



USO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS EN ADULTOS MAYORES USUARIOS DE LA RAP METROPOLITANA EN 2019

Estudiantes:

Bianca Bazán

Camila Díaz

Diego Bracesco

Ivonne Knuth

Macarena De León

Tutores a cargo del proyecto: *Prof. Agdo. Dr. Alejandro Goyret, Asistente Dr. Federico Garafoni, Ayudante Br. Santiago Cabral.*

Registro en Comisión Nacional de Ética en Investigación: N° 794893

Facultad de Medicina

Universidad de la República

Red de Atención Primaria del Área Metropolitana de ASSE

Departamento de Farmacología y Terapéutica – Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina

Ciclo de Metodología Científica II-2020 Grupo N°15 - Versión N° 1 (3 de junio de 2020)

INDICE

Resumen.....2

Introducción.....4

Objetivos10

Metodología.....11

Resultados13

Discusión.....19

Conclusiones21

Referencias bibliográficas22

RESUMEN

Introducción: El uso de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores es un problema de salud pública a nivel mundial. Los estudios de utilización de medicamentos permiten describir las prácticas terapéuticas a nivel de los centros de salud o comunidades. **Objetivo:** Caracterizar disponibilidad y utilización de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores en la Red de Atención Primaria del Área Metropolitana durante el año 2019. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional descriptivo transversal de utilización de medicamentos en usuarios ambulatorios mayores de 65 años. Se analizó disponibilidad de estos medicamentos aplicando herramientas explícitas de prescripción en adultos mayores al Vademécum de la RAP. Se estudió utilización de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores a partir de datos de dispensación entre el 1 enero y 31 diciembre 2019 en farmacias de la RAP. Se calculó consumo como número de dosis diaria definida por cada 1000 adultos mayores por día (DHD). **Resultados:** El Vademécum 2019 de la RAP incluye 14 medicamentos potencialmente inapropiados, un 5.7% de los 244 principios activos disponibles. De éstos, se estudió 11 medicamentos. Los más utilizados en 2019 fueron zolpidem (DHD=34,7), quetiapina (DHD=7,82) y olanzapina (DHD=3,61). Considerando el uso sedante, quetiapina pasa a ser el segundo más consumido (DHD=31,24). Entre un 5,4 a 8,6 % de los adultos mayores utilizó durante el 2019 una DDD de al menos un MPI, a predominio del sexo femenino. **Conclusión:** El presente estudio aporta datos locales de utilización de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores. Se destaca el uso de hipnóticos y antipsicóticos, psicofármacos con riesgos conocidos y frecuente uso fuera de registro. Creemos que es un insumo útil como diagnóstico de situación a analizar, para generar intervenciones de sensibilización en prevención cuaternaria y de prescripción a adultos mayores. **Palabras Claves:** Vademécum, medicamentos potencialmente inapropiados, anciano, antipsicóticos, antidepresivos, utilización de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: The use of potentially inappropriate drugs in older adults is a global public health problem. Drug use studies describe therapeutic practices at the health center or community level. **Objective:** Characterize the use of potentially inappropriate drugs in older adults in the Metropolitan Area Primary Care Network during 2019. **Materials and Methods:** A cross-sectional descriptive observational study of drug use in outpatient users over 65 years of age. The VAdemécum of rap was analyzed using explicit prescription tools in older adults to assess the availability of potentially inadequate medicines in the Executing Unit. Drug dispensing data were obtained between January 1 and December 31, 2019 from rap's Central Pharmacy management

program. Consumption was calculated as defined daily dose number (DDD) per 1000 older adults per day (DHD). **Results:** 11 potentially inappropriate medicines available at Vademecum were studied. The most commonly used in the period studied were zolpidem (DHD-34.7), quetiapine (DHD-7.82) and olanzapine (DHD-3.61). Considering quetiapine sedative DDD becomes the second most consumed (DHD-31.24). Between 5.4 and 8.6% of older adults used DDD of at least one MPI during 2019, predominantly female. **Conclusion:** This study provides local data on the use of potentially inappropriate medicines in older adults. It highlights the use of hypnotics and antipsychotics, psychopharmaceuticals with known risks and frequent off-record use. We believe it is a useful input as a situation diagnosis to be analyzed, to generate awareness interventions in quaternary prevention and prescription for older adults.

Keywords: Vademécum, potentially inappropriate medicines, elderly, antipsychotics, antidepressants, drug use.

INTRODUCCIÓN

La prescripción y uso de medicamentos en ancianos es muchas veces más perjudicial que beneficiosa. Los adultos mayores (AM) son un grupo de riesgo farmacológico por su mayor predisposición a desarrollar reacciones adversas a medicamentos (RAM) en relación a otros grupos etarios. En el último censo elaborado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2011 se reportó que la población mayor de 65 años era de 463.726 personas (14% de la población uruguaya)⁽¹⁾. Múltiples factores como el envejecimiento fisiológico y patológico que conlleva cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, existencia de comorbilidad y la consecuente polifarmacia asociada, interacciones farmacológicas y determinantes socioculturales vinculados a la salud y enfermedad.

Se considera medicamento potencialmente inadecuado (MPI) para el AM, aquél que presenta un riesgo significativo de causar eventos adversos en este segmento de población, sea por existir alternativas terapéuticas más seguras, por haberse prescrito a dosis inapropiadas, duración excesiva o que puede interactuar negativamente con otros fármacos o con la propia patología del paciente.

Existen herramientas clínicas para evaluar el uso de MPI en AM, y así optimizar la farmacoterapia. Algunas de las llamadas explícitas (criterios de Beers, STOPP-START, escalas de carga anticolinérgica) han sido probadas y validadas para mejorar la calidad de prescripción, reducir riesgos, prevenir daños y optimizar resultados sanitarios. Por otra parte, los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son una herramienta útil para evaluar el uso de medicamentos en una población determinada, con el fin de contribuir con su uso racional.

Con idea de conocer datos locales de uso de MPI en AM, se desarrolló un EUM en AM usuarios de la RAP Metropolitana, unidad ejecutora del Primer Nivel de ASSE (prestador de servicios de salud pública del Sistema Nacional Integrado de Salud). A partir del programa SGA (base de datos de stock y dispensación de medicamentos de Farmacia Central de la RAP), se extrajeron datos de dispensación de medicamentos a mayores de 65 años durante 2019. Se calculó la DHD (dosis cada 1000 habitantes día) como índice de exposición poblacional, a partir de la dosis diaria definida (DDD) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los datos del trabajo serán un insumo útil para establecer estrategias de mejoría de la prescripción y uso de medicamentos en esta población vulnerable.

Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos

Con el envejecimiento las funciones orgánicas se reducen progresivamente y junto a otros cambios fisiológicos y patológicos propios de este grupo ocurren modificaciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos. La absorción puede ser más lenta

debido a aumento del pH gástrico y reducción en la motilidad gastrointestinal. La distribución de los fármacos cambia según la naturaleza físico-química de los mismos. El aumento del tejido adiposo reduce la concentración plasmática de fármacos liposolubles pero su acumulación en este tejido se traduce en una duración de acción más prolongada, como ocurre con las benzodiazepinas y otros psicofármacos. Mientras, la reducción en el agua corporal total aumenta la concentración de fármacos hidrosolubles, como ocurre con paracetamol o digoxina, pudiendo alcanzar niveles tóxicos cuando se administran dosis que serían terapéuticas en poblaciones más jóvenes^(2,3).

El metabolismo hepático se ve reducido a expensas de una menor masa hepática funcionante y menor flujo sanguíneo hepático, así como también por reducción fisiológica en la función de las enzimas del citocromo P450. Todo esto causa prolongación de la vida media de los fármacos con metabolismo hepático vinculado a estas enzimas, aumentando la duración de su efecto y el riesgo de toxicidad. La reducción de la función renal propia de la edad, por disminución de la filtración glomerular y la función tubular, también contribuye a estos riesgos^(2,3)

La interacción fármaco-receptor también se modifica con la edad, debido a que hay menor densidad de receptores y la sensibilidad de estos por los fármacos se reduce, hay menor producción de neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central además se modifican mecanismos homeostáticos que pueden explicar taquicardia refleja por vasodilatadores, somnolencia o ataxia con psicofármacos, hipoglucemia oligosintomática, etc.^(2,3)

Todos estos cambios determinan que los AM sean población de riesgo para RAM. Estas son definidas por la OMS “como cualquier reacción nociva o no intencionada que ocurre a las dosis usuales empleadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificar las funciones fisiológicas”⁽⁴⁾.

Entre 2005 y 2007 se reportaron en Estados Unidos unas 9.7 millones de visitas a centros de salud ambulatorios por RAM, con una tasa de visitas de 3.8 por cada 10.000 habitantes/año en AM casi el doble de la reportada para menores de 65 años⁽⁵⁾.

La polifarmacia, definida cualitativamente por la OMS como “uso de varios fármacos en un mismo paciente”⁽⁶⁾, es frecuente en esta población. Es un factor de riesgo de RAM como informan varios trabajos. Diferentes estudios reportaron en Colombia y Brasil el uso de 5 o más fármacos en un 50% y 60% respectivamente^(7,8), posiblemente debido a la alta prevalencia de comorbilidades y a las cascadas de prescripción. Hohl y colaboradores reportaron una prevalencia de RAM del 11.5% (95% IC 6.0%-16.9%) en AM que utilizan simultáneamente de 2 a 5 fármacos y 16.9% (95% IC 9.1%-24.6%)⁽⁹⁾ en pacientes con ≥ 5 fármacos. Ahmed y colaboradores reportaron similares resultados en AM con una prevalencia de 10.7% y aumento en el riesgo de RAM con polifarmacia (RR 2.3, 95% IC 1.4-3.9)⁽¹⁰⁾.

Medicamentos potencialmente inapropiados (MPI)

Un medicamento se considera MPI en AM cuando: a) el riesgo de sufrir efectos adversos es superior al beneficio clínico, especialmente cuando hay evidencia de la existencia de alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces (ejemplo: uso de analgésicos como ketoprofeno, con elevado riesgo digestivo y cardiovascular, en vez de paracetamol o ibuprofeno, donde el riesgo cardiovascular aparece a dosis mayores), b) el medicamento se utiliza con una frecuencia o duración mayor o menor al tiempo recomendado (como por ejemplo el uso indiscriminado y prolongado de inhibidores de secreción gástrica), c) existe un riesgo incrementado de interacción nociva con otros medicamentos, enfermedades o condiciones clínicas (ejemplo: los psicofármacos poseen riesgo de interacciones entre sí y con hierbas como hipérico o hierba de San Juan), d) existe duplicación de principios activos dentro del mismo grupo farmacológico (ejemplo: uso concomitante de más de un analgésico antiinflamatorio no esteroideo o más de una benzodiazepina), e) se omiten prescripciones de fármacos beneficiosos para tratar o prevenir un problema de salud (ejemplo: no uso de antiagregantes en pacientes con elevado riesgo cardiovascular por temor a sus efectos adversos)⁽¹¹⁾.

Un grupo particular de MPI de uso frecuente en los AM son aquellos con efecto sobre el sistema nervioso parasimpático. La Acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor de todas las neuronas autónomas preganglionares, de la mayoría de las neuronas parasimpáticas postganglionares, y de las neuronas somáticas que inervan el músculo esquelético, por lo que es un regulador importante de muchas funciones: ciclo sueño-vigilia, memoria, estado de alerta, movimiento, contracción-relajación del músculo liso, secreción glandular y regulación de la función cardíaca, mediante su acción sobre receptores nicotínicos y muscarínicos ⁽¹²⁾.

Existen más de 500 fármacos con acción anticolinérgica, muchos son indicados buscando este efecto (bromuro de ipratropio, atropina, homatropina), pero hay fármacos como los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos o antihistamínicos con efectos adversos vinculados a su acción anticolinérgica asociada ⁽¹³⁾.

Las RAM a los fármacos anticolinérgicos se agrupan en dos síndromes clínicos que aparecen de forma independiente pero superponible entre ellos. El síndrome anticolinérgico periférico comprende sequedad de boca y disminución de la sudoración, puede agregar visión borrosa por midriasis y dificultad de acomodación, trastornos del ritmo por afectación del miocardio específico, retención urinaria e íleo parálítico. El síndrome anticolinérgico central puede presentarse con confusión, cambios de humor y alteraciones de la marcha, progresa con alteración de la memoria y disminución de la atención hasta presentar alucinaciones y desorientación en casos más severos ^(13,14).

En la práctica médica diaria los AM pueden presentar alguno de estos síndromes con diferente gravedad, y se los suele confundir con alteraciones propias de la edad y en respuesta se prescriben fármacos con la intención de paliar dichos síntomas exponiendo al paciente a otras RAM, situación que se conoce como cascada de prescripción ⁽¹⁵⁾.

Las consecuencias de estos síndromes han sido analizadas en varias revisiones sistemáticas y meta-análisis. Como resultado de alguno de ellos se evidenció que el uso de fármacos anticolinérgicos (como grupo farmacológico) en AM se asoció a aumento del riesgo de caídas (RR 1.19, 95% IC; 1.06-1.34) ⁽¹⁶⁾, aumento del riesgo de demencia (HR 1.54, 95% IC; 1.21-1.96) ⁽¹⁷⁾ y aumento del riesgo de Enfermedad de Alzheimer (HR 1.63, 95% IC; 1.24-2.14) ⁽¹⁷⁾.

Estos hechos justifican la necesidad de conocer la incidencia local de uso de estos tipos de medicamentos en AM.

Herramientas para la prescripción en ancianos

En Gerontología y Geriatría se dispone de herramientas de uso frecuente que permiten optimizar el uso de medicamentos en AM. Se reconocen dos tipos: las herramientas implícitas y las explícitas. Las primeras dependen del juicio clínico ya que evalúan cada medicamento según el paciente, pero el resultado dependerá de la experiencia clínica y su análisis crítico lleva mucho tiempo considerando la alta frecuencia de polifarmacia en AM. Las segundas, utilizan criterios preestablecidos basados en evidencia científica y consenso de expertos para definir MPI; son de aplicación más sencilla y reproducible, pero tienen la desventaja de requerir actualizaciones frecuentes ⁽¹¹⁾.

Carga anticolinérgica y escalas de riesgo anticolinérgico

Algunas herramientas explícitas fueron diseñadas para cuantificar la “carga anticolinérgica” de los medicamentos, entendida como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos fundamentalmente antimuscarínicos ⁽¹⁸⁾. Por lo antedicho estudiar esta carga anticolinérgica es importante en AM.

En el año 2013 Carlos E. Durán y colaboradores desarrollaron la primera revisión sistemática de carga anticolinérgica en AM unificando diversos estudios y estableciendo la primera escala de medición ⁽¹⁹⁾. En la actualidad las escalas más utilizadas son la Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) ⁽²⁰⁾ y la Anticholinergic Risk Scale (ARS) ⁽²¹⁾. También se ha desarrollado una herramienta web para medir rápidamente la carga anticolinérgica que un paciente recibe: Anticholinergic Burden Calculator, es gratuita y disponible online ⁽²²⁾. Se dispone actualmente de aplicaciones para celulares que facilitan este cálculo.

Estas escalas son cuantitativas, consisten en una lista de medicamentos clasificados según su potencial anticolinérgico, cada medicamento recibe un número que va desde 0 (ninguna actividad anticolinérgica) a 3 (actividad anticolinérgica alta), y para un paciente dado la carga anticolinérgica es la suma de la puntuación de cada medicamento. Esto permite estimar el riesgo de sufrir reacciones adversas anticolinérgicas, siendo una puntuación de 3 el punto de corte más frecuentemente utilizado para definir como riesgo alto ⁽²⁰⁻²⁴⁾. A modo de ejemplo, Pasina y colaboradores reportaron aumento del riesgo de delirium cuando el score ACB >3 (OR 3.00, 95% IC 1.38-6.55) ⁽²⁵⁾; Gamble y colaboradores reportaron aumento del riesgo de stroke isquémico (HR 1.60, 95% IC, 1.23-2.07) y aumento de mortalidad por stroke (HR 1.86, 95% IC; 1.37-2.53) con score ACB >3 puntos ⁽²⁶⁾.

Estas escalas tienen sus limitaciones. No consideran las dosis, y es reconocido que este es un riesgo dosis dependiente. Ninguna de las múltiples escalas disponibles se ha estandarizado como referencia, con discordancias en la puntuación asignada a un mismo medicamento según la escala que se considere lo que da lugar a resultados variables en la medición de la carga en un mismo paciente. Fueron construidas en base a la opinión de expertos y pueden carecer de actualizaciones por lo que pueden no incluir medicamentos de reciente comercialización ^(21,24).

A pesar de sus limitaciones, la mayoría de las escalas de riesgo anticolinérgico han sido validadas en cientos de estudios clínicos observacionales, siendo frecuente la utilización de más de una escala para complementarse mutuamente ⁽²⁴⁾.

Criterios de Beers

Otra herramienta explícita de amplio uso en geriatría son los criterios de Beers originados en 1991 en Estados Unidos, aceptados por la American Geriatrics Society. Es una herramienta cualitativa, consiste en una lista de MPI en AM clasificados en 5 categorías: medicamentos que deberían evitarse en la mayoría de los AM, medicamentos que deberían evitarse en algunas circunstancias, medicamentos a utilizar con precaución, medicamentos inapropiados debido a interacciones fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad y medicamentos que requieren ajuste de dosis según la función renal ⁽²⁷⁾.

En Latinoamérica la aplicación de los criterios de Beers ha reportado varios datos sobre el uso inapropiado de medicamentos en los AM. En Chile, Passi y colaboradores reportaron que el 9.7% (IC 95%: 7.1-13.1%) de los AM en atención ambulatoria consumió al menos un medicamento que debería evitarse según los criterios de Beers; de ellos los más usados fueron clorfeniramina, amitriptilina y diazepam ⁽²⁸⁾. En Argentina, Fajreldines y colaboradores reportaron un 36% (IC 95%: 27.3-45.8) para el mismo indicador; los grupos más usados fueron las benzodiazepinas, antiinflamatorios no esteroideos y antidepresivos ⁽²⁹⁾.

Red de Atención del Primer Nivel del Área Metropolitana (RAP Metropolitana)

La RAP Metropolitana, integra la Red de Servicios de Salud de la Región Sur de ASSE (Administración de los Servicios de la Salud del Estado, el mayor prestador público del Sistema Nacional Integrado de Salud) y es la Unidad Ejecutora (UE) que brinda los servicios en el primer nivel de atención en el área metropolitana. Según datos del Centro Nacional de Afiliados para el 2019 prestó servicios a 414.072 usuarios, de los cuales 58.412 (aproximadamente 14 %) eran AM⁽³⁰⁾. La atención se brinda a través de 14 Centros de Salud, 6 de ellos con servicio de Urgencia y Emergencia, distribuidos en todo el territorio metropolitano, que comprende Montevideo, Ciudad del Plata y Ciudad de la Costa. Cada Centro de Salud a su vez tiene policlínicas dependientes y a través de diversos convenios brinda atención en policlínicas de la Intendencia Municipal de Montevideo y del Banco de Previsión Social. Al año 2019 suman más de 30 puestos de dispensación de medicamentos, todos ellos informatizados con un software común (llamado SGA) y en red, lo cual permite un registro a tiempo real de la dispensación y el stock de medicamentos. Su gestión depende del Departamento de Farmacia y Proveeduría Central.

Los medicamentos que se utilizan en la RAP son seleccionados por el Comité de Farmacia y Terapéutica, órgano multidisciplinario asesor de la Dirección que entre otras tareas, genera y actualiza el Vademécum de la UE. El despacho ambulatorio de medicamentos se efectúa exclusivamente contra receta médica.

Estudios de Utilización de Medicamentos

Los EUM son definidos por la OMS como “estudios descriptivos epidemiológicos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, haciendo especial énfasis en sus consecuencias médicas, sociales y económicas”⁽³¹⁾. Permiten describir las prácticas terapéuticas actuales a nivel de centros de salud o comunidades, comparar el funcionamiento de diferentes servicios o prescriptores, supervisar las prácticas de uso de determinados medicamentos o evaluar los efectos de una intervención (por ejemplo, puesta en práctica de un programa sanitario o cumplimiento de una guía clínica).

La finalidad de los EUM son importantes porque nos brindan herramientas para mejorar la práctica de prescripción, aseguran el acceso a medicamentos esenciales, fortaleciendo y garantizando un uso más racional de los medicamentos.⁽³²⁾

OBJETIVOS

Generales:

- Caracterizar la disponibilidad y utilización de MPI en adultos mayores en la RAP Metropolitana de ASSE durante el año 2019.

Específicos:

- Reconocer la disponibilidad de MPI en el Vademecum de la RAP mediante la aplicación de herramientas explícitas de prescripción en el adulto mayor, que pueden ser potencialmente utilizados en AM.
- Estudiar utilización de MPI a través de datos de su despacho a adultos mayores usuarios de la RAP Metropolitana de ASSE durante 2019, como una aproximación a valorar la exposición poblacional a estos medicamentos.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal de utilización de medicamentos, enfocado en la dispensación de MPI en AM usuarios de la RAP Metropolitana de ASSE durante 2019. Se obtuvieron datos de dispensación de medicamentos a partir del sistema informático de Farmacia y Proveeduría Central, el Sistema Gerencial Asistencial (SGA).

Se definió como AM a los usuarios ≥ 65 años usuarios de la RAP entre 1° de enero y 31 de diciembre de 2019 a quienes se les dispensó medicamentos de forma ambulatoria. Se definió MPI como aquel principio activo que al administrarse a AM de forma crónica (≥ 3 retiros de farmacia) presenta un riesgo significativo de causar eventos adversos, sea por existir alternativas terapéuticas más seguras, por haberse prescrito a dosis inapropiadas, duración excesiva del tratamiento o que puede interactuar negativamente con otros fármacos o con la propia patología del paciente.

Para la selección de los MPI estudiados se llevó a cabo una primera fase de análisis de su disponibilidad en el Vademecum de la RAP Metropolitana de ASSE, herramienta básica para la prescripción en esta UE. Para ello se aplicó a dicho listado tres herramientas explícitas para la prescripción en AM. Si bien estas herramientas fueron diseñadas para la práctica clínica diaria ante situaciones con pacientes puntuales, las mismas fueron utilizadas para generar una idea aproximativa de disponibilidad de MPI. Se consideró MPI a todo principio activo cuyo uso no se recomiende en AM según la tabla 2 de los *American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria* (Criterios de Beers en atención ambulatoria)⁽²⁷⁾, y/o que tuvieran una puntuación de 3 o más en al menos una de las escalas *Aging Brain Program 2012 Updated Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (Escala ACB)⁽²⁰⁾ y *Anticholinergic Risk Scale* (Escala ARS)⁽²¹⁾. Las benzodiacepinas no fueron consideradas en este estudio debido a que se dispone de amplia información respecto a su utilización en esta población. Adicionalmente se excluyeron aquellos MPI que no estaban habilitados para uso crónico en el Vademecum.

En la segunda fase del estudio se midió el consumo en AM de los MPI seleccionados, en forma indirecta a través de la dispensación. Siguiendo las recomendaciones de la OMS sobre EUM en pacientes ambulatorios, el consumo de MPI se reportó en dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD). La DDD es una unidad técnica de medida establecida por el Centro Colaborador para la Metodología Estadística de Medicamentos OMS que corresponde a la dosis de mantenimiento diaria de un principio activo cuando se utiliza en su indicación principal para una determinada vía de administración. La utilización de este indicador de consumo permite comparar la utilización de medicamentos sin la confusión resultante por precios, presentaciones o tamaño de la población estudiada.

La DHD permite estimar cuántos usuarios utilizaron al menos 1 DDD de MPI cada 1000 usuarios durante el período de tiempo considerado. Los demás datos obtenidos fueron expresados mediante estadística descriptiva.

A partir del programa SGA (base de datos de gestión de stock y dispensación de medicamentos de Farmacia Central de la RAP) se extrajeron los datos de dispensación ambulatoria de los MPI en AM durante 2019 y se exportaron a una planilla Excel, con la se calculó la DHD utilizando la siguiente ecuación:

$$DHD = \frac{\text{mg del fármaco consumidos en 2019}}{\text{DDD en mg} \times 365 \text{ días} \times \text{N}^\circ \text{ de adultos mayores}} \times 1000$$

Los datos se extrajeron aplicando filtros como principio activo, forma farmacéutica dispensada, periodo de tiempo (1/1/2019 - 31/12/2019), grupo etario de los usuarios según el Sistema Nacional de Información (SINADI)⁽³³⁾, y sexo. No se tuvo acceso a datos que permitieran la identificación de usuarios a nivel individual, ni información médica relevante como diagnósticos o parámetros de laboratorio.

Normas éticas

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética para Proyectos de Investigación de la Facultad de Medicina en junio de 2020.

Fue registrado ante la Comisión Nacional de Ética de la Investigación de acuerdo al decreto 158/019 obteniéndose el número de registro N° 794893.

Como ya se mencionó, no se accedió a datos personales ni a las historias clínicas de los usuarios, por lo cual no fue necesario contar con el consentimiento informado de los mismos. Los datos extraídos fueron poblacionales, desde el programa de dispensación de medicamentos de la RAP Metropolitana (llamado SGA) que involucra la gestión de todos los medicamentos por parte del Departamento de Farmacia y Proveeduría Central, a la cual se pudo acceder luego de contar con la autorización de la Dirección de dicha Unidad Ejecutora.

RESULTADOS

Según datos obtenidos de la Dirección de la RAP Metropolitana, los usuarios de esa UE en el 2019 fueron en promedio 414.072, y de estos, 58.412 eran AM (un 14% del total de usuarios), números considerados respectivamente como población total y población de AM para el cálculo de la DHD. De esos, 34.848 (59.5%) eran mujeres y 23.542 (40.2%) eran hombres y 0,3% sin consignar (tabla 1).

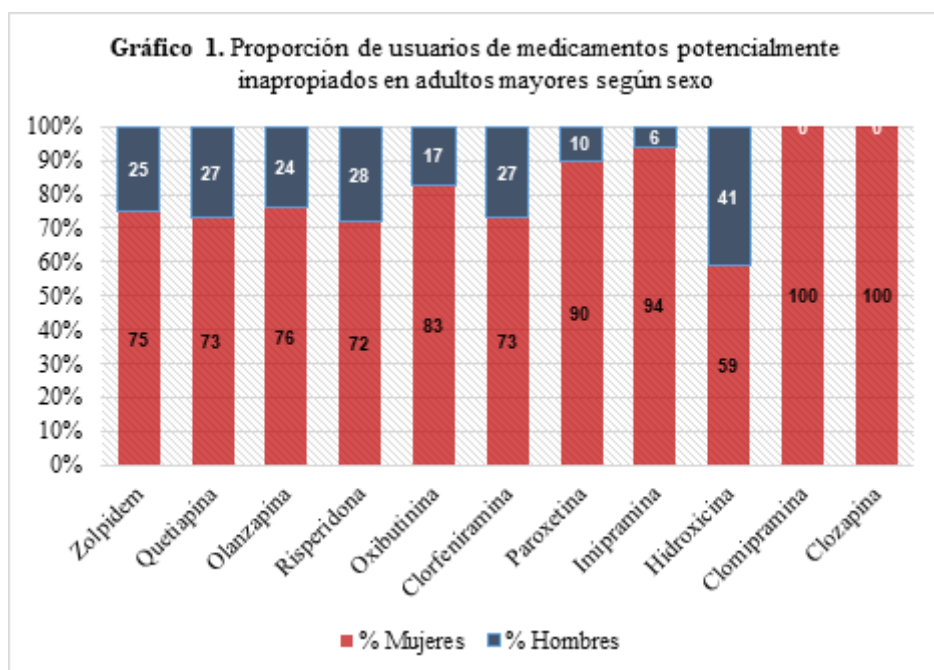
Tabla 1. Características de la población de adultos mayores usuarios de la RAP metropolitana de ASSE en 2019 (n promedio de usuarios = 414.072)			
Distribución por sexo	Cantidad de usuarios 65-74 años	Cantidad de usuarios ≥ 75 años	Total por sexo
Hombres	13718	9824	23542
Mujeres	18288	16560	34848
Sin consignar	0	22	22
Total por rango etario	32006	26406	58412
Total	58412		

Análisis de MPI del Vademecum de la RAP

El Vademecum de la RAP Metropolitana actualizado en 2019 cuenta con 244 principios activos, de los cuales 14 (5.7%) fueron considerados MPI en AM tanto por los Criterios de Beers como por las escalas de riesgo anticolinérgico (3 puntos en Escalas ACB y/o ARS). Se estudiaron 11 (tabla 2) pues se descartaron tres: amitriptilina por ser de uso exclusivo de Reumatología, atropina (ampollas) por administrarse de uso agudo en emergencia y clorpromacina por ser un antipsicótico en desuso con mínimos, casi niveles de dispensación actual en la población general.

Datos de unidades dispensadas

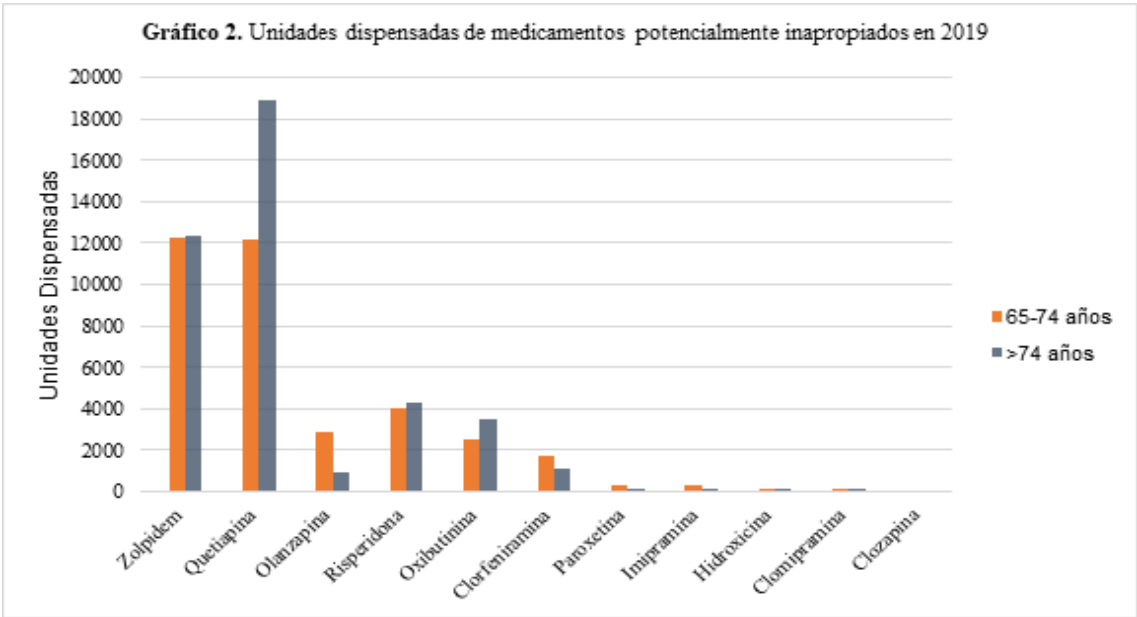
Tomando en cuenta las unidades dispensadas de los MPI estudiados, un 25% correspondió a AM, a predominio del sexo femenino (75 %) como se muestra en el gráfico 1. Esta tendencia de mayor dispensación a mujeres se mantuvo en el resto de los medicamentos incluidos en el estudio.



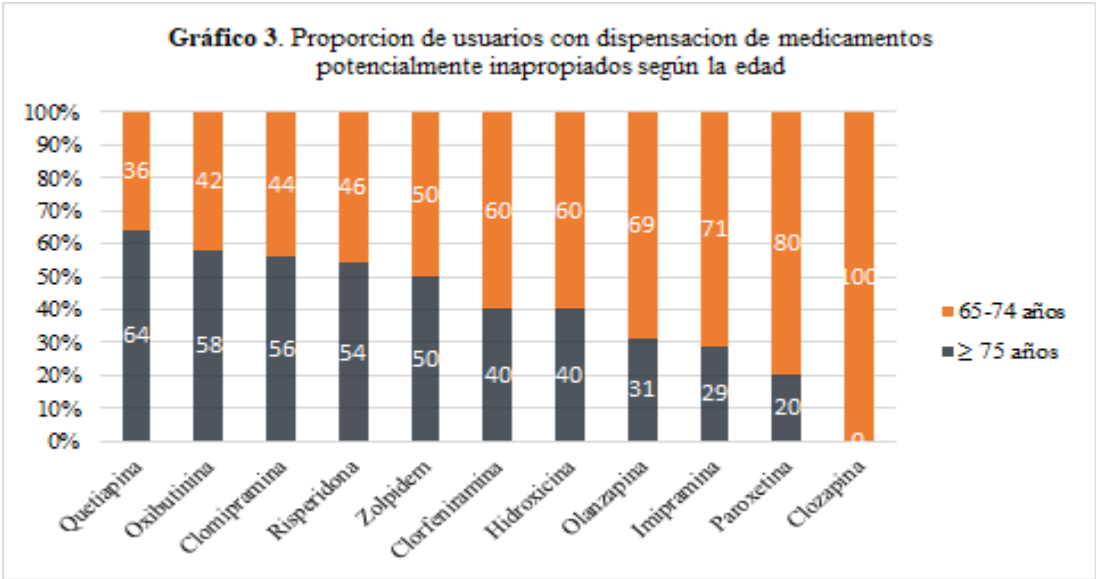
La dispensación en mujeres de 65 a 74 años fue considerablemente mayor respecto a los hombres en esta misma franja etaria (tabla 2). Una excepción fue la hidroxicina con mayor dispensación en hombres. Cabe resaltar que no se dispensó clozapina a AM de ≥ 75 años.

Tabla 2. Unidades dispensadas de cada fármaco desglosados por sexo y grupo etario						
MPI dispensados a adultos mayores	Total de población				Unidades dispensadas	
	65-74 años hombres	65-74 años mujeres	≥ 75 años hombres	≥ 75 años mujeres.	65-74 años	≥ 75 años
Zolpidem	721	2073	692	2160	12266	12370
Quetiapina	564	1377	839	2459	12156	18878
Olanzapina	119	327	28	151	2898	950
Risperidona	159	387	181	487	4053	2783
Oxibutinina	142	734	224	1038	5130	7028
Clorfeniramina	580	1641	402	998	3500	2135
Paroxetina	7	50	0	16	303	98
Imipramina	0	27	2	9	322	131
Hidroxicina	119	53	25	36	284	290
Clomipramina	0	4	0	5	115	145
Clozapina	0	4	0	0	40	0

Los MPI con mayor número de unidades dispensadas en AM fueron quetiapina (40%), zolpidem (32%) y risperidona (11%), representando cerca del 80% del total. La cantidad total de unidades dispensadas se expone en el gráfico 2.



Subdividiendo la población de AM en dos grupos según SINADI (65 a 74 años, 75 y más) se observó una diferente tendencia porcentual para cada medicamento, con clozapina en un extremo (no fue dispensada a mayores de 75 años) y quetiapina en el otro extremo que fue dispensada en un 64 % a mayores de 75 años (Gráfico 3)



Datos de consumo en base a DHD

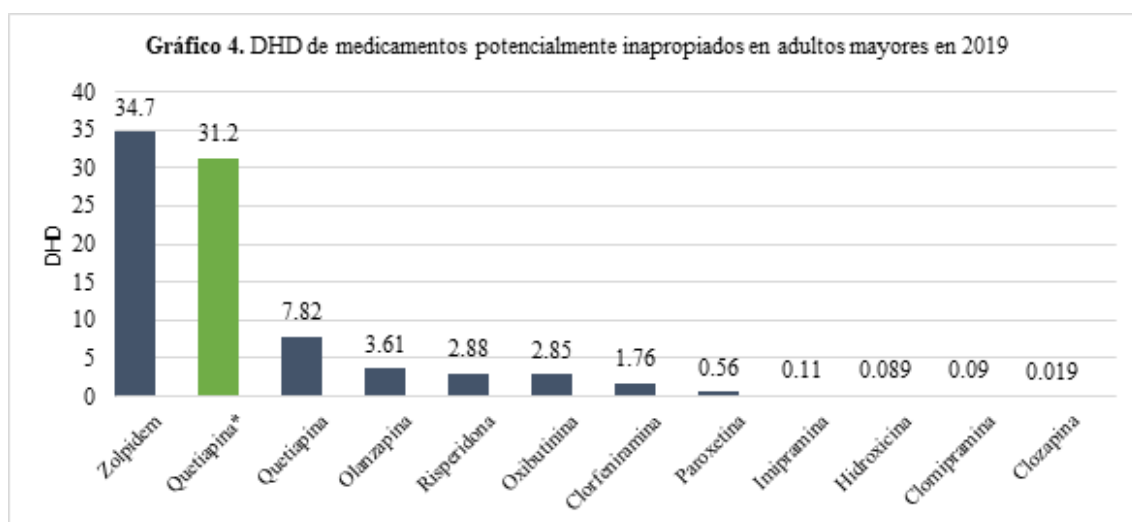
Los datos de consumo en DHD de MPI se exponen en la tabla 3.

Tomando en cuenta que quetiapina es un antipsicótico atípico que en AM es frecuentemente utilizado “off label” como sedante en dosis bajas para el tratamiento sintomático de los trastornos de conducta del anciano con deterioro cognitivo; y que la DDD atribuida por la OMS para este fármaco es de 400 mg en base a su uso autorizado como antipsicótico, se calculó la DHD de quetiapina según este dato y también una DHD “corregida” considerando una DDD de 100 mg, dosis habitualmente usada con fin sedante-hipnótico. ⁽³⁴⁾

Tabla 3. Consumo (DHD) de medicamentos potencialmente inapropiados en Vademecum de la RAP Metropolitana durante 2019 en adultos mayores (AM)			
Nombre Genérico	Código ATC ¹	DDD (mg) ²	DHD AM
Zolpidem	N05CF02	10	34.7
Quetiapina*	N05AH04	100	31.24
Quetiapina	N05AH04	400	7.82
Olanzapina	N05AH03	10	3.61
Risperidona	N05AX08	5	2.88
Oxibutinina	G04BD04	15	2.85
Clorfeniramina	R06AB02	6	1.76
Paroxetina	N06AB05	20	0.56
Imipramina	N06AA02	100	0.11
Hidroxicina	N05BB01	75	0.089
Clomipramina	N06AA04	100	0.09
Clozapina	N05AH02	300	0.019
Total MPI			54.4
Total MPI*			85.7
1: Código ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química. Extraído de https://www.whooc.no/atc_ddd_index 2 DDD: Dosis Diaria Definida. Extraído de https://www.whooc.no/atc_ddd_index *DHD corregida a dosis sedante.			

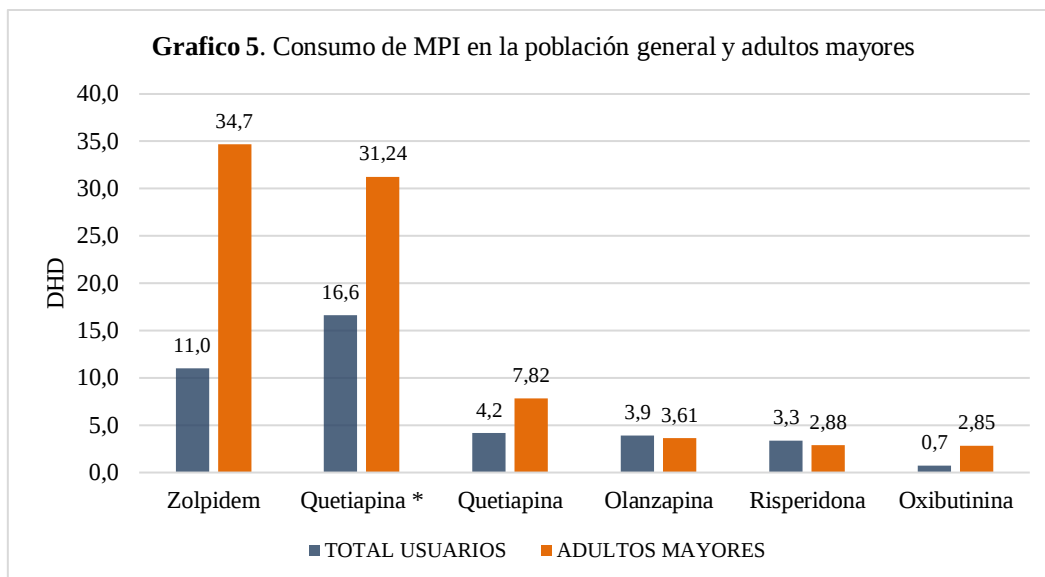
Con el objetivo de valorar en general la prescripción de MPI en AM se sumó la DHD de todos los medicamentos estudiados, que arrojó un total de 54.4. Al considerar la DHD corregida de quetiapina el valor aumentó a 85,7. Esto significa que entre un 5,4 % y un 8,6 % de los AM recibió una dosis de algún MPI durante 2019.

En un análisis más detallado, zolpidem fue el más consumido con una DHD de 34,7, seguido por quetiapina (sedante) con una DHD de 31,24, quetiapina (antipsicótico) con una DHD de 7,82 y olanzapina con una DHD de 3,61. Los valores de DHD de todos los MPI se exponen en la gráfica 4.

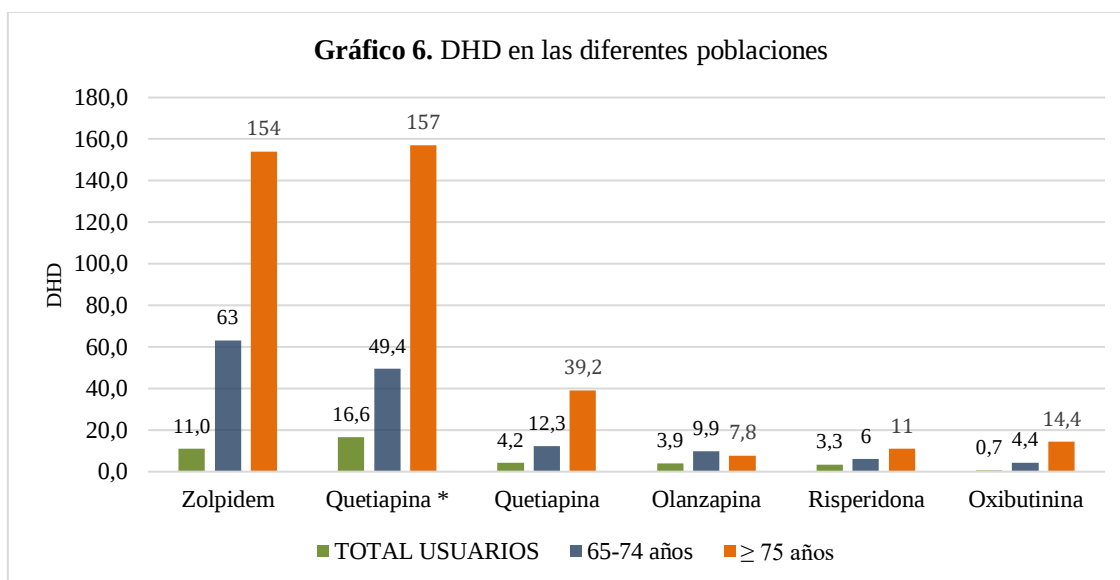


Consumo de MPI en la población en general versus AM.

Con el fin de buscar tendencias en el uso vinculados a la edad, se calculó la DHD de cada uno de los MPI de mayor utilización, en la población general y en AM. Se evidenció un mayor uso de zolpidem, quetiapina y oxibutinina en el AM respecto a la población general. Los resultados se ilustran en el gráfico 5.



Se observó una tendencia a mayor consumo en mayores de 75 años en la mayoría de los MPI estudiados (gráfico 6), a excepción de olanzapina cuyo uso en adultos ≥ 75 años es menor. Zolpidem fue el fármaco más usado en los AM, pero quetiapina a dosis sedantes fue el más utilizado entre los AM de 75 años.



DISCUSIÓN

La prevalencia de AM en la RAP Metropolitana de Montevideo durante 2019 fue del 14%, cifras que se han mantenido a lo largo del tiempo⁽³⁵⁾. Este porcentaje es similar a los datos censales de la población general de Montevideo, por lo cual creemos que nuestra población estudiada es relativamente representativa de la misma.

El primer análisis de nuestro estudio reveló que el 6 % de los principios activos incluidos en el Vademecum de la RAP pueden ser considerados MPI para los AM. Creemos que este hecho se vincula fuertemente al proceso de selección de medicamentos en dicho Vademecum por parte del Comité de Farmacia y Terapéutica de dicha Unidad Ejecutora. Serían necesarios más estudios comparativos para evidenciar el trabajo de este tipo de comité técnico asesor.

Es de destacar que en nuestro estudio fueron seleccionados como MPI varios psicofármacos (hipnóticos, antipsicóticos, antidepresivos), antihistamínicos y antiespasmódicos. El MPI más utilizado en nuestro estudio en AM fue el fármaco Z zolpidem, seguido por dos antipsicóticos atípicos: quetiapina y olanzapina. Si bien no disponemos de datos de prevalencia de trastornos del sueño y de conducta en el AM nuestros hallazgos sugieren una clara tendencia al uso de estos fármacos en el AM en base a una inapropiada idea de seguridad por parte de los prescriptores y usuarios.

Los MPI analizados se distribuyeron en tres niveles de dispensación. El primero conformado por zolpidem y quetiapina que presentan un número de unidades dispensadas francamente superior al resto. Un segundo grupo donde se encuentran olanzapina, risperidona, oxibutinina y clorfeniramina, que presentan un número intermedio de unidades dispensadas. Y un tercer grupo en el que se encuentran paroxetina, imipramina, hidroxicina, clomipramina y clozapina (gráfico 2) con baja dispensación.

En nuestra investigación zolpidem presentó una DHD de 34.7 en AM. En el informe publicado en el año 2019 por el observatorio de uso de medicamentos de la AEMPS evidenció un consumo de zolpidem con una DHD de 7.3 en la población general⁽³⁶⁾. En nuestro estudio, la DHD en la población general fue de 11 siendo esta mayor a la reportada en España.

Quetiapina fue el antipsicótico más utilizado con una DHD de 31.2 como sedante y de 7.8 como antipsicótico. Llama la atención incluso su uso en los adultos más ancianos potencialmente más frágiles. *Mato y colaboradores* evidenciaron un aumento en el consumo de antipsicóticos atípicos en usuarios ambulatorios mayores a 18 años de la Policlínica del Hospital Vilardebo (Hospital de agudos de referencia para pacientes psiquiátricos) entre los años 2009-2015. Este fue a expensas de aripiprazol y quetiapina, con un descenso de los antipsicóticos típicos⁽³⁷⁾. En nuestro estudio no se incluyó aripiprazol debido a que no se encuentra incluido en los Criterios de Beers.

En el informe del observatorio del uso de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del 2019, se constató que los antipsicóticos más consumidos en

la población general fueron olanzapina con una DHD de 2.7 y quetiapina con una DHD de 2.4⁽³⁸⁾. En función de los hallazgos reportados podemos señalar un mayor uso de quetiapina en nuestra población general respecto a la española, considerando tanto la DHD sedante como la antipsicótica.

En un estudio publicado en 2017 por *Hálfðánarson y colaboradores*, en donde se analizó el consumo de antipsicóticos en varios países del mundo entre 2005-2014, se evidenció que quetiapina, olanzapina y risperidona fueron los más utilizados⁽³⁹⁾, situación similar a la de nuestro estudio.

En 2015 *Texeira y colaboradores* evidenciaron un consumo bajo, pero relativamente estable de imipramina, paroxetina y clomipramina entre otros, en pacientes ambulatorios mayores de 18 años usuarios del Hospital Policial de Montevideo entre 2010-2014⁽⁴⁰⁾. A diferencia del consumo de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como sertralina, siendo éste el más dispensado. En nuestro estudio los antidepresivos fueron los MPI menos utilizados en AM durante 2019.

Nuestros hallazgos evidencian la importancia del análisis en subpoblaciones, pues si bien los datos encontrados en la población general de usuarios de la RAP son algo mayores a los de España, esto no nos permite comparar patrones de uso en AM.

El MPI no psicofármaco más dispensado fue oxibutinina, lo cual creemos que podría explicarse por el uso de este antiespasmódico anticolinérgico para el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria en el adulto mayor, de eficacia cuestionable y riesgos conocidos.

Como limitaciones de nuestro estudio podemos comentar que los datos de consumo obtenidos son indirectos, en base a dispensaciones. El retiro del medicamento de la farmacia no garantiza su consumo. Por otra parte, no se consideró la demanda insatisfecha lo que introduce un potencial sesgo al intentar vincular la utilización con la prescripción. De todas formas, creemos que esta demanda insatisfecha que lleva al usuario a comprar el medicamento en farmacia externa es inapreciable, debido a que el usuario de ASSE no costea los medicamentos.

No se obtuvieron datos de combinaciones a dosis fijas con MPI porque no están incluidos en el Vademecum de la RAP. El cálculo de DHD con dos DDD distintas de quetiapina en nuestro trabajo, es otra limitante a considerar pero que creemos que nos acerca más a la realidad de la utilización de este fármaco en AM.

A pesar de las limitaciones analizadas, creemos que el presente trabajo aporta datos novedosos respecto al uso de MPI en AM a través del análisis de su disponibilidad en un Vademecum de un importante prestador del Primer Nivel de Atención y de su dispensación. Se convierte en un importante insumo, punto de partida para futuras comparaciones y tendencias, así como para generar actividades de sensibilización y formación profesional continua.

CONCLUSIONES

El presente trabajo aporta datos de uso de MPI a AM usuarios del sector público de nuestro país. Es destacable el uso de psicofármacos hipnóticos y antipsicóticos, fundamentalmente de zolpidem y quetiapina lo cual podría vincularse a la incidencia de los trastornos del sueño y de conducta como motivo de consulta de los ancianos, así como a una inapropiada idea de eficacia y seguridad en esta población por parte de prescriptores y usuarios. Aunque los escasos datos nacionales e internacionales no permiten establecer comparaciones creemos que este es un punto de partida para futuras acciones de promoción del uso racional de medicamentos en AM, población farmacológicamente vulnerable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INE (2011). *Censo de población 2011*. Instituto Nacional de Estadística.
2. Velásquez, Lorenzo, Moreno, Leza, Lizasoian, Moro, Portolés: *Manual de Farmacología Básica y Clínica*, 18° ed., Ed Panamericana, Barcelona, 2008.
3. Martín-Alcalde M, Espinosa-Gilmeno E, Yela-Gonzalo G. La farmacoterapia en el paciente anciano. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* 2008;(3) Sescam.
4. Arias, T. Tapia J. *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Organización Panamericana de la Salud. Washington, 1999.
5. Sarkar, U., López, A., Maselli, J. H., & Gonzales, R. (2011). Adverse drug events in U.S. adult ambulatory medical care. *Health services research*, 46(5), 1517–1533. <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2011.01269.x>
6. Anónimo. *Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 2015.
7. Vallejos-Narváez AG, Bello-Benavides A, Caro-Urbe P, Hernández-Díaz W. Carga anticolinérgica en pacientes mayores de 65 años con tratamiento farmacológico ambulatorio en una población colombiana. *Iatreia*. 2019 Ene-Mar;32(1):25-32. DOI 10.17533/udea.iatreia.v32n1a03.
8. Baldoni, A.O., Ayres, L.R., Martinez, E.Z. et al. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. *Int J Clin Pharm* 36, 316–324 (2014).
9. Hohl CML, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M (2001) Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Annals of emergency medicine* 38: 666–671.
10. Ahmed B, Nanji K, Mujeeb R, Patel MJ (2014) Effects of Polypharmacy on Adverse Drug Reactions among Geriatric Outpatients at a Tertiary Care Hospital in Karachi: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 9(11): e112133. doi:10.1371/journal.pone.0112133
11. Gallo C, Vilosio J, Saimovic J, Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. *Evid Act Pract Ambul* 2015; 18(4):124-129. Oct-Dic.
12. Brunton L, Hilal-Dandan R, Konllmann B. Goodman & Gilman *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 13era ed. Mc Graw Hill Education, Ciudad de México 2019.
13. Carrillo R, Ramírez F. Síndrome Anticolinérgico. *Rev Invest Med Sur Mex*, octubre-Diciembre 2012; 19 (4): 244-249.

14. Armijo JA, Mediavilla A, Florez J. *Farmacología Humana*. 6ed. Elsevier Masson, Barcelona 2014.
15. Reyes P. La cascada de prescripción, un problema de salud. *Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río*. Marzo -abril, 2017; vol. 21(2):217-222.
16. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni A. Drugs with anticholinergic adverse effects and cognitive impairment, falls and cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Aug; 80(2): 209-220.
17. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401-7.
18. De la Calle B, Pérez ME, Romero M. Carga anticolinérgica: aspectos a considerar. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. Vol. XIX, N°5. 2018
19. Durán, C. E., Azermi, M., & Vander Stichele, R. H. (2013). Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(7), 1485–1496. doi:10.1007/s00228-013-1499-3.
20. Aging Brain Program. Anticholinergic Cognitive Burden Scale 21012 Update.
21. Rudolph J, Salow M, Angelini M, McGlinchey R. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *ARCH INTERN MED/VOL 168 (NO. 5), MAR 10, 2008*.
22. Anticholinergic Burden Calculator. Disponible en: <http://www.anticholinergicscales.es/>.
23. Goyret A, Cabral S. Uso racional de medicamentos en el adulto mayor, primera parte. conociendo la carga anticolinérgica. *Boletín farmacológico, Departamento de Farmacología y Terapéutica*. Vol. 10, N°2, diciembre 2019.
24. Villalba AM, Alfaro ER, Pérez MC. Systematic review on the use of anticholinergic scales in polypathological patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;62:1-8.
25. Pasina L, Colzani L, Cortesi L. Relation between delirium and anticholinergic drug burden in a cohort of hospitalized older patients: an observational study. *Drugs & Aging*, November 2018. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0612-9>.
26. Gamble DT, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, Myint PK. Baseline anticholinergic burden from medications predicts fatal and non-fatal stroke in the EPIC-Norfolk general population. *Int J Epidemiol*. 2018; 14. doi:10.1093/iej/dyx265.
27. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):674-694.

28. Passi A, Margozzini P, Valenzuela E. Uso inapropiado de medicamentos en adultos mayores: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010. Rev Med Chile 2016; 144: 417-425.
29. Fajreldines A, Insua J, Schnitzler E. Prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada de medicamentos en adultos mayores. Rev Calid Asist. 2016;31(5):279-284.
30. Centro Nacional de Afiliados. Disponible en: <https://www.asse.com.uy>.
31. Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos, n.º 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1977.
32. Figueras, A., 2013. Fundamentos metodológicos de los EUM. Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Universitari Vall d'Hebron. E-08035-Barcelona (España).
33. Ministerio de Salud Pública. Indicadores de Desempeño Asistencial. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/tematica/indicadores-desempeno-asistencial>.
34. Información farmacoterapéutica de la Comarca. Manejo de la agitación en el paciente anciano. Volumen 22 • No 10 • 2014 Disponible en: <https://www.euskadi.eus/eusko-jauriaritza/cevime>
35. Misa A. Utilización de benzodiacepinas en el adulto mayor de la Red de Atención Primaria Metropolitana de ASSE. XII Jornadas del diploma de Especialista en Farmacia Hospitalaria.
36. Observatorio del uso de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consumo de fármacos ansiolíticos e hipnóticos en receta oficial + mutuas DHD. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
37. Mato M, Olmos I, Toledo M. Evolución del consumo de antipsicóticos en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. Rev Psiquiatr Urug 2017; 81(2):106-112. Disponible en: http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2018/01/03_OB_2.pdf
38. Observatorio del uso de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consumo fármacos antipsicóticos en receta oficial DHD. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
39. Hálfdánarson, Ó., et al., International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. European Neuropsychopharmacology (2017). <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.07.001>
40. Texeira V, Imbriago Y, Sarries E. Utilización de antidepresivos en pacientes ambulatorios del Hospital Policial. Rev Psiquiatr Urug 2015;79(1):39-48. Disponible en: http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2015/08/04_TO.pdf