentina se estima que las RAM's son la sexta causa de muerte, después de: cardiopatías, cáncer, accidentes cerebrovasculares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y accidentes<sup>36</sup>.

Estudios epidemiológicos de factores de riesgo para reacciones adversas a los medicamentos (RAM's) han mostrado que el número de fármacos utilizados simultáneamente es el indicador más importante para estas complicaciones<sup>1,22,24,44,45</sup>.

La incidencia de las RAM's determinadas en diferentes estudios ha variado entre el 1% y 30%; estas diferencias surgen de las distintas metodologías para detectar y evaluar las RAM's, las diferentes poblaciones estudiadas, estilos diferentes de prescripción y los criterios de inclusión y exclusión utilizados<sup>36</sup>.

Se ha reportado que en medios hospitalarios, aproximadamente el 5% de los ingresos son debidos a RAM's. Que el 10-20% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más RAM's (7% graves y 0.32% mortales)<sup>36</sup>.

Un estudio realizado por la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) en Argentina reveló que las mujeres presentaron casi cuatro veces más RAM's del sistema gastrointestinal que los hombres siendo el 68% leves, 23% moderadas, 7.3% graves, y 0.1% fatales<sup>35</sup>. Y los fármacos más comúnmente implicadas fueron:

Antiinfecciosos	29.2%
Del tracto alimentario y metabolismo	19.7%
Del sistema nervioso	16.0%
Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	12.2%
Del sistema respiratorio	5.1%
Cardiovasculares	4.8%
Genitourinario y hormonas sexuales	4.0%
Hormonas	3.2%

La reacciones a nivel gastrointestinal son de las más frecuentes debido al gran número de fármacos que pasan por esta vía, y constituyen entre el 20% y el 40% de las que se presentan en pacientes hospitalizados<sup>36</sup>.

Cuando se producen RAM's predecibles y evitables, se pueden desarrollar acciones preventivas, de seguridad en el manejo de los fármacos para un uso racional de los mismos y de este modo generar una respuesta efectiva para la terapéutica de un paciente concreto afectado por una RAM's<sup>36</sup>.

## 2. Interacciones de los medicamentos.

Surge una interacción farmacológica cuando la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco, se modifica dentro de la superficie del organismo, por acción de una segunda sustancia química. Esta segunda sustancia puede ser otro fármaco, o un material químico de la dieta o del medio ambiente. A medida que aumenta el número de fármacos utilizados simultáneamente, la posibilidad de interacciones farmacológicas aumenta en proporción geométrica<sup>46</sup>.

Los mecanismos de las interacciones de los fármacos pueden ser muy variados y complejos, y en algunos casos participan incluso varios de ellos. Por esta razón, cualquier clasificación tiende a simplificar excesivamente el problema. En general los fármacos pueden interactuar antes de ser administrados (cuando se mezclan en recipientes para administración intravenosa; en jeringas, etc.) durante su absorción y distribución; en su unión con el receptor o el aceptor; en los procesos de la respuesta efectora; en los sitios de procesos metabólicos, durante el metabolismo o la excreción<sup>46</sup>.

Los tipos de interacciones dependen de la posible incompatibilidad farmacológica, las interacciones farmacodinámicas y las farmacocinéticas. Dado que muchas de las interacciones son de tipo farmacocinético (principalmente por el metabolismo hepático) es relevante conocer el lugar del metabolismo de los mismos para prever dichas interacciones, ya que el metabolismo de los fármacos puede alterarse por la enfermedad o por las interacciones con otros medicamentos<sup>47</sup>.

Los fármacos que alteran la rapidez del vaciamiento gástrico o la motilidad del intestino, pueden producir importantes interacciones farmacológicas. La atropina y otros fármacos anticolinérgicos, o los fármacos oleosos (como aceite de ricino), demoran el vaciamiento gástrico, con lo que aumenta o disminuye la absorción del segundo fármaco, con base en el hecho de si se absorbe o no este último en el estómago o en el intestino delgado, respectivamente; los agentes parasimpaticomiméticos tienen el efecto opuesto. En forma similar los agentes anticolinérgicos o los productos que estríen (opiáceos, agentes bloqueadores ganglionares) retardarán la desintegración de la tableta y su disolución, impidiendo que el segundo fármaco se ponga en contacto óptimo con la mucosa. Además al demorarse el paso del fármaco por las vías gastrointestinales, pueden observarse excesiva toxicidad.

El aumento del peristaltismo producido por laxantes y otros fármacos pueden aminorar el tiempo de disolución y de absorción de tabletas con capa entérica o de liberación controlada. Además, el abuso de catárticos, que conducen a la pérdida de potasio, potenciará la toxicidad de los digitálicos.

Al alterar la rapidez o el volumen sanguíneo en las mucosas: los fármacos pueden modificar la absorción de otros agentes. Esto puede observarse en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

La modificación o eliminación de la microflora del huésped en el intestino puede alterar en forma sustancial la susceptibilidad de los pacientes a los fármacos.

La amplia gama de pH intestinal permite que las alteraciones inducidas por fármacos en forma directa o indirecta modifiquen los gradientes ácido-base, lo que a su vez; puede cambiar la ionización, la solubilidad o estabilidad de un medicamento.

Muchos fármacos son electrolitos débiles, y por ello, la disminución o el aumento de pH influirá notablemente en la rapidez y la magnitud de la absorción, al influir en el grado de ionización.

La estabilidad o la solubilidad de muchos fármacos depende del pH, por ejemplo, las penicilinas lábiles se destruyen en forma variable en medio ácido, mientras que dicho medio es óptimo para la absorción de hierro. Las alteraciones del pH gástrico o duodenal influyen profundamente en el vaciamiento gástrico.

Varios componentes de los alimentos o de los fármacos pueden activamente quelar o adsorber los fármacos en el interior del intestino, disminuyendo su absorción.

Otras interacciones fisicoquímicas pueden tener importancia terapéutica. Los agentes osmóticamente activos a veces alteran la absorción de los fármacos; pueden formar sales que son más o menos estables, solubles o absorbibles que los agentes originales; los agentes liposolubles (por ejemplo las vitaminas A, D, E y K) serán secuestrados por los fármacos oleosos; los agentes tensoactivos pueden incrementar la absorción de fármacos que se absorben poco, al disminuir la tensión superficial o al facilitar la mezcla intraluminal, el contacto del fármaco con la mucosa, o ambos fenómenos.

Algunas interacciones farmacológicas importantes pueden alterar la distribución de los fármacos al afectar su unión a las proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo o el transporte del mismo a través de membranas.

Las proteínas y los elementos celulares del plasma (muy particularmente los glóbulos rojos) son "portadores" de muy diversas sustancias endógenas (hormonas) y exógenas (fármacos). El enlace depende del número de sitios de unión disponibles, y de la afinidad del fármaco por tales sitios. El fármaco unido suele ser inactivo, pero está en equilibrio reversible con la fracción activa libre.

Solamente hay un número limitado de sitios de unión disponibles en las proteínas, y por ello un fármaco puede desplazar a otro si la afinidad del agente que desplaza es mayor que la del agente unido. Si un fármaco unido es desplazado, el aumento en la fracción activa libre del mismo originará, de manera inmediata, aumento en la respuesta terapéutica y aceleración de la vida media, ya que hay más fármaco libre capaz de metabolizarse y excretarse.

Por lo regular los fármacos muy ácidos se unen a las proteínas plasmáticas, y desplazan otros fármacos.

La mayor parte de los fármacos no polares son metabolizados en el hígado, por ello, cualquier medicamento que se administre simultáneamente y que influya en el flujo sanguíneo hepático, puede alterar la respuesta de agentes como el propanolol. En forma similar los agentes cardiovasculares, al alterar la presión arterial y el volumen plasmático, pueden tener efecto notable en la distribución de un segundo agente.

La intensidad y duración del efecto farmacológico de muchos medicamentos, depende de la rapidez de su metabolismo. A través de acciones en las enzimas microsómicas tisulares, particularmente las hepáticas, las renales y las de la mucosa gastrointestinal, los fármacos o sus metabolitos pueden acelerar (inducción enzimática) o aminorar (inhibición enzimática) la rapidez del metabolismo de ellos mismos, o de otros fármacos afines o no afines. No existe relación química sencilla entre los inductores y los inhibidores, y entre los fármacos que resultan afectados

en cualquiera de las dos respuestas. Aún más, algunos fármacos pueden tener un efecto bifásico. El metabolito, desde el punto de vista farmacológico, puede ser menos o más activo o tóxico que el fármaco original, y por ello, el resultado final y la respuesta final son a menudo complejos. De este modo cuando se administran juntos dos inductores que producen efectos sedantes, es imposible predecir el resultado clínico en lo que respecta al efecto neto de potenciación, en comparación con el de inducción. En términos generales, las enzimas microsómicas que participan en la inducción y la inhibición son aquellas que median la desalquilación, la hidroxilación aromática, la oxidación de las cadenas laterales, la desaminación, la sulfoxidación, la reducción ligada al azo y la glucuronidación.

De las diversas vías de excreción de los fármacos las interacciones farmacológicas en que participa el aparato urinario son las únicas de importancia clínica.

Las interacciones de los fármacos pueden alterar la excreción de otros fármacos por orina, al aumentar o disminuir la filtración glomerular, la secreción tubular o la resorción tubular activa o pasiva. Los mecanismos más importantes que participan en estas interacciones son las alteraciones en el flujo sanguíneo glomerular, los cambios en el gradiente osmótico o del pH dentro de los túbulos, o la competencia por los sistemas de transporte tubular<sup>46</sup>.

Un estudio suco de interacciones medicamentosas en consulta general mostró que el grado de incidencia de interacciones potenciales fue de 12% para todos los pacientes que consumían 2 o más fármacos y 22% para los ancianos (mayores de 65 años) expuestos a la misma condición<sup>1,48</sup>. En otros tres estudios de atención primaria el valor del potencial de interacción para pacientes expuestos a polifarmacia fueron 30%, 24% y 42%<sup>1,49,50</sup>.

Otro estudio realizado con registros médicos de pacientes mayores de 60 años se observó un riesgo potencial de interacciones medicamentosas de 42% y los fármacos que mostraron el más alto porcentaje fueron la digoxina, furosemide y antidiabéticos, que eran también los más frecuentemente prescritos<sup>1,51</sup>.

En Dinamarca un estudio mostró que de 911 pacientes de medicina interna 277 presentaban al menos una interacción medicamentosa potencial<sup>1,52</sup>. Otro estudio en el mismo país enfocado sobre la admisión a medicina interna mostró que el 10% de las admisiones se debían a problemas iatrogénicos y, 12% mostraban síntomas de interacciones medicamentosas. Se ha sugerido que la tercera parte de las admisiones podían haber sido prevenidas si se ajustara el régimen terapéutico<sup>1</sup>; a pesar de que la existencia de interacciones farmacológicas no es por sí misma una contraindicación para el uso de los fármacos, ya que, en situaciones necesarias, existe la posibilidad de ajustar las dosis<sup>47</sup>.

### 3. Incumplimiento y prescripciones potencialmente inapropiadas.

Estudios han demostrado que sólo alrededor de un tercio de los pacientes tratados en práctica general cumplen cabalmente con el tratamiento propuesto por el médico, un tercio cumple parcialmente, y el otro tercio desobedece completamente la terapéutica<sup>1,53,54</sup>. Al relacionar el número de medicamentos utilizados con el incumplimiento del régimen terapéutico se ha observado que cuando el número excede de cuatro o cinco fármacos, existe un incremento significativo en errores durante la medicación<sup>1,55-59</sup>; por lo que el incumplimiento es una importante causa de fracasos en los tratamientos y puede llevar a serias complicaciones médicas<sup>1,18</sup>.

Algunos estudios han encontrado que los pacientes expuestos a polifarmacia frecuentemente cambian sus regímenes terapéuticos<sup>1,60</sup>. Si el tratamiento de un paciente consiste de múltiples fármacos, puede ser difícil para el paciente cumplir con dicho tratamiento y, a el médico puede dificultársele el control del mismo<sup>1,56</sup>.

En los ancianos, por las afecciones múltiples se puede conducir al consumo simultáneo de varios medicamentos; es común encontrar fallos en el cumplimiento del tratamiento, o errores en la administración a consecuencia de las limitaciones propias de la edad, como el deterioro visual, auditivo y mental<sup>25</sup>. El organismo senil presenta cambios fisiológicos que por sí mismos pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia de muchos medicamentos y las características también pueden diferir de los del adulto joven, la respuesta puede estar aumentada o disminuida<sup>25,61</sup>.

En un estudio realizado en Canadá, específicamente en ancianos de Québec en 1994, se definieron tres tipos de prescripciones consideradas de alto riesgo: las prescripciones de fármacos por un periodo prolongado (por ejemplo, benzodiazepinas por más de 30 días consecutivos), fármacos que están relativamente contraindicados para los ancianos y combinaciones peligrosas (como pueden ser dos o más fármacos de la misma categoría)<sup>62,63</sup>. Y se encontró que pacientes tomando menos de 4 fármacos presentan un riesgo de 12%, mientras que los que toman más de 5 fármacos presentan un riesgo de 40% de presentar alguna prescripción potencialmente inadecuada<sup>62,64</sup>.

El uso simultáneo de varios fármacos de una misma categoría por un mismo individuo ha sido frecuente sin haber diferencia entre pacientes interno o externos<sup>11</sup>. Y en un estudio en personas con retraso mental se encontró que uno de cada cuatro usuarios de anticonvulsivos no estaba diagnosticado de epilepsia<sup>11</sup>. A pesar de que algunos autores expresan que su uso puede deberse a otras indicaciones, por ejemplo como analgésicos<sup>65</sup>, debe considerarse que estos fármacos pueden causar por sí mismos problemas conductuales, vocalizaciones disruptivas, agitación, autolesiones y agresividad<sup>66-69</sup>. La mitad de los usuarios de anticonvulsivantes en dicho estudio recibían

polifarmacia anticonvulsiva. La polifarmacia anticonvulsiva es necesaria en algunos casos<sup>70</sup>, pero no se recomienda de forma generalizada<sup>71</sup>. La monoterapia proporciona mejor control con menos efectos adversos<sup>47,72,73</sup>. En otros estudios la prevalencia de polifarmacia anticonvulsiva entre personas con retraso mental fue de 31-47%<sup>74-77</sup>.

Por medio del sistema de reportes espontáneos de la Facultad de Medicina de la UNNE se encontró que 16% de las RAM's que se reportaron, requirieron de tratamiento farmacológico y el 5% llevó a la hospitalización. Por otro lado, el 30% de las RAM's fueron calificadas como prescripciones irracionales<sup>36</sup>.

#### 4. Costos.

La polifarmacia puede ser responsable de gastos innecesarios en salud debido directamente al costo de los medicamentos, pero indirectamente debido al incremento en el número de hospitalizaciones causadas por complicaciones relacionadas con los fármacos. El beneficio de reducir la polifarmacia en la población ha sido dirigida a recortar gastos tanto en atención médica como en hospitalización<sup>1,78,79</sup>. Un estudio de costo-beneficio que consideró las reacciones adversas de los medicamentos (RAM's) encontró que 5.8% de la atención médica fue causada por estas reacciones y concluyó que una reducción en la frecuencia de RAM's reduciría costos directa o indirectamente y además beneficiaría la salud de los pacientes<sup>1,80</sup>.

Las RAM's afectan la vida del paciente, aumentan los costos de asistencia, imitan enfermedades y dificultan el diagnóstico<sup>36</sup>. Además se considera que el 90% de los medicamentos son consumidos en atención primaria y, se ha estimado que el 40% de los pacientes presenta como mínimo un efecto adverso durante su tratamiento<sup>36</sup>.

### C. Perfil de los pacientes expuestos a polifarmacia.

La mayoría de los estudios han mostrado que la polifarmacia se incrementa con la edad y que las mujeres han estado más expuestas que los hombres<sup>1,81,82</sup>. La edad esta asociada con la multimorbilidad y, tanto la edad como la multimorbilidad han sido señaladas como predictores de polifarmacia<sup>1,83</sup>. Aunque no todos los estudios han encontrado esta correlación<sup>1,84,85</sup>. La polifarmacia entre los ancianos mayores (mayores de 80 años) es un poco más baja que en el resto de los ancianos (60 a 79 años) según algunos estudios<sup>1,86,87</sup>, y se ha sugerido que esto puede deberse a que los que alcanzan las edades más avanzadas son aquellos que gozan de una mejor salud. En los ancianos, sin embargo, no se ha encontrado diferencia entre géneros en la prevalencia de polifarmacia<sup>1,82,88,89</sup>. Y algunos estudios longitudinales han indicado que existe una alta mortalidad entre los pacientes que están sujetos a tratamientos con varios fármacos<sup>1,90</sup>.

En España se realizó un estudio donde se buscó la influencia de múltiples variables (edad, género, estado civil, nivel de instrucción, categoría social, número de enfermedades crónicas, autopercepción de salud, contacto con los servicios sanitarios, dificultad visual y auditiva, deterioro cognitivo, trastornos depresivos, apoyo social y actividades básicas e instrumentales de la vida diaria), sobre el consumo elevado de medicamentos (4 o más) en pacientes de más de 65 años. De las variables estudiadas se encontró que las que presentaban asociación con el número elevado de medicamentos (4 o más) fueron la edad (75 años o más), la presencia de tres o más enfermedades crónicas y el nivel de salud autopercebida<sup>108</sup>. Esta asociación concuerda con otros autores<sup>27,90,91</sup>.

#### 1. Edad y género.

Se ha demostrado que la prevalencia de polifarmacia incrementa junto con la edad, pero entre los ancianos mayores (>75 años<sup>25</sup>, >84 años<sup>26</sup>, >90 años<sup>92</sup>) la polifarmacia comienza a disminuir. Y se ha encontrado que la polifarmacia es mayor en mujeres que en hombres en pacientes menores de 70 años<sup>25,26,88</sup>, pues después de esta edad la polifarmacia se ha encontrado en igual proporción tanto en hombres como en mujeres<sup>88</sup>.

La incidencia de polifarmacia menor se ha reportado de 12% en hombres y 16% en mujeres a lo largo de un año, y para la polifarmacia mayor de 2% y 3% respectivamente<sup>88</sup>.

Otras consecuencias negativas provocadas por el uso de fármacos son debidas a cambios fisiológicos y morfológicos que ocurren en el proceso de envejecimiento<sup>93</sup>, y a la pluripatología característica de este grupo de edad.



El efecto de los fármacos en los cambios relacionados con la edad, como declinación de la función renal y biliar, hipoalbuminemia, reducción de peso corporal y multimorbilidad pueden incrementar el riesgo de polifarmacia y por lo tanto elevarse la frecuencia de reacciones adversas de los medicamentos<sup>1,52</sup>.

Con la edad se producen los siguientes cambios<sup>36,47,94</sup>:

- ❖ La producción de jugo gástrico es más lenta, el número de células absorbentes intestinales es menor y la irrigación intestinal también esta disminuida. Por lo que la absorción de medicamentos que requieren transporte activo esta disminuida.
- ❖ La cantidad total de agua corporal disminuye alterando potencialmente el volumen de distribución y la vida media de algunos fármacos.
- ❖ Hay menor cantidad de proteínas plasmáticas , particularmente albúmina, por lo que los medicamentos se unen menos a ellas y aumenta la fracción libre.
- ❖ Puede reducirse el metabolismo hepático.
- ❖ La menor irrigación hepática afecta sobre todo a los fármacos con importante efecto de "primer paso" (propranolol, lidocaina, nitritos, etc.).
- ❖ Disminución de las reacciones enzimáticas de la fase I (reducción, oxidación, hidrólisis, hidroxilación, N-alkilación y sulfoxidación).
- ❖ La eliminación renal declina de forma progresiva con la edad, disminuyendo potencialmente la irrigación, filtración, secreción tubular y reabsorción.

En el recién nacido se encuentran las siguientes características que influyen en la farmacocinética y / o farmacodinamia<sup>36</sup>:

- ❖ No han madurado los sistemas microsomaes hepáticos, sobre todo son deficitarios los sistemas de oxidación, desaminación, sulfonación y glucuronización, por lo que la sustancia que deberian circular conjugadas lo hacen libremente y pueden desplazar a la bilirubina de su unión a proteínas plasmáticas y provocar ictericia nuclear.
- ❖ Existe mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica lo que permite que los fármacos acceder más fácilmente al sistema nervioso central (SNC).
- ❖ En el recién nacido esta inmaduro el riñón, con alteración en la excreción de los fármacos.
- ❖ La filtración renal es de sólo el 30% de la del adulto y no existe secreción tubular, función a la que se llega aproximadamente al año de edad.

En los ancianos la administración de muchos fármacos juntos involucra numerosos riesgos en los pacientes geriátricos, además de los ya mencionados, como pueden ser prescripciones

potencialmente inapropiadas, desórdenes cognitivos, caídas, fracturas, depresión e incontinencia<sup>62,64,95</sup>. Por los que se recomienda ajustar las dosis de medicamentos en el tratamiento de los pacientes seniles, un ejemplo de los anterior es la reducción que se recomienda de la dosis de antiepilépticos en un 20%, debido a que existe un mayor potencial de toxicidad, que se expresa fundamentalmente a nivel del SNC<sup>47</sup>.

## 2. Patologías y medicamentos consumidos.

La polifarmacia puede ser causada por fármacos empleados para la misma enfermedad, pero también puede ser resultado del tratamiento de enfermedades simultáneas. Se ha encontrado que la mayoría de los pacientes usuarios de polifarmacia han sido tratados con fármacos de diferentes clases terapéuticas, lo que se ha señalado como indicador de multimorbilidad<sup>1</sup>. La multimorbilidad se incrementa con la edad y según estudios en la población en general señalan que aproximadamente 80% de las personas de 65 años o más padecen por lo menos una enfermedad crónica<sup>1,16,82,96,97</sup>.

Se ha mencionado que el aumento de la esperanza de vida conlleva a un incremento del número de enfermedades crónicas que afectan más de un órgano o sistema<sup>98</sup>, lo cual repercute en un aumento considerable del uso y consumo de fármacos en la población anciana<sup>99</sup>, situándose este grupo como el mayor consumidor del gasto farmacéutico en este país (87.8%)<sup>100</sup>.

Una proporción importante de fármacos consumidos en enfermedades crónicas son poco eficaces para las indicaciones teóricas a las que están destinadas, ya que todavía existen pocos tratamientos curativos de las enfermedades crónicas<sup>101,102</sup>. Esto conduce al consumo de múltiples fármacos que producen un elevado número de reacciones adversas<sup>101,104</sup>, que están directamente relacionadas con el número de fármacos consumidos<sup>105</sup>. Ya que se ha encontrado una relación positiva al realizar un análisis de regresión lineal simple entre el número de fármacos consumidos y las enfermedades crónicas de los pacientes ancianos<sup>36</sup>.

Se ha observado que los problemas de salud que están siendo tratados son el mayor predictor de polifarmacia<sup>1</sup>. Así, los pacientes tratados por enfermedades cardiovasculares, anemia y problemas respiratorios han presentado un riesgo cuatro veces mayor de presentar polifarmacia mayor que el resto de los pacientes.

Al referirse a los problemas de salud y asociarlos con la edad se ha encontrado que los fármacos cardiovasculares y analgésicos son los más utilizados por los ancianos expuestos a polifarmacia mayor; mientras que los antiasmáticos, diuréticos, psicotrópicos, antiulcerosos y antidepressivos son los predominantes en la juventud expuesta a polifarmacia mayor<sup>1,81</sup>. Además deben considerarse a

las mujeres de entre 12 y 50 años que emplean anticonceptivos, lo que además acarrearía más interacciones medicamentosas<sup>47</sup> y otras posibles RAM's.

En un estudio sobre el uso de medicamentos en casas de enfermería, el riesgo de polifarmacia se encontró que fue máximo cuando los pacientes eran tratados por padecimientos cardiovasculares<sup>1</sup>. Y dentro de los fármacos empleados para estos padecimientos, ha sido encontrado que los diuréticos son los más frecuentemente prescritos<sup>1</sup>.

La polifarmacia se ha encontrado que es frecuente entre los usuarios de terapia cardiovascular, de antitrombóticos, analgésicos y antihipertensivos<sup>88</sup>; y se ha encontrado que el 80% de los pacientes expuestos a polifarmacia mayor toman algún tipo de fármaco cardiovascular<sup>88</sup>.

La siguiente tabla muestra los medicamentos más consumidos por pacientes expuestos a polifarmacia en pacientes de Funen, Dinamarca en 1994.

Tabla 1. Prevalencia del tipo de medicamentos utilizados por pacientes expuestos a polifarmacia mayor.

	<45 años (n=250)	45-64 años (n=1509)	>64 años (n=3684)	Total (n=5443)
Diuréticos	38%	65%	82%	76%
Cardiacos	8%	26%	44%	38%
Calcio bloqueadores	14%	27%	27%	26%
Beta bloqueadores	13%	13%	6%	10%
Analgésicos	8%	26%	44%	38%
Antiasmáticos	42%	38%	33%	35%
Antirreumáticos	19%	21%	20%	20%
Antiulcerosos	21%	18%	17%	18%
Esteroides Sistémicos	14%	15%	17%	16%
Antidiabéticos	12%	13%	14%	14%
Psicotrópicos	25%	16%	12%	14%
Antidepresivos	16%	14%	10%	11%

Fuente: referencia 88

Se ha observado que entre pacientes de edad avanzada, las mujeres consumen más antidiabéticos, analgésicos, hipotensores y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), mientras que el hombre presentan un mayor consumo de fármacos gastrointestinales y antiasmáticos<sup>26</sup>.

El uso de antiácidos y laxantes se ha notado que puede deberse a la presencia de efectos adversos de los psicofármacos y anticolinérgicos<sup>92</sup>.

### 3. Consistencia y duración del tratamiento.

Un estudio en Dinamarca mostró que para pacientes expuestos a polifarmacia menor la duración promedio de exposición de un episodio fue de 20 días y 13 días para los expuestos a polifarmacia mayor. Se observó que se presentaron en promedio dos episodios de polifarmacia durante el año en que se realizó el estudio (1994) para todos los pacientes expuestos a la misma; donde el número promedio de días de exposición por año para individuos con polifarmacia menor fue 61 días, y 40 días para los de polifarmacia mayor. Entre los individuos con polifarmacia menor 10.5% estuvo expuesta por más de 350 días del año, y 2.6% para los pacientes expuestos a polifarmacia mayor.<sup>20</sup>

Tabla 2. Distribución de los pacientes expuestos a polifarmacia.

	1-10 Días	11-50 Días	51-200 Días	201-350 Días	Más de un año	Total
Polifarmacia menor (2 a 4 fármacos)	2924 (21,9%)	3380 (25,3%)	3125 (23,4%)	2524 (18,9%)	1396 (10,5%)	13349 (100%)
Polifarmacia mayor (5 o más fármacos)	556 (23,4%)	759 (31,9%)	714 (30,0%)	287 (12,1%)	61 (2,6%)	2377 (100%)

Fuente: referencia 20

Un estudio realizado en Dinamarca mostró que en un día aleatorio la polifarmacia menor se presentaba entre 8.3% y 8.7%, y la polifarmacia mayor aproximadamente en 1.2% de la población en general<sup>20,88</sup>, pero al estudiar la prevalencia de casos del un año completo se encontraron 23.6% episodios de polifarmacia menor y 5.1% de polifarmacia mayor en la misma población<sup>88</sup>.

Se ha encontrado que es más frecuente encontrar tratamientos de 7 o más medicamentos en pacientes hospitalizados, sean o no de edad avanzada, en comparación con los que se encuentran en cuidado propio o familiar<sup>11,62</sup>. Lo que puede traducirse como que un número elevado de medicamentos entre el grupo de pacientes hospitalizados puede haber resultado en más reacciones adversas de los medicamentos, interacciones de los mismos y empobrecimiento del tratamiento terapéutico, lo cual contribuyó a su hospitalización<sup>60,106-108</sup>.

#### D. Poblaciones y métodos para estudio de la polifarmacia.

Los estudios de fase IV de farmacología clínica o de farmacovigilancia constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas perjudiciales y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficios no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento, empleando técnicas de análisis poblacional, con bases farmacoepidemiológicas<sup>35</sup>.

La validez de los estimadores epidemiológicos para la polifarmacia (prevalencia, incidencia, etc.) están relacionados con el método usado para la identificación de esta. La mayoría de los métodos empleados se basan en cuestionarios y entrevistas<sup>1,56,86,109-111</sup>, algunos se han basado en registros de hospitales<sup>1,112</sup>, y muy pocos en pruebas de orina y sangre<sup>1,110,113,114</sup>; ya que dichos estudios están dirigidos a proporcionar información sobre los fármacos que los pacientes consumen en el momento en cuestión. La validez de los datos provenientes de entrevistas pueden, sin embargo, estar influenciado por el recuerdo, problema que aumenta con los pacientes de edad avanzada<sup>1</sup>.

La mayoría de los estudios sobre la ocurrencia de polifarmacia ha estado basada principalmente en poblaciones como pacientes hospitalizados o en casas hogar<sup>1,81,115</sup>. Son pocos los estudios que se han referido a la población en general, y el conocimiento que se tiene sobre la prevalencia e incidencia de polifarmacia en la población es escasa<sup>1,116-118</sup>. Son necesarios más conocimientos sobre la epidemiología de la polifarmacia en la población, con objeto de evaluar la extensión del problema e identificar a los individuos que están particularmente expuestos. Las intervenciones dirigidas a reducir los problemas asociados con la polifarmacia pueden ser más efectivos cuando se enfocan a pacientes con alto riesgo<sup>1</sup>.

Los estudios que emplean bases de datos tienen la desventaja de no contener información sobre las dosis y la duración de tratamiento<sup>1,20</sup>. Otra restricción para este tipo de estudios es la omisión del uso de medicamentos de libre acceso u OTC (*over the counter*), como pueden ser los salicilatos, el paracetamol, ibuprofen, algunos antiulcerosos, laxantes y antitusivos<sup>1</sup>. Un estudio por medio de entrevistas mostró que alrededor del 43% de los hombres y 36% de las mujeres consumieron uno o más medicamentos OTC en el periodo de 2 semanas<sup>1,123</sup>. Y se ha demostrado que existe una asociación significativa entre el uso de fármacos prescritos y OTC<sup>1,116,119</sup>, por lo que la prevalencia verdadera de polifarmacia en la población es mayor de la estimada en algunos estudios<sup>1</sup>. En un estudio canadiense en pacientes de edad avanzada se mostró que 5 de los 10 fármacos más consumidos están disponibles sin prescripción<sup>62</sup>.

## E. Panorama de salud en México.

El panorama de mortalidad de la población mexicana de 60 años y más muestra que entre 1980 y 1990 las 10 principales causas de muerte fueron de tipo no transmisible. Durante este periodo, la enfermedad isquémica del corazón subió del cuarto al primer lugar; los trastornos de las glándulas endócrinas, del metabolismo y trastornos de la inmunidad se trasladaron del tercero al segundo; las enfermedades de la circulación pulmonar y otras formas de enfermedades del corazón cayeron del primero al tercero, y las enfermedades de otras partes del aparato digestivo pasaron del segundo al cuarto sitio. El resto de las causas se mantuvo en su posición, con excepción de las deficiencias de la nutrición que se movieron del décimo al octavo lugar<sup>120</sup>.

Un análisis de la Encuesta Nacional de Salud de 1988 hizo notar que entre los pacientes mayores de 60 años los padecimientos transmisibles, las infecciones respiratorias agudas registraban una prevalencia seis veces más alta con respecto a las enfermedades diarreicas. Por su parte, en el rubro de trastornos crónico-degenerativos, la hipertensión arterial fue casi 1.5 veces mayor que la diabetes mellitus y aproximadamente cuatro veces superior a las enfermedades cardíacas<sup>120</sup>. Y al buscar asociación con la edad se observó que en los trastornos de tipo crónico-degenerativo, las enfermedades cardíacas mostraron un aumento a medida que avanzaba la edad; en cambio, la prevalencia por diabetes mellitus disminuyó a medida que la población envejeció, aunque esto sólo fue significativo para los sujetos de 80 y más años<sup>120</sup>. Estos resultados han sido reportados de manera similar en Estados Unidos<sup>120,121</sup>.

Así mismo se encontró, del análisis estratificado por edad, que las mujeres tienen 23% más riesgo de enfermar por infecciones respiratorias agudas, 2.42 veces más por hipertensión arterial y 32% más por diabetes mellitus en comparación con los hombres<sup>120</sup>.

De las dieciséis delegaciones que conforman el Distrito Federal, son tres las que pueden ser consideradas con Condiciones de Vida (CV) "Precaria", según los valores del Índice General de Calidad de Vida (IGRAL): Milpa Alta, Tláhuac y Xochimilco. El grupo de CV "Mala", según el IGRAL, está conformado por tres delegaciones: Iztapalapa, Cuajimalpa y Magdalena Contreras. En las categorías con niveles intermedios de CV se ubican cuatro clasificadas como "Regular": Tlalpan, Alvaro Obregón, Gustavo A. Madero e Iztacalco. Y tres que fueron consideradas como "Suficiente": Venustiano Carranza, Azcapotzalco y Cuauhtémoc. Las delegaciones con valores más altos del IGRAL fueron clasificadas en el grupo de CV "Satisfactoria"; este conjunto está integrado por Miguel Hidalgo, Coyoacán y Benito Juárez<sup>122</sup>.

A lo largo de la zona metropolitana es posible ver proporciones muy altas de enfermedades infecciosas, crónico degenerativas, enfermedades respiratorias y deficiencias nutricionales en

delegaciones como Milpa Alta, Tláhuac e Iztapalapa, en donde además se aprecian prevalencias elevadas de enfermedades crónicas y donde la violencia y los accidentes generan un grave problema de lesiones (por ejemplo: Cuauhtémoc y Cuajimalpa). Si bien la mortalidad infantil ha descendido en las últimas décadas, las diferencias entre las delegaciones van de 16 defunciones en menores de un año por cada 1000 nacidos vivos registrados (NVR) a 31 por 1000 NVR, en donde delegaciones como Cuajimalpa, Magdalena Contreras e Iztapalapa presentan mortalidades más elevadas<sup>122</sup>.

El panorama de salud de los habitantes de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México condensan la multiplicidad de carencias y / o elementos de protección que se desarrollan en la ciudad, dando origen a complejos problemas cuya solución trasciende el simple ámbito sectorial. Se presenta así un fenómeno de polarización epidemiológica en donde los grupos sociales más empobrecidos presentan una sobremorbilidad y sobremortalidad respecto a otros grupos de población, con elevada incidencia de enfermedades infecto-contagiosas y una creciente mortalidad por enfermedades crónicas y lesiones accidentales e intencionales.

Muchos problemas agudos que incluso requieren hospitalización se relacionan con el uso excesivo e inadecuado de medicamentos, por lo que el simple hecho de suspender medicamentos, ajustar la dosis y el horario, y ordenar de manera meticulosa la terapéutica puede solucionar los problemas, por lo que sólo mediante la vigilancia farmacológica continua puede evitarse el problema de la polifarmacia y sus consecuencias. Hay que eliminar el gasto poco a poco y no dar medicamentos inespecíficos para síntomas inespecíficos. El régimen de administración de medicamentos debe ser lo más simple posible para no abrumar al paciente ni a sus familiares.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la actualidad el uso de múltiples medicamentos (polifarmacia) es un problema que puede causar serios daños en la salud como pueden ser presencia de interacciones fármaco-fármaco, ineficiencia de la terapia y presencia de reacciones adversas de los medicamentos.

Este problema esta asociado con muchos aspectos como son las patologías múltiples del paciente, la habilidad del paciente para entender la importancia de cada fármaco en su tratamiento y el cumplimiento del régimen terapéutico.

La variedad cada vez más amplia de productos en el mercado farmacéutico, influenciado también por la apertura de los mercados, ha ayudado al aumento de consumo coexistente de múltiples medicamentos, lo que hace necesario una selección racional de medicamentos con el fin de lograr una mejor terapia medicamentosa. Ello se fundamenta en que nuevos o mayor cantidad de medicamentos en el mercado, no necesariamente significa avances terapéuticos, originando confusión y complicaciones terapéuticas.

A lo largo y ancho del mundo se están realizando estudios relacionados con la polifarmacia, ya que ha sido reconocido como un fenómeno que es imprescindible vigilar para mantener sistemas de atención médica de calidad donde la participación de todos los profesionales de la salud se ven involucrados.

En México se han realizado estudios estadísticos sobre salud a nivel Nacional y Estatal, pero los estudios que existen sobre el consumo de medicamentos y polifarmacia son escasos.

Al no existir información sobre la frecuencia, tipo de polifarmacia y factores asociados como: edad, género y patologías se propuso emprender un estudio con los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS, que nos brinde los primeros datos referentes a este aspecto y, de esta manera obtener un panorama sobre el consumo de medicamentos por parte de estos pacientes.



### **III. OBJETIVOS.**

#### **A. Objetivo General.**

- Caracterizar los factores asociados a la polifarmacia en pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 de IMSS.

#### **B. Objetivos particulares**

- Cuantificar la frecuencia y tipo de la polifarmacia que se presenta en los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS.
- Conocer la relación de la polifarmacia con las reacciones adversas de los medicamentos, y las interacciones medicamentosas potenciales en estos pacientes.
- Determinar el tipo de medicamentos más frecuentemente consumidos por los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS.
- Establecer los factores asociados a la polifarmacia (género, edad, patologías y duración de los tratamientos).

### **IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

Considerando los resultados de los estudios realizados entorno a la polifarmacia en varios países y a la morbilidad de la zona en la que se encuentra ubicado el Hospital General Regional No. 25 del IMSS, se espera que los pacientes que presentarán riesgo asociado de sufrir episodios de polifarmacia serán los pacientes de género femenino, edad avanzada, con tratamientos terapéuticos prolongados, con padecimientos del sistema circulatorio y/o con presencia de 3 o más padecimientos. Así mismo, se espera que la polifarmacia mayor será el principal indicador para la presencia de interacciones y RAM's en los pacientes de consulta externa de este Hospital.

## V. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

### A. Metodología.

#### Material.

Cuestionarios para la recolección de datos.

The medical Letter's Drugs Interactions Program 1987 (DIP).

Sistema Estadístico para Epidemiología con Microordenadores EPI INFO 2000

#### Método.

Se solicitó la participación voluntaria de pacientes de consulta externa de Hospital General Regional No. 25 del IMSS , para la recolección de información por medio de una entrevista directa y personal garantizando la confidencialidad de los datos personales.

El cuestionario estaba diseñado para recolectar información referente a datos personales del paciente, enfermedades, tratamiento farmacológico, tiempo expuesto al mismo, alimentación, hipersensibilidades, presencia de eventos adversos en su tratamiento y medicamentos de automedicación.

Las enfermedades presentadas por los pacientes fueron clasificadas de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades<sup>123</sup>, y los medicamentos fueron clasificados de acuerdo a sus mecanismos de acción, usos terapéuticos y características químicas conforme a las bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman & Gilman<sup>124</sup>.

La identificación de interacciones de los medicamentos se basó en programa DIP (Drugs Interactions Program) y reportes bibliográficos<sup>47,125-129</sup>.

Los datos fueron introducidos en una base de datos MS excell 2000 y el análisis estadístico fue procesado en el sistema estadístico EPI INFO 2000.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **B. Tipo de estudio.**

Estudio observacional, prolectivo, transversal del mes de Junio a Diciembre de 2001.

## **C. Población.**

Pacientes que acudan a consulta externa en el Hospital General Regional No. 25 del IMSS entre el mes de Junio al mes de Diciembre de 2001.

## **D. Criterios.**

### **De inclusión:**

Todos los pacientes que reciban atención en consulta externa que reciban dentro de su tratamiento un fármaco o más.

### **De eliminación:**

Pacientes que desconozcan las respuestas, den información incompleta o no sean capaces de contestar.

## **E. Variables.**

### **Independientes:**

Género  
Edad  
Hipersensibilidad  
Patologías (número y tipo)  
Numero de medicamentos  
Duración del tratamiento

### **Dependientes:**

Interacciones Farmacológicas Potenciales.  
Tipo de polifarmacia.  
Menor: 2 a 4 fármacos  
Mayor: 5 o más fármacos  
Reacciones adversas a los medicamentos

## VI. RESULTADOS.

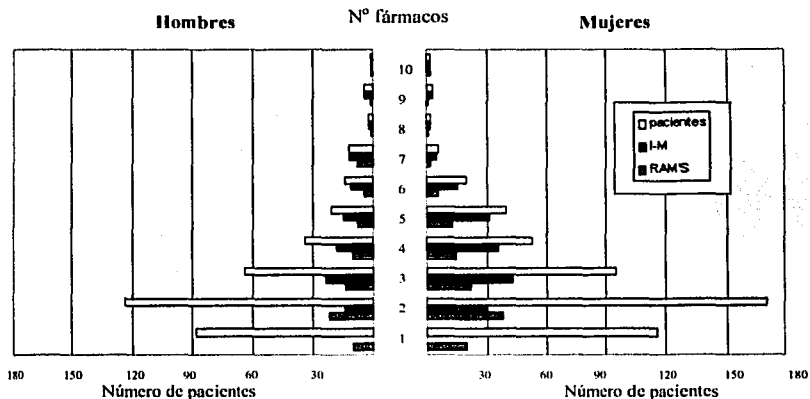
### A. Descriptivos.

De un total de 1000 encuestas se recolectó información de 872 individuos los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, 508 (58.25%) de pacientes de género femenino y 364 (41.73%) de género masculino, los cuales se agrupan por edades en la tabla 3.

Tabla 3. Características de la población.

Edad (años)	Género		Total de pacientes
	Hombres	Mujeres	
0 a 17	62	54	116
18 a 39	105	137	242
40 a 59	108	191	299
60 o más	89	126	215
Total	364	508	872

Para observar un panorama general y poder comparar la presencia de interacciones de los medicamentos, RAM's y el número de medicamentos consumidos por pacientes de cada género se da la gráfica 1, donde a los extremos se muestran los pacientes por género, al centro el número de fármacos consumidos y la escala inferior representa el número de pacientes.



Gráfica 1. Presencia de RAM's e interacciones de los medicamentos con relación al número de medicamentos consumidos y el género.

El número de fármacos consumidos por los pacientes de consulta externa varió desde 1 hasta 10 medicamentos (3 individuos). Y las clases de fármacos que fueron consumidos con más frecuencia se encuentran listados en la tabla 4.

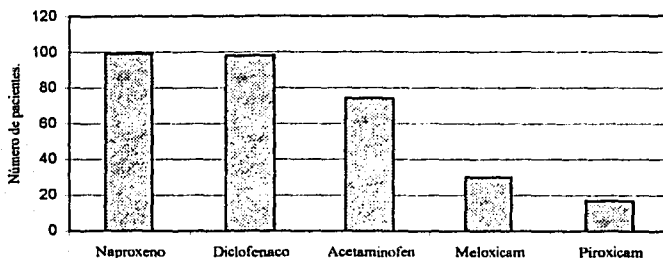
Tabla 4. Fármacos más consumidos en pacientes de consulta externa del HGR 25.

Fármacos	Pacientes con polifarmacia		Total de pacientes.
	Menor	Mayor	
AINES	242	76	372
De acción gastrointestinal	114	96	218
Antimicrobianos	111	53	178
Con acción sobre SNC	96	35	158
Inhibidores de la ECA	85	38	135
Catecolaminas y simpatomiméticos	92	36	135
Antagonistas de receptores adrenérgicos	70	26	113
Corticosteroides	65	28	100
Insulina e hipoglucemiantes	51	24	88
Antivirales	32	52	85
Hematopoyéticos	34	45	81
Anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios	52	23	80
Antagonistas de histamina	64	11	79
Vitaminas y minerales	32	37	72
Diuréticos	31	32	65
Calcificación y recambio óseo	27	29	56
Antineoplásicos	29	22	51
Dermatológicos	43	2	48
Bloqueadores de canales de Ca <sup>2+</sup>	25	17	45
Hormonas y sus antagonistas	16	8	43
Nitratos orgánicos	16	13	30
Antiparasitarios	18	10	28
Antiarrítmicos	13	10	23
Antimicóticos	7	12	19
Oftalmológicos	12	3	17
Antagonista de los receptores de angiotensina II	10	3	13
Antigotosos	2	8	11
Inmunomoduladores	8	2	11
Antagonista de receptores muscarínicos	5	2	9
Antihiperlipoproteínemicos	3	6	9
Vasodilatadores, antiartricosos y hemoorroidales	5	10	5
Antagonistas de metales pesados	1	1	2

Polifarmacia menor = 2 a 4 medicamentos.

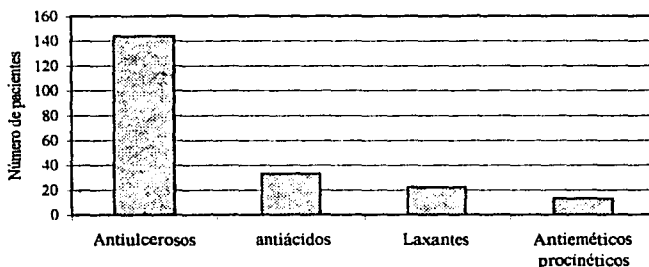
Polifarmacia mayor = 5 o más medicamentos.

En las gráficas 2 a 9 se grafican los fármacos más frecuentemente consumidos por los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25, ya que en la tabla 4, se agruparon por clases y dentro de estas clases se encuentran algunos que abarcan una mayor proporción.



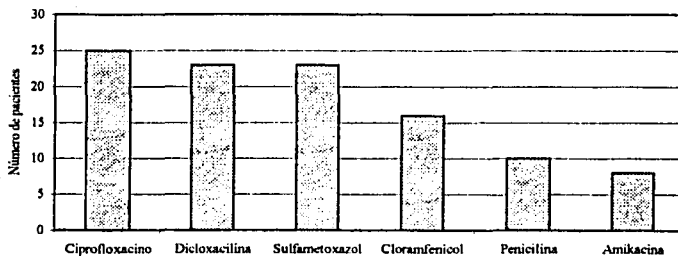
Gráfica 2. AINES más consumidos.

Es importante señalar que 62 pacientes declararon utilizar el ácido acetilsalicílico en su terapia, pero se consideró que su uso principal fue como antiplaquetario por la dosis en la que referían se administraba (alrededor de 100mg). Así fue considerado que 9 pacientes lo utilizaban como analgésico-antiinflamatorio mientras que 53 los emplearon como antiplaquetario.

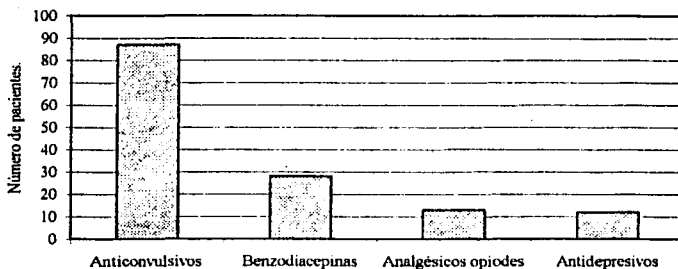


Gráfica 3. Fármacos de acción gastrointestinal más utilizados.

En la gráfica 3 se observa que los fármacos de acción gastrointestinal más frecuentemente empleados fueron los antiulcerosos, dentro de los cuales la ranitidina fue empleada por 123 pacientes seguida del omeprazol por 20 pacientes.



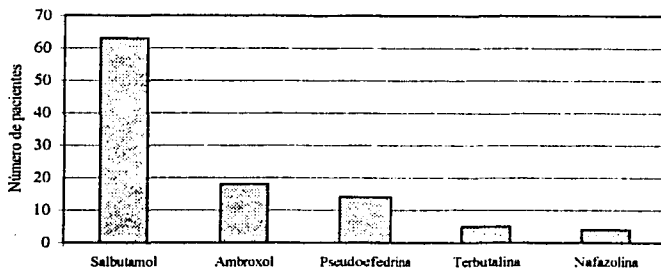
Gráfica 4. Antimicrobianos más utilizados



Gráfica 5. Fármacos con acción sobre el SNC más empleados.

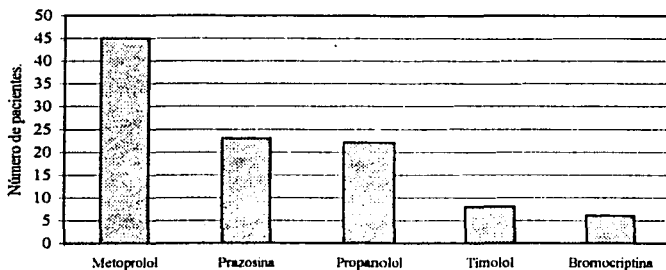
Dentro de los anticonvulsivos la carbamazepina, la fenitoina y el ácido valproico (los más empleados) fueron consumidos por 41, 24 y 16 pacientes respectivamente. Vale recordar que en algunas ocasiones los anticonvulsivos son empleados con otra finalidad<sup>65</sup>.

En cuanto a los fármacos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), solamente fueron empleados dos tipo de fármacos: el captopril empleado por 111 pacientes y, el enalapril por 24 pacientes.



Gráfica 6. Catecolaminas y fármacos simpatomiméticos más empleados.

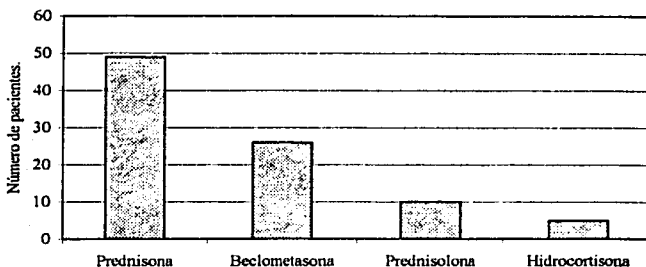
En el grupo de las catecolaminas se puede adicionar a la teofilina (28 pacientes), a pesar de que es una metilxantina, pues suele ser empleada junto con este tipo de fármacos específicamente en el tratamiento de pacientes asmáticos.



Gráfica 7. Antagonistas adrenérgicos más empleados.



En la gráfica 7 se aprecia la importancia de los  $\beta$ -bloqueadores dentro del grupo de las fármacos antagonistas de los receptores adrenérgico, ya que cubren el 70% de este grupo al que se les suma el atenolol que no es consumido con tanta frecuencia como los graficados (2 pacientes).

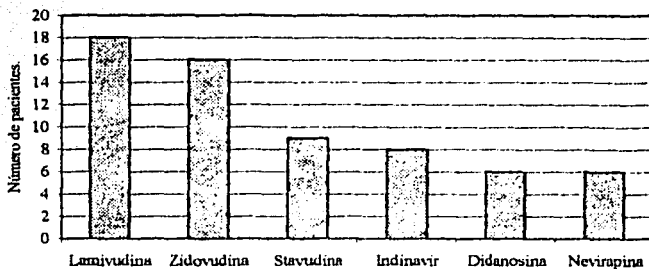


Gráfica 8. Corticosteroides más consumidos.

Los corticosteroides son fármacos que son empleados en tratamiento de muy diferentes padecimientos, los cuales van desde su uso como antieméticos, antiasmáticos, dermatológicos hasta como inmunomoduladores y antineoplásicos<sup>128</sup>, por lo que siempre deben ser empleados con mucho cuidado pues pueden ocasionar daño a largo plazo.

La insulina fue empleada por 35 pacientes y, los hipoglucemiantes más empleados fueron la glibenclamida por 42 y el metformin por 7.

Los fármacos antivirales fueron empleados principalmente por los pacientes tratados por SIDA, pues en muchas ocasiones se utilizan varios de estos fármacos para combinar sus mecanismos de acciones y resultar más efectivo en el control del virus; pero de igual manera pueden presentarse interacciones entre ellos mismos si no se vigilan estas combinaciones, así pues en el caso particular de los pacientes de consulta externa se encontraron casos de interacciones entre zidovudina con aciclovir (neurotoxicidad)<sup>129</sup> y ganciclovir (granulocitopenia)<sup>130,131</sup>; y didanosina con stavudina (toxicidad en hígado y pancreatitis)<sup>131,132</sup> las cuales son de significancia clínica.



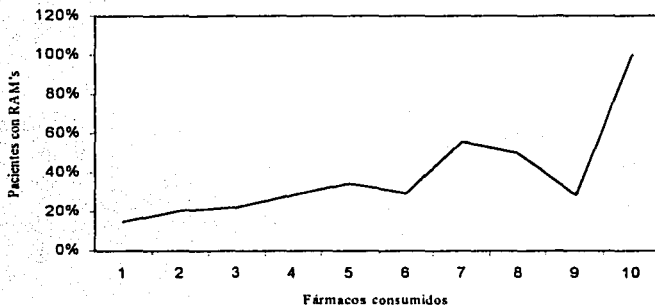
Gráfica 9. Antivirales más utilizados.

La tabla 5 muestra los valores obtenidos al relacionar el número de medicamentos con la presencia de RAM's e interacciones de los medicamentos. En esta tabla se muestra el número de pacientes que sufrieron al menos uno de estos efectos adversos (los principales de estos efectos se muestran en los anexos 1 y 2), y el porcentaje que este representa del total de pacientes que consumieron ese número de medicamentos; así por ejemplo, 21 pacientes de 61 que consumían 5 medicamentos, presentaron al menos una RAM's, lo que representa el 34.43% del total de pacientes que se encontraban consumiendo esta cantidad de medicamentos.

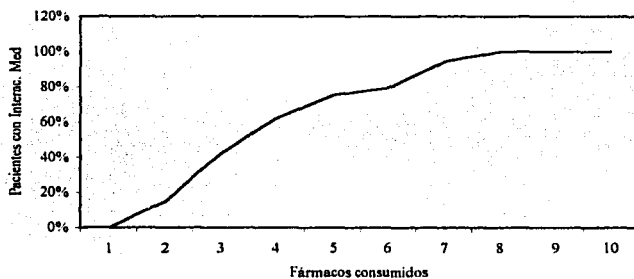
Tabla 5. Relación de el número consumido de fármacos con la presencia de RAM's e interacciones de los medicamentos.

Número de medicamentos	Pacientes con RAM's		Pacientes con Interacciones		Total de pacientes
	#	%	#	%	
1	30	14.71%	0	0.00%	204
2	60	20.34%	44	14.92%	295
3	36	22.64%	67	42.14%	159
4	25	28.74%	54	62.07%	87
5	21	34.43%	46	75.41%	61
6	10	29.41%	27	79.41%	34
7	10	55.56%	17	94.44%	18
8	2	50.00%	4	100.00%	4
9	2	28.57%	7	100.00%	7
10	3	100.00%	3	100.00%	3

La tendencia que muestran las interacciones de los medicamentos y las RAM's a medida que se incrementa el número de fármacos consumidos se grafican en las gráficas 10 y 11.



Gráfica 10. Relación entre el número de fármacos consumidos con la presencia de RAM's.



Gráfica 11. Relación del número de fármacos consumidos con la presencia de interacciones de los medicamentos.

La tabla 6 muestra la distribución de los casos de polifarmacia, así como la presencia de RAM's e interacciones.

Tabla 6. Relación del tipo de polifarmacia y eventos adversos con la edad de los pacientes.

Edad (años)	Pacientes con Polifarmacia		Pacientes con:	
	Menor	Mayor	RAM's	Interac. Med.
0 a 17	65.52%	1.72%	19.83%	8.62%
18 a 39	59.09%	16.53%	28.93%	28.93%
40 a 59	62.21%	16.72%	19.06%	34.45%
60 o más	61.86%	16.28%	22.79%	40.00%

Polifarmacia menor = 2 a 4 medicamentos

Polifarmacia mayor = 5 o más medicamentos

Los pacientes de consulta externa fueron atendidos por diferentes tipos de afecciones las se agruparon de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades propuesta por la OMS<sup>127</sup>, las cuales se enlistan en la tabla 7 junto con el número de pacientes que padecían alguna de esas patologías, los que presentaron polifarmacia, RAM's e interacciones de los medicamentos.

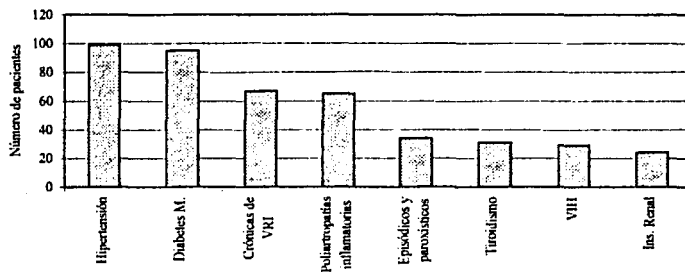
Tabla 7. RAM's, interacciones y tipo de polifarmacia de acuerdo a los padecimientos..

Grupo CIE	Pacientes con:		Pacientes con polifarmacia		Total de pacientes
	RAM's	Interac. Med	Menor	Mayor	
Del sistema circulatorio	38	90	116	32	175
Endócrinas y metabólicas	26	57	67	28	131
Del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	38	45	80	31	126
Del sistema respiratorio	18	27	72	13	105
Del sistema digestivo	16	26	52	18	95
Infecciosas y parasitarias	24	17	43	20	76
Del sistema genitourinario	12	29	49	17	73
Traumatismos y otras consecuencias de causa externa	2	6	38	0	63
Del sistema nervioso	20	17	33	2	55
De la piel y tejido subcutáneo	7	6	30	4	39
Síntomas, signos y hallazgos anormales de laboratorio	6	5	20	5	39
De los ojos y sus anexos	3	8	19	3	33
Neoplasias	13	6	15	7	27
De sangre y órganos hematopoyéticos.	6	2	9	3	15
Mentales y del comportamiento	4	2	4	3	9
Del oído y la apófisis mastoide	2	2	3	1	7
Malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas	0	1	2	0	2

Polifarmacia menor = 2 a 4 medicamentos.

Polifarmacia mayor = 5 o más medicamentos.

Existen algunos padecimientos específicos que representan un porcentaje muy elevado dentro de estas categorías, las cuales son graficadas en la gráfica 12.



Gráfica 12. Enfermedades más comunes en pacientes de consulta externa

Dentro de las enfermedades crónicas de vías respiratorias inferiores (VRI), las poliartropatías inflamatorias, los episódicos y paroxísticos, las principales patologías fueron: el asma que ocupó el 86.96%, la artritis el 85.06% y las crisis convulsivas y / o epilepsia el 97.65% de los casos en sus respectivas categorías.

El tiempo que permanece expuesto el paciente al tratamiento terapéutico y, su relación con la presencia de RAM's, interacciones de los medicamentos y tipo de polifarmacia se agrupa en la tabla 8.

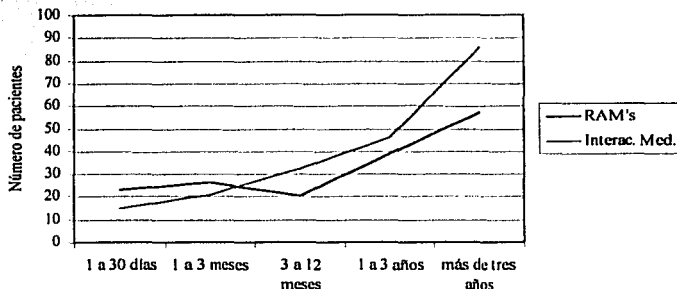
Tabla 8. Efecto de la duración del tratamiento sobre el tipo de polifarmacia y presencia de RAM's e interacciones de los medicamentos.

Duración del tratamiento.	Pacientes con:		Pacientes con Polifarmacia		Total de pacientes
	RAM's	Interac. Med.	Menor	Mayor	
1 a 30 días	23	15	94	10	177
1 a 3 meses	26	21	79	9	123
3 a 12 meses	20	32	26	6	114
1 a 3 años	39	46	82	14	133
más de 3 años	57	86	133	43	215

Polifarmacia menor = 2 a 4 medicamentos.

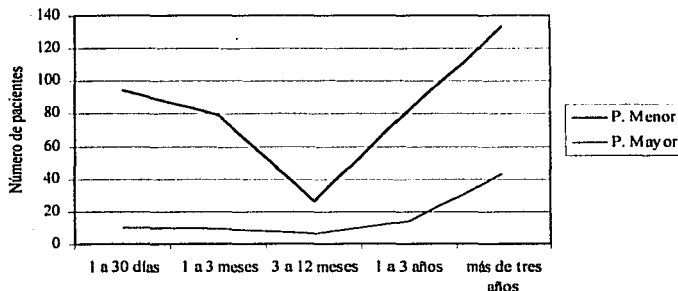
Polifarmacia mayor = 5 o más medicamentos.

La variación en la frecuencia de RAM's e interacciones de los medicamentos conforme se incrementa el tiempo que el paciente permanece en tratamiento farmacológico se esquematiza en la gráfica 13. De igual forma el efecto de la duración del tratamiento sobre tipo de polifarmacia se muestra en la gráfica 14.



Gráfica 13. Efecto de la duración del tratamiento en la frecuencia de RAM's e interacciones de los medicamentos.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Gráfica 14. Efecto de la duración del tratamiento sobre el tipo de polifarmacia.

Para poder revisar el efecto que tienen las diferentes patologías con el tiempo de tratamiento al que se expone a los pacientes se creó la tabla 9, donde se agruparon las enfermedades según la clasificación antes mencionada<sup>127</sup> con el número de pacientes que permanecieron en tratamiento a diferentes intervalos de tiempo.

Tabla 9. Duración del tratamiento conforme a los padecimientos.

Grupo CIE	Pacientes en Tratamiento				
	1 a 30 día	1 a 3 meses	3 a 12 meses	1 a 3 años	3 o más años
Del sistema circulatorio	21	31	35	43	94
Endócrinas y metabólicas	14	15	35	31	69
Del sistema osteomuscular	18	14	29	35	59
Del sistema respiratorio	29	16	15	28	31
Del sistema digestivo	25	23	16	18	35
Infecciosas y parasitarias	27	10	11	14	18
Del sistema genitourinario	19	17	12	13	22
Traumatismos y otras consecuencias	37	13	6	2	7
Del sistema nervioso	6	9	15	13	23
Síntomas, signos y hallazgos clínicos	17	5	8	5	7
De la piel y tejido subcutáneo	10	10	10	7	6
De los ojos y sus anexos	9	9	6	7	8
Neoplasias	4	6	6	8	8
De sangre y órganos hematopoyéticos	5	3	4	4	6
Mentales y del comportamiento	0	1	1	5	4
Del oído y la apófisis mastoide	2	1	1	1	2
Malformaciones congénitas	1	0	0	1	0
Embarazo, parto y puerperio	1	0	0	0	0

### Asociación de datos.

En las siguientes tablas se agrupan los valores obtenidos por medio del cálculo de razón de momios, empleando el paquete EPI INFO 2000. La ji cuadrada que se registra es la obtenida mediante la corrección de continuidad de Yates, la cual se ha sugerido para todas las tablas de  $2 \times 2$ <sup>130</sup>.

Para establecer los factores que pueden predisponer a la polifarmacia mayor se asociaron el género, la edad, el tiempo que había permanecido el paciente en tratamiento y el número de patologías que padecían como factores de riesgo a presentarla. Los resultados de las asociaciones están agrupados en la tabla 10.

Tabla 10. Posibles factores asociados con la polifarmacia mayor.

		OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	p
Género	Masculino	1.02	0.69 <OR< 1.52	0.00	0.9893472
	Femenino	0.98	0.66 <OR< 1.46	0.00	0.9893472
Edad (años)	0 a 17	0.09	0.01 <OR< 0.37	16.76	0.0000425*
	18 a 39	1.22	0.80 <OR< 1.87	0.72	0.3953806
	40 a 59	1.38	0.92 <OR< 2.06	2.35	0.1249993
	60 o más	1.24	0.79 <OR< 1.92	0.77	0.3816726
	1 a 30 días	0.29	0.14 <OR< 0.59	13.57	0.0002304*
Duración del Tratamiento	1 a 3 meses	0.42	0.19 <OR< 0.88	5.53	0.0186796*
	3 a 12 meses	0.29	0.11 <OR< 0.70	8.44	0.0036731*
	1 a 3 años	0.64	0.34 <OR< 1.20	1.79	0.1812614
	Más de 3 años	1.68	1.10 <OR< 2.57	5.90	0.0151439*
Número de enfermedades	1	0.51	0.32 <OR< 0.80	8.91	0.0028382*
	2	1.17	0.66 <OR< 2.08	0.19	0.6642817
	3	1.92	0.78 <OR< 4.59	1.77	0.1828973
	4 o más	18.68	4.56 <OR< 88.30	30.63	<0.0000001*

\*Resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ )

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Las reacciones adversas pueden verse influenciadas por otros factores, además del número de fármacos que consumen los pacientes por lo que se asocian en la tabla 11 algunos de ellos.

Tabla 11. Posibles factores asociados a producir RAM's

		OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	p
Género	Masculino	0.90	0.60<OR<1.25	0.34	0.5592489
	Femenino	1.12	0.80<OR<1.56	0.34	0.5592489
Edad (años)	0 a 17	0.82	0.49<OR<1.36	0.50	0.4800217
	18 a 39	1.58	1.11<OR<2.25	6.62	0.0101104*
	40 a 59	0.71	0.50<OR<1.02	3.33	0.0680196
	60 o más	1.00	0.68<OR<1.46	0.01	0.9351481
	1	0.52	0.33<OR<0.81	8.90	0.0028505*
Número de fármacos	2 a 4	0.93	0.67<OR<1.31	0.11	0.7442289
	5 o más	8.57	5.59<OR<13.17	128.30	<0.0000001*
	Café	0.44	0.28<OR<0.68	14.29	0.0001568*
	Tabaco	1.56	0.82<OR<2.93	1.72	0.1899943
Hábitos e hipersensibilidad	Alcohol	0.42	0.07<OR<1.91	0.83	0.3615342
	Grasas	0.98	0.68<OR<1.39	0.00	0.9642605
	Lácteos	0.98	0.71<OR<1.37	0.00	0.9861083
	Picante	1.32	0.93<OR<1.87	2.32	0.1274671
	Alérgico	1.66	1.12<OR<2.47	6.48	0.0108916*
	1 a 30 días	0.44	0.27<OR<0.72	11.49	0.0007014*
	1 a 3 meses	0.89	0.55<OR<1.45	0.13	0.7159001
Duración del tratamiento	3 a 12 meses	0.69	0.40<OR<1.18	1.74	0.1867251
	1 a 3 años	1.50	0.97<OR<2.31	3.34	0.0674460
	Más de 3 años	1.31	0.90<OR<1.89	1.94	0.1639622
Número de enfermedades	1	0.81	0.53<OR<1.24	0.85	0.3567217
	2	1.33	0.83<OR<2.15	1.27	0.2591359
	3	1.09	0.04<OR<2.57	0.00	0.9895533
	4 o más	0.67	0.10<OR<3.29	0.03	0.8687753

\*Resultados estadísticamente significativos (p<0.05)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La tabla 12 relaciona las mismas características de la tabla 11 pero ahora con la presencia de interacciones de los medicamentos.

Tabla 12. Posibles factores asociados con la presencia de interacciones de los medicamentos

		OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	p
Género	Masculino	0.78	0.57<OR<1.05	2.57	0.1086865
	Femenino	1.29	0.95<OR<1.75	2.57	0.1086865
Edad (años)	0 a 17	0.18	0.09<OR<0.36	29.80	<0.0000001*
	18 a 39	0.88	0.63<OR<1.23	0.46	0.4964202
	40 a 59	1.29	0.94<OR<1.76	2.51	0.1129201
	60 o más	1.73	1.24<OR<2.41	10.64	0.0011063*
Número de fármacos	1	---	---	---	---
	2 a 4	0.96	0.71<OR<1.30	0.04	0.8335347
	5 o más	15.89	9.57<OR<26.58	178.75	<0.0000001*
Duración del tratamiento	1 a 30 días	0.16	0.09 <OR< 0.29	50.81	<0.0000001*
	1 a 3 meses	0.42	0.25 <OR< 0.70	12.00	0.0005327*
	3 a 12 meses	0.86	0.54 <OR< 1.35	0.34	0.5618082
	1 a 3 años	1.22	0.81 <OR< 1.84	0.83	0.3618419
	Más de 3 años	1.73	1.24 <OR< 2.41	10.64	0.0011063*
Número de enfermedades	1	0.46	0.32<OR<0.67	17.88	0.0000235*
	2	1.85	1.20<OR<2.84	8.15	0.0043121*
	3	1.69	0.79<OR<3.59	1.63	0.2020766
	4 o más	4.59	1.24<OR<18.26	5.71	0.0168292*

\*Resultados estadísticamente significativos (p<0.05)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las tabla 13, 14 y 15 relacionan cada uno de los grupos patológicos con la presencia de polifarmacia mayor, presencia de RAM's y con la presencia de interacciones de los medicamentos respectivamente.

Tabla 13. Asociación de enfermedades con polifarmacia mayor.

	OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	p
Del sistema circulatorio	1.40	0.88 <OR< 2.22	1.93	0.1649633
Endocrinas y metabólicas	1.74	1.06 <OR< 2.85	4.91	0.0267587*
Del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	2.18	1.35 <OR< 3.51	10.67	0.0010862*
Del sistema respiratorio	0.80	0.41 <OR< 1.53	0.32	0.5738213
Del sistema digestivo	1.42	0.79 <OR< 2.53	1.19	0.2749066
Infecciosas y parasitarias	2.28	1.26 <OR< 4.06	8.01	0.0046444*
Del sistema genitourinario	1.88	1.01 <OR< 3.47	3.99	0.0456610*
Traumatismos y otras consecuencias de causa externa	---	No hubo casos	---	---
Del sistema nervioso	0.21	0.03 <OR< 0.88	4.81	0.0282448*
De la piel y tejido subcutáneo	0.65	0.19 <OR< 1.97	0.32	0.5707140
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio.	0.29	0.29 <OR< 2.38	0.01	0.9171247
De los ojos y sus anexos	0.57	0.14 <OR< 2.00	0.45	0.5003147
Neoplasias	2.09	0.79 <OR< 5.57	1.96	0.1611142
De sangre y órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan la inmunidad	1.46	0.32 <OR< 5.67	0.05	0.8263119
Mentales y del comportamiento	2.93	0.58 <OR< 13.46	1.25	0.2643463

\*Resultados estadísticamente significativos (p<0.05)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 14. Asociación de patologías con RAM's

	OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	p
<b>Del sistema circulatorio</b>	<b>0.92</b>	<b>0.61&lt;OR&lt;1.40</b>	<b>0.08</b>	<b>0.7722032</b>
Endocrinas y metabólicas	0.81	0.50<OR<1.32	0.59	0.4431629
<b>Del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo</b>	<b>1.57</b>	<b>1.01&lt;OR&lt;2.43</b>	<b>4.03</b>	<b>0.0447404*</b>
Del sistema respiratorio	0.67	0.38<OR<1.17	1.83	0.1756431
<b>Del sistema digestivo</b>	<b>0.66</b>	<b>0.36&lt;OR&lt;1.19</b>	<b>1.80</b>	<b>0.1797469</b>
Infecciosas y parasitarias	1.64	0.95<OR<2.81	3.10	0.0782288
<b>Del sistema genitourinario</b>	<b>0.64</b>	<b>0.32&lt;OR&lt;1.26</b>	<b>1.47</b>	<b>0.2255826</b>
Traumatismos y otras consecuencias de causa externa	0.10	0.02<OR<0.43	13.70	0.0002141*
<b>Del sistema nervioso</b>	<b>2.04</b>	<b>1.10&lt;OR&lt;3.74</b>	<b>5.32</b>	<b>0.0210888*</b>
De la piel y tejido subcutáneo	0.73	0.29<OR<1.76	0.30	0.5846402
<b>Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio.</b>	<b>0.60</b>	<b>0.22&lt;OR&lt;1.53</b>	<b>0.88</b>	<b>0.3487597</b>
De los ojos y sus anexos	0.33	0.08<OR<1.14	2.91	0.0882771
<b>Neoplasias</b>	<b>3.29</b>	<b>1.43&lt;OR&lt;7.57</b>	<b>8.72</b>	<b>0.0031512*</b>
De sangre y órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan la inmunidad	2.29	0.72<OR<7.14	1.66	0.1974459
<b>Mentales y del comportamiento</b>	<b>2.74</b>	<b>0.61&lt;OR&lt;11.86</b>	<b>1.38</b>	<b>0.2482749</b>
Del oído y la apófisis mastoide	1.36	0.18<OR<7.92	0.01	0.9297633

\*Resultados estadísticamente significativos (p<0.05)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 15. Asociación patologías con la presencia de interacciones de los medicamentos.

	OR	IC 95%	X <sup>2</sup>	p
<b>Del sistema circulatorio</b>	<b>3.06</b>	<b>2.15&lt;OR&lt;4.38</b>	<b>42.27</b>	<b>&lt;0.0000001*</b>
Endocrinas y metabólicas	1.92	1.29<OR<2.86	10.90	0.0009618*
<b>Del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo</b>	<b>1.29</b>	<b>0.85&lt;OR&lt;1.96</b>	<b>1.38</b>	<b>0.2403061</b>
Del sistema respiratorio	0.75	0.46<OR<1.22	1.21	0.2704964
<b>Del sistema digestivo</b>	<b>0.83</b>	<b>0.50&lt;OR&lt;1.36</b>	<b>0.44</b>	<b>0.5090186</b>
Infecciosas y parasitarias	0.62	0.34<OR<1.12	2.39	0.1222631
<b>Del sistema genitourinario</b>	<b>1.54</b>	<b>0.91&lt;OR&lt;2.58</b>	<b>2.51</b>	<b>0.1133699</b>
Traumatismos y otras consecuencias de causa externa	0.22	0.08<OR<0.54	13.42	0.0002492*
<b>Del sistema nervioso</b>	<b>1.00</b>	<b>0.53&lt;OR&lt;1.87</b>	<b>0.02</b>	<b>0.8880477</b>
De la piel y tejido subcutáneo	0.39	0.15<OR<1.00	3.85	0.0497694*
<b>Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio.</b>	<b>0.32</b>	<b>0.11&lt;OR&lt;0.86</b>	<b>5.37</b>	<b>0.0205222*</b>
De los ojos y sus anexos	0.71	0.29<OR<1.67	0.42	0.5185773
<b>Neoplasias</b>	<b>0.63</b>	<b>0.23&lt;OR&lt;1.68</b>	<b>0.60</b>	<b>0.4387907</b>
De sangre y órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan la inmunidad	0.34	0.05<OR<1.59	1.44	0.2303002
<b>Mentales y del comportamiento</b>	<b>0.64</b>	<b>0.09&lt;OR&lt;3.36</b>	<b>0.04</b>	<b>0.8410898</b>
Del oído y la apófisis mastoide	0.90	0.12<OR<5.22	0.08	0.7795938

\*Resultados estadísticamente significativos (p<0.05)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Como panorama general se puede tomar la gráfica 1 en la que se puede apreciar que los pacientes de género femenino fueron quienes consumieron más fármacos, lo cual coincide con varios autores<sup>1,25,26,82,88,119</sup>, más RAM's e interacciones de los medicamentos; aunque estas características se comienzan a emparejar entre hombre y mujeres cuando son consumidores de 6 o más fármacos, lo que marca la importancia del seguimiento de la polifarmacia mayor en los estudios epidemiológicos.

Los medicamentos más empleados por los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS fueron los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), esto se puede atribuir a que generalmente los que los pacientes desean es que "se les quite el dolor" y, además la mayoría de éstos medicamentos se pueden adquirir sin prescripción médica lo que los hace objetos de la automedicación con gran frecuencia<sup>1,120,123</sup>. Lo que pondría de manifiesto otro problema que surge del uso irracional que se da a los medicamentos en nuestro país.

Sin embargo al relacionar las enfermedades más frecuentes en los pacientes de consulta externa con los fármacos empleados se observa que el tipo de patologías más frecuentes, que fue donde se dieron más casos de polifarmacia (tanto menor como mayor), son las referentes al sistema circulatorio con lo que se podría pensar que no existe una relación entre estos factores; pero si se suman los fármacos presentes en los grupos listados en la tabla 4 que pueden tener uso en la terapéutica cardiovascular, como es el caso de los bloqueadores de los canales de  $Ca^{+2}$ , los antiagregantes plaquetarios, los antitrombóticos, los anticoagulantes, los antiaritmicos, los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores de angiotensina II, los  $\beta$ -bloqueadores, los nitratos orgánicos, vasodilatadores, antivaricosos, antihemorroidales y algunos diuréticos y digitálicos, se obtiene un total de 411 pacientes que toman algún fármaco que puede ser utilizado para este fin; lo que supera por casi 50 casos (17.27%) a los AINES.

Los pacientes con algún padecimiento del tipo cardiovascular son los que más frecuentemente presentan polifarmacia y, que debe ponerse especial atención en los que padecen de hipertensión que éstos abarcan el 56.57% de las enfermedades del sistema circulatorio, categoría que es la más frecuente padecida por los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS.

En el segundo nivel en presencia de polifarmacia mayor esta cubierto por aquellas que se refieren al sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo, donde la artritis reumatoide representa el 51.06% de los casos referentes a este sistema.

Los medicamentos empleados para el tratamiento de enfermedades del tipo endocrinas y metabólicas son un caso similar a los del sistema circulatorio, pues habría que sumar a los individuos que consumieron medicamentos hipoglucemiantes, insulina, hormonas para su padecimiento o sus antagonistas (131 pacientes), donde las enfermedades más frecuentes fueron la diabetes mellitus y padecimientos tiroideos. Es importante mencionar que estos medicamentos se consideran de uso enteramente terapéutico ya que el estudio realizado no recolectó información acerca de métodos anticonceptivos donde podrían encontrarse un número mayor de medicamentos del tipo hormonal ya que, al ser entrevista directa en muchas ocasiones se puede ofender al paciente con preguntas al respecto; o bien, recolectarse información poco veraz, pues por razones morales puede ocultarse esta información. Por lo que hay que tomar en cuenta que la cantidad de fármacos consumidos, especialmente por mujeres de entre 12 y 50 años de edad, se podría considerar que fue mayor, por lo tanto, podrían presentarse más casos de polifarmacia y más efectos indeseables (RAM's e interacciones medicamentosas<sup>47</sup>).

El grupo de enfermedades endocrinas y metabólicas fueron de las más padecidas por los pacientes de consulta externa, sólo superada por las del sistema circulatorio, hecho que se puede explicar fácilmente ya que, como se mencionó en los antecedentes, los trastornos de las glándulas endocrinas, del metabolismo y de la inmunidad ocupan en segundo sitio en prevalencia dentro de la morbilidad en la zona Metropolitana de la Ciudad de México<sup>120</sup>. Este tipo de patologías fue el segundo grupo donde se presentaron más interacciones de los medicamentos y la tercera en presencia de RAM's y polifarmacia mayor. Dentro de ésta categoría el 72.51% son debidas a la diabetes mellitus, mientras que el 23.66% por enfermedades tiroideas.

Con respecto a las enfermedades del sistema osteomuscular la relación es clara ya que los AINES fueron la clase de fármacos más consumida y este tipo de padecimientos fueron el segundo lugar en presencia de casos polifarmacia y los pacientes con poliartropatías inflamatorias quienes abarcaron aproximadamente el 50% de los casos.

En cuanto a medicamentos presentes en casos de polifarmacia mayor se encontró que los de acción gastrointestinal fueron los más frecuentes pero los padecimientos del sistema digestivo ocuparon el quinto lugar en este aspecto, lo que puede explicarse como efecto mismo de este problema; es decir, como los pacientes están expuestos a tratamientos con múltiples fármacos concomitantes (5 o más fármacos) y gran parte de estos pasan por vía gastrointestinal pueden ocasionar efectos indeseables, como pueden ser RAM's e interacciones de los medicamentos<sup>35</sup>, y por consiguiente se vuelve necesario hacer uso de terapéutica antiulcerosa y antiácida, que como se mostró en la gráfica 3, este tipo de medicamentos fueron los más empleados dentro de los fármacos de acción gastrointestinal.

Así, a pesar de que el totalidad de las RAM's que se encontraron en los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional N0. 25 se pueden considerar como leves (anexo 2), el tracto gastrointestinal se presenta como blanco principal para este tipo de problemas<sup>35</sup>, y el uso de medicamentos como remedios a éstos puede no ser lo más recomendable pues surge entonces, el problema de las interacciones medicamentosas (anexo 1), donde los antiulcerosos, como la ranitidina, y los antiácidos afectan la acción farmacológica de otros fármacos poniendo en riesgo el beneficio del tratamiento terapéutico.

Con esto podríamos decir que si se diera un uso más racional a los medicamentos se reduciría el uso de medicamentos antiulcerosos y antiácidos en pacientes de consulta externa, lo que produciría beneficios en costos (menor consumo de medicamentos) y al mismo tiempo beneficiaría la salud de los pacientes (disminución de efectos adversos); lo que concuerda con otros estudios<sup>1,78-80</sup>.

Las enfermedades infecciosas y parasitarias se encontraron en el cuarto lugar en cuanto a pacientes con polifarmacia mayor lo que sugiere que los antibióticos pueden estar en un sitio muy similar a los AINES, ya que su uso está muy difundido en nuestro país y pueden adquirirse sin necesidad de prescripción médica.

En el caso de los padecimientos respiratorios la situación es un poco más complicada ya que este tipo de enfermedades son la cuarta más frecuente en los pacientes de consulta externa pero son la séptima en presencia de polifarmacia mayor y la tercera en polifarmacia menor. Mientras que los fármacos empleados en este rubro son muy variados y dependen en gran medida del caso en particular. Pero siguiendo con la característica de que las enfermedades crónicas son las más atendidas en este aspecto (asma y bronquitis).

Con lo anterior se aprecia que los resultados mostrados en cuanto a grupos patológicos y fármacos consumidos van íntimamente ligados; y siendo más específicos, se puede decir que los padecimientos donde se encuentran los pacientes más expuestos a la polifarmacia son los del tipo crónico degenerativos (hipertensión, diabetes mellitus, artritis reumatoide) y, por lo tanto, los medicamentos que se encuentran presentes más frecuentemente involucrados en casos de polifarmacia son los que se emplean para su tratamiento; situación que, como se mencionó en los antecedentes, ha sido explicada por algunos autores con relación al aumento en la esperanza de vida y al incremento de enfermedades crónicas que esto conlleva<sup>78</sup>, así como la poca eficacia curativa de los tratamientos para este tipo de padecimientos<sup>101,102</sup>.

Varios estudios han reportado que la polifarmacia aumenta con la edad<sup>1,81-83</sup> y que comienza a disminuir en los ancianos mayores<sup>25,26,92</sup>, sin embargo en los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 no se encontró esta relación pues, como se observa en la tabla 6, la polifarmacia menor se encontró entre 59% y 66% de los pacientes sin importar su edad, mientras



que la polifarmacia mayor se presentó aproximadamente en el 16% de los pacientes a excepción de los menores de edad, en los cuales el porcentaje de casos de polifarmacia fue de 1.72%. La ausencia de relación entre los casos de polifarmacia y la edad de los pacientes ya ha sido reportado por otros autores<sup>1,84,85</sup>.

De igual forma, la edad de los pacientes no tuvo relación con la presencia de interacciones o RAM's. Lo que nos indica que estos efectos adversos se encuentran más relacionados con el número de fármacos consumidos por los pacientes que a una predisposición a causa de la edad, pues se observó un incremento lineal en la presencia de RAM's entre las personas que consumen de 1 a 5 fármacos (ver gráfica 10) y, a partir de los 6 fármacos se presentaron fluctuaciones en cuanto al porcentaje de casos de RAM's pero continuo aumentando aunque no con la misma regularidad. Esto nos indica que los pacientes que están expuestos a polifarmacia son más propensos a sufrir algún tipo de RAM's sin importar la edad; no siendo así en cuanto al género, pues las mujeres presentaron más casos de RAM's e interacciones medicamentosas, pues como se mencionó al inicio fueron ellas las mayores consumidoras y recordando el aspecto referente a los métodos anticonceptivos.

De igual forma las interacciones de los medicamentos se presentaron en mayor proporción conforme avanzó la cantidad de fármacos consumidos alcanzando su máximo (100%) a partir de las personas que consumían 8 fármacos y permaneciendo así conforme aumentó el número de fármacos consumidos por una sola persona. Lo que indica que todos los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 que en su tratamiento se incluyeron 8 o más fármacos presentó al menos una interacción entre sus medicamentos.

Como se mencionó anteriormente, las principales cinco categorías donde se presentaron casos de polifarmacia fueron las del sistema circulatorio; del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo; las endocrinas y metabólicas; del sistema respiratorio; y las del sistema digestivo (en orden descendente), las cuales fueron las mismas donde se presentaron más interacciones de los medicamentos; a excepción de las enfermedades genitourinarias que presentaron tres paciente más con interacción entre sus medicamentos, en comparación con los pacientes que padecían del sistema digestivo. Esta diferencia tal vez no sean tan significativos, ya que si se observa la tabla 7 se puede ver que la siguiente categoría en cuanto a presencia de interacciones fueron las de tipo infecciosas y parasitarias, las cuales mostraron tres veces esta diferencia en comparación con la más próxima (9 individuos). Por lo que podemos decir, que las enfermedades del tipo respiratorias, digestivas y genitourinarias presentaron casi la misma cantidad de pacientes con interacciones de los medicamentos (de 26 a 29 pacientes), no siendo así en el caso de las infecciosas y parasitarias (17 pacientes). Y como se observa en tabla 7 las enfermedades del tipo infeccioso y parasitarios

presentaron casi la misma frecuencia de casos de polifarmacia que las del tipo genitourinario (63 y 66 respectivamente); además al revisar los casos de RAM's presentes en este tipo de padecimientos se aprecia que las del tipo genitourinario no se encontraron dentro de las primeras categorías, pues ocupó el noveno puesto en este aspecto.

Con respecto a lo anterior, se da la diferencia entre las categorías donde se encontraron más casos de RAM's pues se encontraron involucradas además de las infecciosas y parasitarias las relacionadas al sistema nervioso. Esta última es la quinta categoría donde se encontraron más casos de RAM's en los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 pero no ocupó un lugar importante en cuanto a casos de interacciones de los medicamentos ni de polifarmacia mayor, por lo no se pudo establecer una clara relación en cuanto a este tipo de pacientes con la polifarmacia y los efectos adversos que ésta puede acarrear.

Las RAM's y las interacciones de los medicamentos se vieron influenciadas por el tiempo en el cual los pacientes de consulta externa estuvieron expuestos a su tratamiento farmacológico de manera muy similar a como los afecta el incremento en el número de fármacos que lo constituyeron. A medida que aumentó el tiempo de tratamiento se incrementaron ambos factores siendo muy regular este ascenso en las interacciones y mostrándose menos uniforme el aumento de las RAM's.

Los casos de polifarmacia menor al parecer no tuvieron ninguna relación con la duración del tratamiento al cual estaban sujetos los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No.25; sin embargo, se presentó un ascenso en casos de pacientes que estuvieron expuestos a polifarmacia mayor cuando estos se habían encontrado en tratamiento por más de un año, lo que sugiere que las enfermedades que estos pacientes padecían fueron del tipo crónico degenerativas para lo cual hay que referirse a la tabla 9 para poder realizar un análisis mas profundo.

En la tabla 9, se puede observar que coincidentemente con los resultados explicados al inicio de este análisis, los padecimientos pertenecientes a los principales grupos que presentan casos de polifarmacia tanto mayor como menor, con mayor interacciones de los medicamentos y RAM's son las misma que presentan tratamientos farmacológicos más prolongados.

Por lo que en resumen podríamos decir que, las enfermedades que presentaron con mayor frecuencia casos de polifarmacia fueron las referentes al sistema circulatorio; endocrinas y metabólicas y; del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo. Y que éstas a su vez son las que presentan mas interacciones de medicamentos, RAM's y además presentan tratamientos de mayor duración, por lo que hay que tener especial atención en los pacientes con padecimientos crónico degenerativos que son las enfermedades que ocupan un mayor porcentaje dentro de éstas.

Aunque no hay que perder de vista las enfermedades del sistema respiratorio (donde el asma y la bronquitis son los padecimientos presentes en mayor porcentaje), las del sistema digestivo, las del sistema genitourinario, las infecciosas y parasitarias que siguen muy de cerca de las anteriores en todos los aspectos anteriormente descritos.

Con lo anterior sólo nos falta establecer si existe una relación significativa entre los factores que pueden estar asociados con la polifarmacia o no; por lo que el siguiente paso es analizar los resultados al asociar cada una de las variables los con respecto a ella.

El género de los pacientes de consulta externa no fue factor para que estos presentaran mayor riesgo a presentar polifarmacia, RAM's o interacciones de los medicamentos; a pesar de que, como se describió anteriormente, las mujeres son quienes presentaron más frecuentemente este tipo de problemas con sus medicamentos pero esta tendencia no es significativa ni clínica ni estadísticamente. En reportes donde se menciona el mayor consumo de medicamentos por parte de las mujeres, algunas ocasiones se indica que esta tendencia no es estadísticamente significativa<sup>1,26,88</sup>; y en otras ocasiones no se reportan valores probabilísticos<sup>25</sup>.

Los pacientes menores de edad mostraron un comportamiento protector a la presencia de situaciones indeseables en sus tratamientos farmacológicos (RAM's, interacciones y polifarmacia), siendo esta situación significativa estadísticamente para cada uno de estos aspectos con excepción de las RAM's.

Con respecto a lo anterior podemos señalar que añadir que el riesgo que presentaron los pacientes de consulta externa a presentar una RAM's no estuvo asociado con la edad, pues mientras que los pacientes de 18 a 39 años presentaron un riesgo 0.58 veces mayor que el resto de los pacientes, siendo este riesgo estadísticamente significativo ( $p = 0.0101104$ ), los pacientes de 40 a 59 años presentaron un comportamiento protector ( $OR = 0.71$ ) aunque este resultado no sea significativo estadísticamente ( $p = 0.0680196$ ) y, finalmente los pacientes de 60 años o más no mostraron asociación ( $p = 9351481$ ).

Por consiguiente es difícil establecer una relación en cuanto al efecto que puede tener la edad sobre el riesgo de presentar RAM's, pero haciendo notar que en el presente estudio los pacientes de entre 18 y 49 años fueron quienes mostraron una asociación significativa con las RAM's.

Por el contrario, en el riesgo de presentar una interacción de los medicamentos conforme avanza la edad muestra un efecto directo, pues mientras se ve el efecto protector antes mencionado en los menores de edad; éste va disminuyendo hasta que el riesgo comienza a hacerse presente en los pacientes de 40 a 59 años llegando a ser estadísticamente significativo cuando presentan 60 años o más ( $OR = 1.743$ ).

Lo mismo puede mencionarse conforme la edad y los casos de polifarmacia pues el riesgo que se presentó comenzó a aumentar desde los pacientes de 40 años de edad en adelante pero sin ser estadísticamente significativos.

Los pacientes quienes se encontraron en tratamiento por menos de un mes mostraron un efecto protector contra RAM's, interacciones de los medicamentos y presencia de polifarmacia: disminuyendo este efecto a medida que se incrementaba la duración del tratamiento, llegando a ser significativo todavía para la asociación polifarmacia mayor con pacientes en tratamiento por menos de un año, e interacciones de los medicamentos con pacientes en tratamiento por menos de tres meses. Hasta llegar el momento en el cual el efecto protector se torna riesgo para todos los factores anteriores, cuando el tratamiento pasa de los tres años de duración, siendo significativo para la presencia de interacciones de los medicamentos (OR = 1.73) y polifarmacia mayor (OR = 1.68).

Caso semejante fue el número de enfermedades que padecían los pacientes, pues cuando era sólo una se dio un efecto protector contra episodios de polifarmacia, RAM's e interacciones aunque no fue significativo para la polifarmacia menor ni para las RAM's, pero el mismo patrón que en el caso de la duración del tratamiento. Así el riesgo de que el paciente mostrara polifarmacia mayor (OR = 18.68) o interacciones de los medicamentos (OR = 4.59) por padecer cuatro o más enfermedades fue significativo clínica y estadísticamente.

Por lo anterior se puede resumir que la polifarmacia menor mostró pocos efectos indeseables en los tratamientos y que, la edad, el género, hipersensibilidad, la duración del tratamiento y el número de enfermedades que padecía el paciente no representaban riesgos significativos, incluso algunos aspectos fueron protectores. Así, los problemas de interacciones de los medicamentos y RAM's siempre fueron influenciados de manera muy importante por la polifarmacia mayor y los factores que se asociaron a ellas fueron los tratamientos por más de 3 años y cuatro o más enfermedades

Por su parte las interacciones de los medicamentos se vieron afectados por los aspectos que se han venido analizando de una forma más homogénea en comparación con las RAM's que, al parecer deben su presencia en algunos casos al azar y, se puede notar que los factores que se relacionaron con las RAM's con mayor fuerza fueron el número de medicamentos consumidos por el paciente y la presencia de algún tipo de alergia. Así, los pacientes con un régimen terapéutico a base de un sólo fármaco muestran en efecto protector contra las RAM's ( $p = 0.0028505$ ) mientras que los pacientes que consumieron 5 o más fármacos concomitantemente (polifarmacia mayor) presentaron un riesgo siete veces mayor a presentar este tipo de reacciones que el resto de los pacientes siendo casi imposible que esta asociación halla sido debida al azar ( $p < 0.0000001$ ). Por lo que se comprueba que la polifarmacia mayor es el principal indicador de riesgo para presentar RAM's, tal y como ha sido reportado en otros países<sup>1,44,45,22,24</sup>.

De forma muy similar el número de fármacos se asocia con las interacciones de medicamentos, pues quienes consumían 5 o más medicamentos presentaron un riesgo catorce veces mayor al resto de la población de estudio; no ocurriendo lo mismo con los pacientes con hipersensibilidad a alguna sustancia.

Los pacientes que declararon haber presentado algún tipo de hipersensibilidad mostraron más riesgo lo cual fue significativo clínica y estadísticamente aunque no tan alarmante como en el caso de la polifarmacia mayor. Y como se mencionó en la fundamentación teórica, las reacciones de hipersensibilidad son pertenecientes a las RAM's de tipo B (dosis independientes), con lo que es posible mencionar que los pacientes que presentaron una RAM's previa al estudio mostraron 0.66 de riesgo a volver a presentar alguna de estas reacciones.

Se encontró que los pacientes que padecían enfermedades del sistema nervioso (OR = 2.04) y neoplasias (OR = 3.29), de las cuales pocos casos fueron atendidos en consulta externa, presentaban un riesgo clínico y estadístico significativo de presentar RAM's. Por lo que se aprecia que las RAM's no siguieron un comportamiento que permitiera predisponerlas y solamente parecen verse asociados íntimamente con el número de medicamentos (polifarmacia mayor), y por los antecedentes de otras RAM's.

Las interacciones de medicamentos presentaron un riesgo a producirse conforme aumenta el número de fármacos, lo que se puede apreciar además por los grupos patológicos donde se dieron más casos de polifarmacia siendo significativo estadísticamente para las dos principales categorías: las del sistema circulatorio y, las endocrinas y metabólicas. Nuevamente se encontró la protección en los pacientes tratados por traumatismos y causas externas ( $IC_{95\%} = 0.08 < OR < 0.54$ ).

Finalmente, del riesgo a producir polifarmacia mayor que presentaron los siete principales grupos de patologías que presentaban los pacientes de consulta externa del HGR 25, las del sistema circulatorio, las del sistema respiratorio y las del sistema digestivo no presentaron significancia estadística, con lo que se deja ver que a pesar de que las enfermedades del sistema circulatorio que fue donde se dieron más casos de polifarmacia, no existió diferencia significativa en el riesgo que presentaron el resto de los pacientes sin quitarle significancia clínica, pues al ser el tipo de enfermedades más frecuentes, con más casos de polifarmacia, más RAM's, más interacciones de los medicamentos y con tratamientos más prolongados puede pasar a segundo término la significancia estadística además de que algunos estudios han mostrado que el 80 % pacientes con polifarmacia son usuarios de terapia cardiovascular<sup>1,88,135</sup>.

## VIII. CONCLUSIONES.

Al comparar los resultados obtenidos en este trabajo con los reportados por diferentes autores a lo largo del mundo se concluye que los problemas relacionados con el uso concomitante de múltiples fármacos (polifarmacia) por parte de los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS se da de forma muy similar y algunos aspectos concuerdan completamente con otros estudios; así pues las mujeres, se mostraron como los pacientes que más consumieron medicamentos, se encontraron más expuestas a la polifarmacia y, por lo tanto, fueron quienes declararon haber presentado más reacciones adversas a los medicamentos e interacciones entre los mismos; sin que el hecho de ser del género femenino represente un riesgo significativo para cualquiera de estos aspectos. Pues cuando el grado de polifarmacia alcanza y / o sobrepasa de los cinco fármacos (polifarmacia mayor) no existe distinción entre género ni edad para presentar estos efectos indeseables.

Así pues, la polifarmacia menor (2 a 4 fármacos) no mostró un efecto nocivo estadísticamente significativo en el tratamiento de los pacientes, más no así la polifarmacia mayor, ya que mostró significancia clínica y estadísticas en la presencia tanto de interacciones de los medicamentos ( $OR = 15.85$ ;  $IC_{95\%} = 9.57 < OR < 26.58$ ) como en reacciones adversas ( $OR = 8.57$ ;  $IC_{95\%} = 5.59 < OR < 13.17$ ) con magnitudes tales que definitivamente deben poner en alerta a los profesionales de salud y todo el personal relacionado con los medicamentos, pues se observa un claro riesgo que puede dañar seriamente la salud de los pacientes por lo que debe revisarse cuidadosamente los beneficios y daños que este tipo de terapias producen y procurar el un uso más racional de los medicamentos, puesto que los resultados obtenidos señalan que la fortuna o el azar presentes fueron insignificantes, por no decir, que estuvieron ausentes ( $p < 0.0000001$ ) en este aspecto.

Los factores donde se dieron riesgos y se asociaron estadísticamente a la polifarmacia mayor en la consulta externa del Hospital General Regional No. 25 fueron los referentes al sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo ( $OR = 2.18$ ); las endocrinas, nutricionales y metabólicas ( $OR = 1.74$ ); infecciosas y parasitarias ( $OR = 2.28$ ); y del sistema genitourinario ( $OR = 1.88$ ).

Las primeras dos categorías son de las que mostraron casos con tratamientos más prolongados, y ya que dentro de estas la artritis reumatoide, la diabetes mellitus y las enfermedades tiroideas ocupan la mayor proporción; se concluye que estos padecimientos, por ser crónico degenerativos, pueden emplear tratamientos a largo plazo (más de tres años) lo cual también está asociado con la polifarmacia mayor ( $p = 0.0151439$ ) y por lo tanto son pacientes con alto riesgo de presentar reacciones adversas e interacciones de los medicamentos. Las otras dos categorías contienen a los

pacientes con VIH e insuficiencia renal que de igual forma son pacientes que están sujetos a tratamientos por periodos prolongados de tiempo y pueden sufrir los mismas complicaciones.

Algunos estudios han mencionado que los pacientes con padecimiento del sistema circulatorio han sido de los pacientes más expuestos a episodios de polifarmacia<sup>4,38,53</sup>. En este estudio fueron quienes mostraron mayor número de interacciones de medicamentos, más reacciones adversas, tratamiento más largos y más casos de polifarmacia y, sin embargo la razón de momios muestra que no existe asociación significativa por lo que solamente se aprecia clínicamente el resultado (OR = 1.40, p = 0.1649633).

La relación entre las patologías de los pacientes y los medicamentos que se consumen no pueden separarse, y al cuantificar el uso de fármacos se encontró que los de acción a nivel del sistema circulatorio fueron los más consumidos, coincidiendo con lo anteriormente mencionado, dentro de los cuales lo inhibidores de la ECA y los antagonistas de receptores muscarínicos fueron los más comunes; la siguiente categoría fueron los AINES; y en tercer lugar los de acción gastrointestinal los cuales se explican por el tratamiento de múltiples fármacos coexistentes, pues se encontraron en pacientes la mayoría de pacientes con polifarmacia y las enfermedades gastrointestinales no mostraron importancia significativa en casos de polifarmacia.

Así mismo, el número de padecimientos que presentaron los pacientes de consulta externa estuvo asociado con la presencia de polifarmacia mayor (OR = 18.68, p < 0.0000001) y las interacciones de los medicamentos (OR = 4.59, p = 0.0168292).

Las reacciones adversas de los medicamentos presentaron un comportamiento poco uniforme en cuanto a significancia estadística y los factores a los que se asociaron, así la polifarmacia mayor el principal indicador de estas reacciones (OR = 8.57, p < 0.0000001) junto con los antecedentes de hipersensibilidad (OR = 1.66, p = 0.0108916). Con lo que se puede observar la complejidad del fenómeno y la interrelación que presentan todos estos factores.

Con todo esto podemos expresar que la polifarmacia mayor es un problema de salud que afecta directamente a la presencia de interacciones de los medicamentos y reacciones adversas y, que los factores que predispusieron a los pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS a presentarla son: la presencia de enfermedades de los sistemas osteomusculares, circulatorio, genitourinario, las enfermedades endocrinas y metabólicas y las infecciosas o parasitarias, el padecimiento de 4 o más enfermedades y los tratamiento terapéuticos prolongados.

## IX. ANEXOS

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 1. Principales interacciones de los medicamentos encontradas en pacientes de consulta externa del Hospital General Regional No. 25 del IMSS.

Fármacos Involucrados	Número de Casos	Resultado de la Interacción.
Salbutamol-teofilina	20	Hipocalcemia e hiperglucemia <sup>124</sup>
Calcio-captopril	16	Disminución del efecto antihipertensivo <sup>124</sup>
AAS-Captopril	15	Disminución del efecto antihipertensivo <sup>124</sup>
Captopril-glibenclamida	14	Aumento de efecto hipoglucemiante <sup>128</sup>
Captopril-insulina	13	Aumento de efecto hipoglucemiante <sup>128</sup>
Calcio-calcitriol	12	Hipercalcemia <sup>125</sup>
Calcio-hierro	11	Disminución de absorción de hierro <sup>128</sup>
Digoxina-furosemida	10	Incremento de toxicidad de digoxina <sup>128</sup>
AAS-diclofenaco	9	Aumento de la toxicidad de ambos <sup>128</sup>
Captopril-furosemida	9	Aumento de fallo renal <sup>128</sup>
Captopril-naproxeno	9	Disminuye efecto antihipertensivo <sup>126</sup>
Captopril-diclofenaco	8	Disminución del efecto antihipertensivo <sup>128</sup>
AAS-metoprolol	8	Disminución de efecto antihipertensivo <sup>128</sup>
AAS-naproxeno	6	Aumento de la toxicidad de ambos <sup>128</sup>
AAS-furosemida	6	Posible producción de insuficiencia renal <sup>125</sup>
Calcio-ranitidina	6	Disminución de absorción de ranitidina <sup>124</sup>
Carbamacepina-clonacepam	6	Incremento de biotransformación de clonacepam <sup>125</sup>
Ranitidina-teofilina	6	Aumento de concentración plasmática de teofilina <sup>126</sup>
Lamivudina-trimetoprim	6	Aumento de concentración plasmática de lamivudina <sup>125</sup>
Digoxina-espironolactona	6	Aumento de efecto de digoxina <sup>124</sup>
Calcio-diclofenaco	5	Alteración de absorción de diclofenaco <sup>124</sup>
Didanosina-stavudina	5	Riesgo de toxicidad en hígado y pancreatitis <sup>127</sup>
Aluminio-ranitidina	5	Alteración en la absorción de ranitidina <sup>126</sup>
Metoprolol-prazosina	5	Aumento del efecto hipotensor <sup>124</sup>
Magnesio-ranitidina	5	Disminución de absorción de ranitidina <sup>124</sup>

AAS = ácido acetilsalicílico



ANEXO 2. Principales RAM's encontradas en pacientes de consulta externa del Hospital General Regional  
No. 25 del IMSS.

Reacción Adversa	Número de Casos
Irritación gástrica	51
Cefalea	22
Mareos	18
Vómito	18
Náuseas	17
Somnolencia	16
Prurito	14
Diarrea	11
Salpullido	11
Fiebre	7
Nerviosismo	7
Tos	6
Anorexia	5
Calambres	5
Cansancio	5

## X. REFERENCIAS.

1. Bjerrum L. Pharmacoepidemiological studies of polypharmacy: Methodological issue, population estimates, and influence of practice patterns. Research Unit of General Practice. Odense University. Denmark; 1998.
2. Healthy People 2000, National Health Promotion and Disease Prevention Objectives. 1992. Boston, Jones and Bartlett Publishers.
3. Hamdy RC, Moore SW, Whalen K, et al. Reducing polypharmacy in extended care. South.Med.J. 1995; 88:534-538.
4. Meyer TJ, Van Kooten D, Marsh S, Prochazka AV. Reduction of polypharmacy by feedback to clinicians. J.Gen.Intern.Med. 1991;6:133-136.
5. Haayer F. Rational prescribing and sources of information. Soc.Sci.Med. 1982;16:2017-2023.
6. Peay MY, Peay ER. The role of commercial sources in the adoption of a new drug. Soc.Sci.Med. 1988;26:1183-1189.
7. Waldron I. Increased prescribing of Valium, Librium, and other drugs--an example of the influence of economic and social factors on the practice of medicine. Int.J.Health Serv. 1977;7:37-62.
8. Chinburapa V, Larson LN, Brucks M, Draugalis J, Bootman JL, Puto CP. Physician prescribing decisions: the effects of situational involvement and task complexity on information acquisition and decision making. Soc.Sci.Med. 1993;36:1473-1482.
9. Grant GB, Gregory DA, van Zwanenberg TD. Development of a limited formulary for general practice. Lancet 1985;1:1030-1032.
10. Strom BL. Pharmacoepidemiology . New York: John Wiley and sons, England, 1994.
11. Yaguas EP, Ivorra J, Horga FJ, Aznar MT. Uso de fármacos por sujetos con retraso mental en Alicante (España).Farmacia Hospitalaria, Madrid. 2001;25(2):104-116
12. Bates WJ, Smeltzer DJ, Amoczky SM. Appropriate and inappropriate use of psychotherapeutic medications for institutionalized mentally retarded persons. Am J Ment Deficiency, 1986; 90; 363-70.
13. Evans JM, Jammett JE. Otitis externa-the place for polypharmacy. N.Z.Vet.J. 1978;26:79-90.
14. Reus VI. Rational polypharmacy in the treatment of mood disorders. Ann.Clin.Psychiatry 1993;5:91-100.
15. Wolkowitz OM. Rational polypharmacy in schizophrenia. Ann.Clin.Psychiatry 1993;5:79-90.
16. LeSage J. Polypharmacy in geriatric patients. Nurs.Clin.North Am. 1991;26:273-290

17. Michocki RJ, Lamy PP, Hooper FJ, Richardson JP. Drug prescribing for elderly. Arch. Fam.Med. 1993;2:441-444
18. Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. Clin.Geriatr.Med. 1992;8:143-158
19. Boughton M. Polypharmacy-the philosophy behind the basis of herbal medicine. Disponible en: [www.natural-animal-health.co.uk/polypharmacy.html](http://www.natural-animal-health.co.uk/polypharmacy.html)
20. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database study. Ur.J.Clin.Pharmacol.1997;53:7-11.
21. Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy in General Practice -Differences between Practitioners. Br.J.Gen.Pract. In press.
22. Beer MH,Ouslander JG, Fingold SF, et. Al. Inappropriate medications prescribing in skilled-nursing facilities. Ann Intern Med. 1992;117:684-689
23. Nolan L,O'Malley K, Prescribing for the elderly: part 1. Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. J Am Geriatr Soc. 1988;36:142-1449.
24. Colt HG, Shapiro AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. JAm Geriatr Soc. 1989;37:323-326.
25. Regueira JL, Conde M, De Barrio I, Cervera L. Polifarmacia en la tercera edad. Rev. Cubana Med Gen Integr 2000;16(4):346-349
26. Pedrera J D, Canal M, Lavado J, Postigo S, Sánchez M, Duran N. Estudio de la salud de Personas mayores en Extremadura: consumo de fármacos y patologías crónicas más frecuentes. Revista Española de salud pública. 1999;73(6):677-686.
27. López-Torres Hidalgo J, Cerdá Díaz R, Fernández Olano C, Roquena Gallego M, Fernández Casadelrey C, Otero Puime A. Factores asociados al consumo de medicación crónica en personas ancianas. Med Clin (Barc) 1997;108:572-576
28. Carvajal A, García J, Rueda AM, Martín LH, Sánchez A. El consumo de medicamentos como indicador sanitario. Farmacoterapia, 1999; 26: 243-5.
29. Dukes MNG. Drug utilization studies, methods and uses. WHO Regional publications European Series, No. 45. Copenhagen,1993.
30. Incalzi RA, Gemma A, Capparella O, et al. Predicting mortality and length of stay of geriatric patients in an acute care general hospital. J.Gerontol. 1992;47:M35-9.
31. Bergman U, Wihofm BE. Patient medication on admission to a medical clinic. Eur.J.Clin.Pharmacol. 1981;20:185-191.
32. Hanlon JT, Schmadcr KE, Koronkowski MJ, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. J.Am.Geriatr.Soc. 1997;45:945-948.



33. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1981;20:193-200.
34. Stewart RB, Cluff LE. A review of medication errors and compliance in ambulant patients. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1972;13:463-468.
35. Corchuelo C, de la Vega MF, Bayon AP, Valsecia ME, Malgor LA. Reacciones adversas gastrointestinales producidas por medicamentos. Comunicaciones científicas y tecnológicas Universidad Nacional del Nordeste. Argentina 2000. Disponible en URL: [http://www.unne.edu.ar/cyt/2000/3\\_medicas/m\\_pdf/m\\_024.pdf](http://www.unne.edu.ar/cyt/2000/3_medicas/m_pdf/m_024.pdf)
36. Valsecia, M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. capitulo 13: 135-147. Disponible en URL: <http://med.unne.edu.ar/posgrado/farmacologia/volumen%20V/13%20FVG%20y%20ficha.pdf>
37. Comité de expertos: International drug monitoring: The role of national centres. *Tech Rec Ser N° 498.* Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1972
38. Valsecia, M. E.; Verges E.; Wandelow M.; Malgor L. Pharmacovigilance In The Northeast Region Of Argentina. *Acta Phisiol. Pharmacol. Therap. Lati-noam.* (Vol. Esp. CPT/96) 249: 107-148, 1996.
39. Laporte, J. R. A Strategy For The Detection Of Rare Adverse Reactions In The European Union Thérapie. *Suppl.Abstracts of EACPT 1995* : 131. *Johns Hopkins Medi J* 119:299-315, 1966
40. Kriska M., BosekovaL., Holoman J, Gi bala P. Drug Risk Evaluation-The Role Of Teaching Centers. *Thérapie. Suppl.Abstracts of EACPT 1995* :140.
41. Lewis, S. C.; Langman, J. R.; Laporte, J. R.; Wi-holm, B. E. A Sistematic Overview Of Observational Studies Of Upper Gastrointestinal Bleeding Whit Analgesics In The European Union. *Thérapie.Suppl. Abstracts of EACPT 1995*: 130.
42. Frick P., Cohen L. and Rovers J. Algorithms Used In Adverse Drug Event Reports : A Comparative Study. *The annals of pharmacotherapy.* 31 :164-167, 1997;249:49, 1996.
43. Seidl LG, Thornton GF, Smith JW, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *Johns Hopkins Medi J* 119:299-315, 1966
44. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J.Gen.Intern.Med.* 1993;8:278-283.
45. Roberts SJ. Influences of practice characteristics on prescribing in practices. Multiple regression models depend on explanatory variables included. *BMJ.* 1996;313:1551-1551.
46. Conn, M y Gebhart, G. Principios de farmacología. Ed. Manual moderno, México. 1991;288-289

47. Arroyo S. Tratamiento de la epilepsia en enfermedades m3dicas, ancianos y gestantes. *Rev Neurol* 1999;28(9):916-924
48. Linnarsson R. Drug interactions in primary health care. A retrospective database study and its implications for the design of a computerized decision support system. *Scand.J.Prim.Health Care* 1993;11:181-186.
49. Dambro MR, Kallgren MA. Drug interactions in a clinic using COSTAR. *Comput.Biol.Med.* 1988;18:31-38.
50. Davidson KW, Kahn A, Price RD. Reduction of adverse drug reactions by computerized drug interaction screening. *J.Fam.Pract.* 1987;25:371-375.
51. Kurfrees JF, Dotson RL. Drug interactions in the elderly. *J.Fam.Pract.* 1987;25:477-488.
52. Nissen I, Christiansen J, Christensen L, et al. Drug interactions in patients admitted to a department of internal medicine. *Ugeskr.Laeger* 1995;157:5265-5268.
53. Lassen LC. Patient compliance in general practice. *Scand.J.Prim.Health Care* 1989;7 :179-180.
54. Peck CL, King NJ. Increasing patient compliance with prescriptions. *JAMA* 1982;248:2874-2878.
55. Neely E, Patrick ML. Problems of aged persons taking medications at home. *Nurs.Res.* 1968;17:52-55.
56. Hemminki E, Heikkila. Elderly people's compliance with prescriptions, and quality of medication. *Scand.J.Soc.Med.* 1975;3:87-92.
57. Bloom JA, Frank JW, Shafir MS, Martiquet P. Potentially undesirable prescribing and drug use among the elderly. Measurable and remediable. *Can.Fam.Physician.* 1993;39:2337-2345.
58. Dukes M. Introduction. In: Dukes MNG, ed. *Drug utilization studies: methods and uses.* European Series No.45. Geneva: WHO Regional Publications, 1993;1-4.
59. Hulka BS, Cassel JC, Kupper LL, Burdette JA. Communication, compliance, and concordance between physicians and patients with prescribed medications. *Am.J.Public Health* 1976;66:847-853.
60. Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and risk of drug-drug interactions among Danish elderly - a prescription database study. *Dan.Med.Bull.* 1998;(in press)
61. Ramos P. Para dar m3s vida a sus a3os. *Avan Med* 1999;3(7):40-42
62. Allard J, Herbert R, Rioux M, Asselin J, Vayer L. Efficacy of a clinical medication review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people. *Canadian Medical Association. Journal; Ottawa;* May 1, 2001;164:1291-1299

63. Tamblын RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Monette J, Gayton DC, Berkson L. Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. *CAM*. 1994;150(11):1801-1809.
64. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for elderly: part II. Prescribing patterns: differences due to age. *J Am Geriatr Soc* 1998;36:145-54.
65. Huovinen KJ. Gynecological problems of mentally retard women. A case-control study from southern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72:475-80
66. Novell R, Medinya LI, Tencu L, Costa JM. Tratamiento farmacológico de los trastornos de la conducta en el retraso mental. La alternativa a los neurolépticos. *A Psiquiatr*, 1994;10:388-98.
67. Kalachnik JE, Henzel TE, Harder SR, Bauernfeind JD, Engstrom EA. Antiepileptic drug behavioral measurement techniques. *Ment Retard*, 1995;33:374-82
68. Beran RG, Gibson RJ. Aggressive behavior in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsia*, 1998;39:280-2.
69. Maestú F, Martín O, Sola RG, Ortiz T. Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Rev Neurol*, 1999;28:793-8.
70. Ferngren H, Akerstrom I, Ranc A. Mono- or polypharmacotherapy in institutionalized epileptic children with severe mental retardation? A team approach for optimizing antiepileptic therapy. *Acta Paediatr Scand*, 1991;80:458-65
71. Epilepsy: when to avoid polypharmacy. *Drug Ther Bull*, 1979; 17 (23):89-91.
72. Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *BMJ*, 1979; 2, 1023-5.
73. Schmidt D. Reduction of two-drug therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia*, 1983; 24: 368-76.
74. Spencer DA. A survey of medication in a hospital for the mentally handicapped. *Br J Psychiatry*, 1974; 124: 507-8.
75. Briggs R. Monitoring and evaluating psychotropic drug use for persons with mental retardation: a follow-up report. *Am J Ment Retard*, 1989; 93: 633-9.
76. Branford D. A study of the prescribing for people with learning disabilities living in the community and in National Health Service care. *J Intellect Disabil Res*, 1994; 38: 577-86.
77. Singh BK, Towle PO. Antiepileptic drug status in adult outpatients with mental retardation. *Am J Ment Retard*. 1993; 98 (S): 41-6.
78. Famuyiwa OO. Psychotropic polypharmacy in Nigeria. The danger can be avoided and cost reduced. *Trop. Doct*. 1988;18:7-11.
79. Isenalumhe AE, Oviawe O. Polypharmacy: its cost burden and barrier to medical care in a drug-oriented health care system. *Int. J. Health Serv*. 1988;18:335-342.

80. Muchlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring cost and benefit considerations part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997;6:71-77.
81. McMillan DA, Harrison PM, Rogers LJ, Tong N, McLean AJ. Polypharmacy in an Australian teaching hospital. Preliminary analysis of prevalence, types of drugs and associations. *Med.J.Aust.* 1986;145:339-342.
82. Denmark 1994 Copenhagen: Dansk Institut for Klinisk Epidemiology, 1995.
83. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly: Part II. Prescribing patterns: differences due to age. *J.Am.Geriatr.Soc.* 1988;36:245-254.
84. Rothman K. *Modern epidemiology*. Little Brown and Company, 1986.
85. Gupta S, Rappaport HM, Bennett LT. Polypharmacy among nursing home geriatric Medicaid recipients. *Ann.Pharmacother.* 1996;30:946-950.
86. Castleden CM, Pickles H. Suspected adverse drug reactions in elderly patients reported to the Committee on Safety of Medicines. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1988;26:347-353.
87. Heerdink ER, Leufkens HG, Koppedraaijer C, Bakker A. Information on drug use in the elderly: a comparison of pharmacy, general-practitioner and patient data. *Pharm.World Sci.* 1995;17:20-24.
88. Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy - Correlation with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1998, 54:197-202
89. Nolan L, O'Malley K. Age-related prescribing patterns in general practice. *Compr.Gerontol.A.* 1987;1:97-101.
90. Tomás MT, Centelles F, Valero C, Alcalá A, Cerón A, Soler J, López M. Prescripción crónica de fármacos en pacientes geriátricos de un centro de salud urbano. *Aten Primaria* 1999;23:121-126.
91. Arbas L, Garzón R, Suárez A, Buelga C, Pozo M, Comas A, Álvarez M, González-Nuevo JP, Penedo R, Plaza F. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años: problemas potenciales y factores asociados. *Aten Primaria* 1998;22:165-170.
92. Carratalá A; Pol E; Sirvent M, Blasco P. Control de la terapia antiepiléptica
93. Tregaskis B, Stevenson L. Pharmacokinetics in old age. *Br Med Bull* 1990;46:9-21
94. Willmore MJ, The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995;36(suppl 5):S14-21.
95. Gurvitz JH, Soumerai SB, Avorn J. Improving medication prescribing and utilization in the nursing home. *Jam Geriatr Soc* 1990;38:5452-552
96. Kroenke K. Polypharmacy. Causes, consequences, and cure. *Am.J.Med.* 1985;79:149-152.

97. Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996;2:65-70.
98. Fries JF, Levine S, Green LW. Health promotion and the compression of morbidity. *Lancet* 1989;481-483.
99. Gómez de la Cámara A. Uso de los medicamentos en los ancianos. En: Fondo de Investigación Sanitaria. *Epidemiología del envejecimiento*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990.p. 109-117.
100. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Uso de medicamentos en la tercera edad. Situación en España*. Madrid: EDIS; 1989.
101. Samsa GP, Hanlon JT, Schmadier KE, Weinberger M, Clipp EC, Urtrech KM et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 1994;47:891-896.
102. Pérez A. *Enfermería Geriátrica*. Madrid: Editorial Síntesis; 1995.
103. Lázaro del Nogal M, Ribera Casado JM. Tratamiento del paciente anciano con problemas médicos múltiples. *Inform Terap Sist Nac Salud* 1994;18:109-119.
104. Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA* 1994;272:292-296.
105. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Adverse drug reaction in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1998;36:142-149.
106. Cot N, Fanale Je, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalization of the elderly. *Arch Intern Med*. 1990;150:841-845.
107. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277:301-306.
108. German PS, Klein LE, McPhee SJ, Smith CR. Knowledge of and compliance with drug regimens in the elderly. *Jam Geriatr Soc*. 1982;30:568-571.
109. Clementsen PS, Kristensen KS, Kamp Jensen M, Kampmann JP. Patients' knowledge about their own medication does verbal information help? A blind, randomized study. *Ugeskr.Laeger* 1992;154:2264-2266.
110. Berndt S, Maier C, Schutz HW. Polymedication and medication compliance in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 1993;52:331-339.
111. Oates LN, Scholz MJ, Hoffert MJ. Polypharmacy in a headache centre population. *Headache*. 1993; 33:436-438.



112. Colt HG, Shapiro AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J.Am.Geriatr.Soc.* 1989;37:323-326.
113. Callaghan N, O'Dwyer R, Keating J. Unnecessary polypharmacy in patients with frequent seizures. *Acta Neurol.Scand.* 1984;69:15-19.
114. Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *Br.Med.J.* 1979;2:1023-1025.
115. Daly MP, Lamy PP, Richardson JP. Avoiding polypharmacy and iatrogenesis in the nursing home. *Md.Med.J.* 1994;43:139-144.
116. Simons LA, Tett S, Simons J, et al. Multiple medication use in the elderly. Use of prescription and non-prescription drugs in an Australian community setting. *Med.J.Aust.* 1992;157:242-246.
117. Illiffe S, Haines A, Gallivan S, Booroff A, Goldenberg E, Morgan P. Assessment of elderly people in general practice. 2. Functional abilities and medical problems. *Br.J.Gen.Pract.* 1991;41:13-15.
118. Isacson D. Heavy use of prescription drugs. Pharmacoepidemiological studies in a Swedish community. Uppsala university, 1997;
119. Kjoller M, Rasmussen NK, Keiding L, Petersen HC, Nielsen GA. Health and disease in Denmark 1994 Copenhagen: Dask Institut for Klinisk Epidemiologi, 1995
120. Ruiz L., Rivera J A. Características de morbilidad en población mexicana de edad avanzada: un análisis de la Encuesta Nacional de Salud 1988. *Salud Pública de Mex* 1996; 38: 430-437.
121. Mittelmark MB. The epidemiology of aging. En: Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger WH Jr, Walter JB, ed. Principles of geriatric medicine and gerontology. Nueva Baskerville: McGraw-Hill Inc., 1994:135-151.
122. Blanco J, López O, Rivera J A. Territorio y salud en la zona metropolitana de la Ciudad de México UAM Xochimilco. Disponible en URL: <http://lasa.international.pitt.edu/LASA97/blancogil.pdf>
123. CIE-10 Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la Salud. 10ª edición. OPS 1995. volúmenes 1 y 2.
124. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª Ed. Mc Graw Hill-Interamerican, México; 1996.
125. Vademecum Farmacéutico Digital 2000. 9ª edición. Información Profesional Especializada. Rezza editores.
126. A Wolter Kluwer Company. Drug Facts and Comparisons. 47<sup>th</sup> ed. St Louis Missouri, USA. 1993

127. Pau, AK. Polypharmacy problems: Drugs interactions in the multidrug therapy of HIV infection. The Physicians' Research Network Inc. New York, 2002.
128. The Medical Letter's Drugs Interactions Program. The medical Letter Inc., 1987
129. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica 2ª. Ed. Manual Moderno. México 1997.
130. Kalchthaler T, Coccaro E, Lichtiger S. Incidence of polypharmacy in a long-term care facility. J Am. Geriatr. Soc. 1977;25:308-313.
131. Mendoza VM, Sánchez MA. Análisis y difusión de resultados científicos. FES Zaragoza UNAM. México;2001:43-80