



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

POLIFARMACIA EN ENFERMOS CON PATOLOGÍA HEMATÓLOGICA

TESIS DE ESPECIALIDAD QUE PRESENTA

Dra. Jocelyn Aguilar Luévano

HEMATOLOGIA

TUTOR:

Dra. Martha Alvarado Ibarra

REGISTRO No. 125.2015

MEXICO D. F. MAYO 2015



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. MANUEL LÓPEZ HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO HEMATOLOGÍA

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
TUTOR

DRA. JOCELYN AGUILAR LUÉVANO
AUTOR

ÍNDICE

ABSTRACT.....	3
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	7
PACIENTES Y MÉTODOS.....	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

ABSTRACT

BACKGROUND. Polypharmacy is the concomitant intake of five or more medications or the administration of more medications than clinically are indicated, representing an unnecessary use of drugs. Polypharmacy is common in the geriatric population, and studies are restricted to this age and outpatient prescription. Polypharmacy is associated with adverse health effects, including side effects and drug interactions. The prevalence of polypharmacy in patients hospitalized with hematologic disease is unknown.

OBJECTIVE. Identify the prevalence of polypharmacy in patients hospitalized in the hematology department of the Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", and know the number of drugs prescribed correctly on a day of hospitalization in relation to underlying disease and identify the type of drug interactions.

DESIGN AND METHODS. This is a prospective, observational, descriptive, transversal and prolective study. Patients hospitalized in November 2014 in the service of Hematology were included. One day of hospitalization of each patient was chosen and prescribed drugs of that day were collected. The administered drugs were classified into type of indication (appropriate, questionable or inappropriate) according to the guide of good prescription of WHO. Clinically significant drug interactions were identified based on the risk scale of Lexicomp UptoDate.

RESULTS. A total of 72 patients were included, the prevalence of polypharmacy was 89% (64 patients) with 5 or more drugs administered. The mean age was 45 years, 45 patients with lymphoproliferative disease (70%), multiple myeloma 10 (16%) and 9 with other diseases (14%). 45 patients (71%) did not present any comorbidity. 33 patients (52%) had infectious process. The mean of drugs administered was 7 per patient. Of the total 465 prescribed drugs, 74 (15.5%) had an improper indication. No statistically significant ($p \geq 0.4$) by relating the number of drugs with age, sex, baseline diagnosis, comorbidities and treatment phase difference was found. Significant difference ($p = 0.04$) was found by relating the number of drugs and the presence of infection. Of the 64 patients, 44 patients (69%) had some type of clinically significant drug interaction.

CONCLUSION. The prevalence of polypharmacy in hospitalized patients with hematologic disease is high. Factors such as age, sex, underlying disease and comorbidities are not related to the increase in the number of drugs prescribed. The only determining factor for further requirement is the presence of infection.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La polifarmacia es la ingestión concomitante de cinco o más medicamentos o la administración de más medicamentos de los que clínicamente están indicados, representando un uso innecesario de las drogas. La polifarmacia es común en la población geriátrica, y los estudios realizados están limitados a este rango de edad y a la prescripción ambulatoria. La polifarmacia está asociada con efectos negativos en la salud, incluyendo reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Se desconoce la prevalencia de polifarmacia en pacientes con patología hematológica hospitalizados.

OBJETIVO. Conocer la prevalencia de polifarmacia en pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, y conocer el número de fármacos prescritos correctamente en un día de hospitalización en relación a patología de base e identificar el tipo de interacciones medicamentosas.

PACIENTES Y MÉTODOS. Estudio prospectivo, observacional, descriptivo, transversal y prolectivo. Se incluyeron los pacientes hospitalizados durante Noviembre del 2014 en el servicio de Hematología. Se eligió un día al azar de hospitalización de cada paciente y se recabaron los fármacos prescritos. Los fármacos administrados se clasificaron en tipo de indicación (correcta, dudosa o inapropiada) de acuerdo a la guía de la buena prescripción de la OMS. Se identificaron las interacciones medicamentosas clínicamente significativas en base a la escala de riesgo de Lexicomp de UptoDate.

RESULTADOS. Se incluyeron un total de 72 paciente, la prevalencia de polifarmacia fue de 89% (64 pacientes) con 5 o más drogas administradas. La edad media fue de 45 años, con enfermedad linfoproliferativa 45 pacientes (70%), mieloma múltiple 10 (16%) y el resto con otras enfermedades 9 (14%). 45 pacientes (71%) no presentaban ningún tipo de comorbilidad. 33 pacientes (52%) presentaban proceso infeccioso. La media de fármacos administrados por pacientes fue de 7 . De los 465 fármacos prescritos, 74 (15.5%) tenían una indicación inapropiada. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p \geq 0.4$) al relacionar el numero de fármacos con edad, sexo, diagnostico de base, comorbilidades y fase de tratamiento. Se encontró diferencia significativa ($p= 0.04$) al relacionar el número de fármacos y la presencia de infección. De los 64 pacientes, 44 pacientes (69%) presentaron algún tipo de interacción medicamentosa clínicamente significativa.

CONCLUSIÓN. La prevalencia de polifarmacia en pacientes hospitalizados con patología hematológica es elevada. Los factores como edad, sexo, enfermedad de base y comorbilidades no se relacionan con el incremento en el número de fármacos prescritos. El único factor determinante para mayor prescripción es la presencia de infección.

INTRODUCCIÓN

La polifarmacia tiene un rango de definiciones que se refieren al uso de múltiples medicamentos, pero no existe una definición estándar que se use de manera consistente.¹ Una simple definición es : “La administración de más medicamentos de los que clínicamente están indicados, representando un uso innecesario de las drogas”² o bien la definición común “ingestión concomitante de cinco o más medicamentos”.³

La polifarmacia es común en la gente mayor, definida convencionalmente con edad de 65 años o más, este rango de edad frecuentemente se asocia con múltiples comorbilidades. En EUA , la prevalencia de polifarmacia, definido por Kaufman como 5 o más medicamentos, en gente adulta es de 7%.⁴ En el 2007 , la gente mayor de 65 años constituye el 16% de la población en el Reino Unido, consumiendo 43% de los recursos de los servicios de salud⁵. El promedio de número de medicamentos prescritos en pacientes con edad de 60 años o más en Inglaterra se ha incrementado al doble de 21.2 a 40.8 por persona por año en la década pasada⁶. Se desconoce la prevalencia de polifarmacia en otros rangos de edad y en pacientes hospitalizados, ya que los estudios se encuentran dirigidos para población geriátrica y prescripción ambulatoria.

Medicación inapropiada puede definirse como “medicamentos o clase de medicamentos que deben evitarse porque son inefectivos o producen un alto riesgo innecesario y se dispone de una alternativa segura”⁷. El término “prescripción inapropiada” se refiere al uso de medicamentos que llevan a un riesgo significativo de efectos adversos de la droga derivados de las prácticas de prescripción, por ejemplo continuar terapia por más tiempo de lo necesario.⁸

La polifarmacia está asociada con efectos negativos en la salud, que incluye reacciones adversas al medicamento y pobre adherencia⁹. El riesgo de efectos adversos es del 13% con el uso de dos medicamentos, pero con cinco medicamentos se incrementa al 58%¹⁰. Si se utilizan siete medicamentos o más, la incidencia incrementa hasta el 82%¹¹. En adición, el número de medicamentos prescritos predice el número de interacciones medicamentosas que pueden ocurrir. El pobre conocimiento de las causas de ciertas enfermedades ocasiona la prescripción de múltiples drogas, siendo un factor de riesgo para una polifarmacia inapropiada.¹²

Sin embargo, es importante considerar si cada droga se prescribe de manera apropiada o inapropiada, tanto de forma individualizada y en el contexto de toda la prescripción¹³. El implementar la polifarmacia apropiada implica el uso de drogas correctamente, bajo las condiciones de las enfermedades a tratar. En ciertas circunstancias puede incluir el remover drogas innecesarias o aquellas con una indicación clínica no válida.¹⁴

Por lo tanto la polifarmacia, se refiere a la prescripción de varias drogas (apropiadamente) o también varias drogas (inapropiadamente)¹⁵. Lo cual constituye un dilema en la práctica clínica y se deben encontrar intervenciones para aplicar la polifarmacia de manera apropiada. La polifarmacia inapropiada puede medirse por instrumentos validados o pruebas de screening con listas de medicamentos inapropiados en gente mayor según Beers y Fick, lista de criterios clínicamente significantes para una

prescripción inapropiada en gente mayor citados por Gallagher o por el Índice de Medicación Apropriada (MAI).¹⁶

Un estudio que hace referencia a pacientes oncológicos y polifarmacia es el de Maggiore. Los participantes fueron mayores de 65 años, con una media de edad de 73 años, el 61% con enfermedad en estadio avanzado, tuvieron una media de 5 ± 4 medicamentos diarios (rango 0-23). El uso de medicación inapropiada era común hasta 29% de acuerdo con los criterios de Beers. No se encontró asociación entre el número de medicamentos diarios (de referencia 0-3 medicamentos) y la toxicidad (4-9 medicamentos, odds ratio (OR) = 1,34, intervalo de confianza del 95% (IC) = 0,92 a 1,97; ≥ 10 medicamentos, OR = IC: 0,82, 95% = 0,45 a 1,49) o la hospitalización (≥ 4 medicamentos, OR = 1.34, 95% = 0,82 a 2,18, P = 0,24). Tampoco hubo asociación entre el uso de medicación inapropiada y la toxicidad (P = 0,93) o la hospitalización (P = 0,98).¹⁷

Existe otro estudio en el que se incluyeron pacientes mayores de 65 años con diagnóstico reciente de cáncer y manejo en clínicas oncológicas ambulatorias, en el cual determinó la prevalencia de polifarmacia y el uso de polifarmacia inapropiada según los criterios de Beers. Los resultados fueron prevalencia de polifarmacia del 80% y medicación inapropiada del 41%, respectivamente. Identificaron tres factores independientes para el aumento en el uso de la medicación: aumento en el recuento de comorbilidad (p=0.0002), ECOG (p=0.01) y uso de medicación inapropiada (p=0.006).¹⁸

Por otra parte, un estudio que hace referencia a pacientes hematológicos y relación con la polifarmacia es el de Elliot, en el que se estudiaron de manera retrospectiva el significado pronóstico de la polifarmacia y el uso inadecuado de medicamentos en 150 pacientes mayores de 60 años de edad que recibieron quimioterapia de inducción para leucemia mieloide aguda. Después de ajustar por edad y comorbilidad, mayor número de medicamentos al momento del diagnóstico (≥ 4 frente ≤ 1) se asoció con mayor mortalidad a 30 días (OR = 9.98, IC 95% = 1,18 a 84,13), menos probabilidades de estado de remisión completa (OR = 0.20, IC 95% = desde 0,06 hasta 0,65), y una mayor mortalidad global (HR = 2,13, IC 95% = 1,15-3,92). Concluyendo que la polifarmacia es un marcador modificable de la vulnerabilidad de los adultos mayores con LMA.¹⁹

La identificación de la polifarmacia y de sus consecuencias en la práctica médica diaria en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Hematología nos ayudara a identificar la presencia de efectos adversos de las drogas así como de interacciones medicamentosas que pueden influir en la evolución de los pacientes.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue conocer la prevalencia de polifarmacia en pacientes hospitalizados en el Servicio de Hematología con diferente patología hematológica.

Los objetivos secundarios fueron:

- 1.- Identificar el número de fármacos prescritos durante un día de hospitalización.
- 2.- Conocer la frecuencia de fármacos prescritos correctamente en relación a patología de fondo y comorbilidades de acuerdo a la OMS.
- 3.- Identificar el número y el tipo de interacciones medicamentosas clínicamente significativas de acuerdo a la escala de riesgo del programa electrónico Lexicomp.

PACIENTES Y MÉTODOS

Fue un estudio prospectivo, transversal, prolectivo, observacional y descriptivo.

Los participantes fueron elegidos de acuerdo a los criterios de inclusión: pacientes hospitalizados en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” durante el mes de Noviembre del 2014. El único criterio de exclusión fueron pacientes bajo quimioterapia paliativa. Se incluyeron un total de 72 pacientes.

Para conocer la prevalencia de polifarmacia en los enfermos hospitalizados en el Servicio de Hematología, se escogió un día al azar de hospitalización para la colección de datos y se registró el número y tipo de medicamentos indicados en ese momento.

Los datos estudiados fueron tomados del expediente clínico y electrónico.

Todos los pacientes que tenían más de 5 medicamentos prescritos el día de la recolección de datos, fueron considerados para el posterior análisis de polifarmacia.

Para el análisis de los datos se registraron las siguientes variables:

Edad, sexo, patología hematológica de base, comorbilidades, presencia de infección, número de fármacos administrados, número de fármacos con indicación correcta, número de fármacos con indicación dudosa, número de fármacos con indicación inapropiada, así como número y tipo de interacciones medicamentosas.

Para la clasificación de la indicación de medicamentos correcta, dudosa o inapropiada se utilizó la guía de la buena prescripción de la Organización Mundial de la Salud del Programa de Acción Sobre Medicamentos Esenciales.²⁰ (Cuadro 1)

Para identificar las interacciones medicamentosas se utilizó el programa electrónico Lexicomp de UpToDate y fueron catalogadas según la escala de riesgo determinado, incluyéndose las interacciones tipo C,D y X las cuales se consideran clínicamente significativas.²¹ (Cuadro 2)

Se buscó correlación entre las variables de estudio y la polifarmacia para identificar factores que influyen en la cantidad de medicamentos indicados.

Cuadro 1. CLASIFICACIÓN DE INDICACIÓN DE MEDICAMENTOS.

TIPO DE INDICACIÓN	DEFINICIÓN
Indicación correcta	Medicamento que se encuentra prescrito en correlación al diagnóstico y comorbilidades, específico contra el objetivo terapéutico. Se encuentra justificado en nota médica de expediente
Indicación dudosa	Medicamento prescrito que posiblemente sea necesario en el contexto del paciente, pero no se encuentra justificado en expediente clínico.
Indicación inapropiada	Medicamento prescrito en el que su uso no se encuentra indicado en relación a la enfermedad de base ni a las comorbilidades. Su uso no está justificado en el expediente clínico.

Cuadro 2. ESCALA DE RIESGO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Clasificación de riesgo	Acción	Descripción
A	No se conoce interacción	Los datos no han demostrado interacción en la farmacocinética o farmacodinamia entre estos dos agentes.
B	No se necesita acción	Los datos demuestran que los agentes pueden interactuar, pero sin evidencia de consecuencias clínicas por su uso concomitante.
C	Monitorizar la terapia	Los datos demuestran que los agentes pueden interactuar de una manera clínica significativa. Los beneficios de su uso concomitante usualmente sobrepasa los riesgos. Se debe realizar una monitorización apropiada para identificar los potenciales efectos negativos. El ajuste de la dosis de uno o de ambos medicamentos puede ser necesario en la minoría de los pacientes.
D	Considerar modificar la terapia	Los datos demuestran que los dos medicamentos pueden interactuar entre ellos en una manera clínica significativa. Una valoración específica de cada paciente se debe realizar para determinar si el beneficio sobrepasa el riesgo. Se deben realizar acciones específicas para minimizar la toxicidad resultante del uso concomitante de estos agentes. Estas acciones pueden incluir monitorización agresiva, cambios empíricos de las dosis y buscar otras alternativas de medicamentos.
X	Evitar la combinación	Los datos demuestran que estos agentes específicos pueden interactuar entre ellos de una manera clínica significativa. Los riesgos con el uso concomitante de estos agentes sobrepasa los beneficios. Estos agentes se consideran contraindicados.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

INDICACIÓN: Signo, síntoma, enfermedad o condición por lo que la medicación es prescrita.

INDICACIÓN CORRECTA: Medicamento que se encuentra prescrito en correlación al diagnóstico y comorbilidades, específico contra el objetivo terapéutico y se encuentra justificado en nota médica de expediente.

INDICACIÓN DUDOSA: Medicamento prescrito que posiblemente sea necesario en el contexto del paciente, pero no se encuentra justificado en nota médica del expediente.

INDICACIÓN INAPROPIADA: Medicamento prescrito en el que su uso no se encuentra indicado en relación a la enfermedad de base ni a las comorbilidades. Su uso no está justificado en el expediente clínico.

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA: El efecto en la administración de un medicamento con otra droga, que conlleve a una significancia clínica perjudicial con esta interacción.

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA TIPO C: Los datos demuestran que estos fármacos interactúan de una manera clínica significativa y se debe tener una monitorización para identificar los potenciales efectos negativos.

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA TIPO D: Los datos demuestran que estos fármacos interactúan de manera clínica significativa. Se deben tomar acciones específicas para minimizar la toxicidad resultante, estas acciones incluyen monitorización estrecha, cambios empíricos de las dosis o buscar modificar la terapia.

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA TIPO X: Los datos demuestran que estos fármacos interactúan de manera clínica significativa. Los riesgos exceden los beneficios del fármaco y los agentes se consideran contraindicados.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: Enfermedad hematológica caracterizada por una proliferación anormal de células en la médula ósea llamadas linfoblastos.

ANEMIA APLÁSICA: Trastorno caracterizado por una producción insuficiente de células sanguíneas secundario a una falla en la médula ósea.

MIELOMA MÚLTIPLE: Neoplasia hematológica en el que existe una proliferación anormal de células plasmáticas, produciendo de forma continua un componente monoclonal.

COMORBILIDAD: Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la existencia de dos o más patologías médicas no asociadas.

QUIMIOTERAPIA: Es un medicamento antineoplásico o una combinación de dichas drogas en un régimen de tratamiento estándar para una neoplasia específica.

VIGILANCIA DE CITOPENIAS: Periodo que comprende la disminución de las líneas sanguíneas celulares secundario a la administración de quimioterapia, requiriendo medidas de aislamiento y profilaxis antibiótica.

DIAGNÓSTICO Y DECISIÓN TERAPEUTICA: Periodo en el que se hospitaliza un paciente para valoración de la enfermedad o para inicio de tratamiento que no incluya quimioterapia o vigilancia de citopenias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recopilaron en una hoja de recolección de datos por cada paciente, para posteriormente procesarse con el programa estadístico SPSS v.20.0 para Windows. Las variables numéricas fueron expresadas en media, mediana, con mínimos y máximos, las variables nominales fueron expresados en porcentaje, la comparación de dos variables numéricas se realizó con T de student, la comparación de dos variables nominales se realizó con Chi cuadrada. Se comprobaron los resultados con la prueba de Anova y Pearson.

El análisis univariado se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión, mostrando los resultados en tablas.

RESULTADOS

Fueron registrados 72 pacientes, la prevalencia de polifarmacia encontrada fue de 89% (64 enfermos) que tenían indicados 5 o más drogas.

Para el análisis subsecuente de polifarmacia fueron tomados los 64 pacientes que tenían 5 o más fármacos.

La edad media fue de 45 años, con un rango de 17 a 81 años. 33 eran del sexo masculino (51%) y 31 del sexo femenino (49%). Con respecto al diagnóstico de base se agruparon en tres grupos : 45 pacientes (70%) tenían enfermedad linfoproliferativa (se incluyeron leucemias agudas y linfomas), 10 (16%) con mieloma múltiple, y 9 (14%) con otras enfermedades en las que se incluyeron (púrpura trombocitopénica idiopática, anemia aplásica, anemia por deficiencia de hierro y anemia hemolítica).

En cuanto al número de comorbilidades asociadas: 45 pacientes (71%) no presentaban ninguna comorbilidad , 8 pacientes (12%) con una , 7 pacientes (11%) con dos y 4 pacientes (6%) con más de 3 comorbilidades. De los 19 pacientes con presencia de comorbilidad: 11 enfermos con Diabetes mellitus, hipertensión arterial o ambas, 3 con patología reumatológica, 2 con enfermedad cardiaca y 3 con otro tipo de comorbilidades.

En cuanto al motivo de hospitalización 16 pacientes (25%) en fase de quimioterapia intensiva, 23 (36%) en vigilancia de citopenias y 24 (39%) para estudio diagnóstico y decisión terapéutica.

De los 64 pacientes incluidos, 33 (52%) presentaban infección al momento del estudio y el resto 31 (48%) no cursaban con proceso infeccioso. Todas las características basales de los pacientes se pueden observar en la tabla 1.

En base al número de fármacos administrados: 60 pacientes tenían un rango de 5 a 10 fármacos, 3 pacientes de 11 a 15 fármacos y solo un paciente de 16 a 20 fármacos. (Tabla 2)

El total de medicamentos administrados en los 64 pacientes fue de 475 fármacos, con una media de 7 por paciente. Los fármacos con indicación estricta fueron 270 correspondiente al 57%, con indicación dudosa fueron 131 (27.5%) y con indicación inapropiada 74 (15.5%). (Tabla 3)

No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p \geq 0.4$) al relacionar el número de fármacos administrados en relación con la edad, sexo, diagnóstico de base, presencia de comorbilidades y fase de tratamiento.

Encontramos diferencia significativa solo en aquellos que tenían infección con respecto al número de fármacos administrados ($p= 0.04$), con una media de 9 fármacos en aquellos con infección, mientras que en los que no tenían infección la media fue de 6. (Tabla 4)

Tampoco se encontró significancia estadística en relación a los fármacos con indicación inapropiada y el tipo de enfermedad basal.

De los enfermos incluidos, 44 (69%) presentaron algún tipo de interacción medicamentosa clínicamente significativa y el resto 20 pacientes (31%) no presentaron ninguna.

En cuanto al número de interacciones medicamentosas: 12 pacientes (19%) presentaron una interacción, 5 (8%) dos interacciones, 8 (13%) tres interacciones, 9 (14%) cuatro interacciones y 10 pacientes (9%) con 5 o más interacciones.

De los 44 enfermos con interacción medicamentosa: 23 (42%) con interacción tipo C, 3 (6%) con interacción tipo D, 18 enfermos (40%) con ambas interacciones tipo D mas tipo C, y solo un enfermo (2%) con interacción tipo X. (Tabla 5)

El número total de interacciones medicamentosas fué de 145, de las cuales, 117 (80.6%) corresponden a interacción medicamentosa tipo C, 27 (18.6%) interacciones medicamentosa tipo D y 1 (0.68%) interacción medicamentosa tipo X.

Las interacciones medicamentosas tipo C más frecuentes fueron: alopurinol-furosemide, amikacina-ceftazidima y fluconazol- omeprazol (Tabla 5). Las interacciones medicamentosas tipo D más frecuentes fueron: fluconazol-ciprofloxacino, ondansetron- ciprofloxacino y ondansetron-fluconazol . (Tabla 6)

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.

DATOS BASALES	RESULTADOS n=64
Edad (media)	45 (17-81)
Sexo M/F (n=)	33 / 31
Diagnostico de base , (n=)	
Enfermedades linfoproliferativas	45 (70%)
Mieloma Múltiple	10 (16%)
Otras	9 (14%)
Comorbilidades (n=)	
Ninguna	45 (70%)
1 comorbilidad	8 (12%)
2 comorbilidades	7(11%)
3 o más comorbilidades	4 (6%)
Tipo de comorbilidades (n=)	
DM, HAS o ambas	11 (17%)
Enf Reumatológica	3 (5%)
Cardiopatía	2 (3%)
Otras	3 (5%)
Infección (n=)	
Si	33 (52%)
No	31 (48%)

Tabla 2. RANGO DE FÁRMACOS ADMINISTRADOS.

DATO (No. de medicamentos)	RESULTADOS (No. de enfermos)
5-10	60
11-15	3
16-20	1

Tabla 3. FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR TIPO DE INDICACIÓN.

Tipo de indicación	Fármacos admistrados (n= 475)
Estricta	270 (57%)
Dudosa	131 (27.5%)
Inapropiada	74 (15.5%)

Tabla 4. INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA.

Tipo de Interacción	Número de enfermos (n=44)
Tipo C	23 (52%)
Tipo D	3 (6%)
Tipo C y D	18 (40%)
Tipo X	1 (2%)

Tabla 5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS TIPO C

INTERACCION MEDICAMENTOSA C	EFECTO
Alopurinol- Furosemide	Aumenta efecto toxico del alopurino
Amikacina- Ceftazidima	Aumenta efecto netrotóxico
Omeprazol- Fluconazol	Aumenta concentracion omeprazol
Tramadol- Furosemide	Aumento efecto diuretico
Furosemide-dexametasona	Aumenta efecto diuretico
Dexametasona- Ciprofloxacino	Aumenta efecto quinolona
Amikacina- Furosemide	Aumenta efecto quinolona
Prednisona- Levofloxacino	Aumenta efecto quinolona
Prednisona- Furosemide	Aumenta efecto diuretico
Metronidazol- Fluconazol	Prolongacion interval Qtc
Aspirina- Ciprofloxacino	Disminuye concentración quinolona
Metronidazol- Ondansetron	Prolongacion intervalol QTc
Ciclosporina- tramadol	Disminuye metabolismo CYP34A
Ondansetron- Linezolid	Riesgo síndrome serotoninérgico
Levofloxacino- Metronidazol	Prolongación interval QTc

TABLA 6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS TIPO D.

INTERACCION MEDICAMENTOSA D	EFECTO
Fluconazol-Ciprofloxacino	Prolongacion intervalo QTc
Ondansetron- Ciprofloxacino	Prolongacion intervalo QTc
Ondansetron- Fluconazol	Prolongación intervalo QTc
Pregabalina-Buprenorfina	Potencializa efecto depresor SNC
Tramadol-Buprenorfina	Potencializa efecto depresor SNC
Ondansetron- Levofloxacino	Prolongacion intervalo QTc
Enalapril- Alopurinol	Aumenta efecto toxico alopurinol
Haloperidol- Ondansetron	Prolongacion interval QTc
Hierro Dextran- enalapril	Aumenta efecto toxico hierro
Tacrolimus-Omeprazol	Aumenta concentracion tacrolimus
Tacrolimus-fluconazol	Aumenta concentracion tacrolimus
Fluconazol-Levofloxacino	Prolongacion interval QTc
Fenitoina-Fluconazol	Aumenta concentracion serica fenitoina
Levofloxacino-Voriconazol	Prolongacion interval QTc
Voriconazol-ondansetron	Prolongación intervalo QTc

DISCUSIÓN

No existen estudios en la actualidad en relación a la polifarmacia en otros rangos de edad que no sea población geriátrica ni en pacientes hospitalizados con patología hematológica, ya que se encuentran dirigidos a prescripción ambulatoria. En esta cohorte de pacientes la edad media fue de 45 años, y se encontró una alta prevalencia de polifarmacia la cual fue del 89%, similar a la que se encontró en el estudio de Gopi et al, la cual fue del 80% , pero este se limitó a pacientes mayores de 65 años con diagnóstico reciente de cáncer.²²

La media de fármacos administrados por paciente en nuestro estudio, fue de 7, similar al promedio encontrado en el estudio de Gopi et al, que fue de 7.3 medicamentos²³ y mayor comparado con el estudio de Maggiore, en el que la media fue de 4 a 5 medicamentos.²⁴ Los estudios comentados son dirigidos para población mayor a 65 años, por lo que en nuestro estudio identificamos que la edad no es un determinante para que la polifarmacia puede presentarse.

En cuanto al resto de características basales de los participantes, no se encontró significancia estadística en cuanto al número de fármacos administrados y el número de comorbilidades. Lo cual se diferencia con el estudio de Gopi et al , en el que se encontró que el recuento mayor de comorbilidades estaba asociado con un mayor uso de medicamentos.²⁵

En nuestro estudio tampoco se encontró relación en cuanto al número de fármacos administrados y la patología de base, lo que nos habla de que en nuestra población la polifarmacia no es exclusiva de una patología hematológica específica y de que no se encuentra únicamente asociada con patología maligna como leucemias o linfomas en las que se esperaba mayor aplicación de fármacos debido a la quimioterapia y protocolos de profilaxis, ya que se encontró mismo número de fármacos administrados en patología benigna como deficiencia de hierro , púrpura trombocitopenica idiopática o anemia aplásica.

El único factor que se encontró asociado con un mayor uso de medicamentos fue la presencia de infección lo cual puede estar relacionado directamente con mayor administración de antibióticos para el manejo del paciente.

En cuanto al tipo de indicación de los medicamentos, en este estudio encontramos una prevalencia de 15.5% de prescripción de fármacos con indicación inapropiada, refiriéndonos a aquellos fármacos que no se encuentran justificados en cuanto al contexto del paciente. Este resultado es similar al encontrado en el estudio de Flood et al , en el que se encontró una prevalencia de medicación inapropiada del 21%, pero este estudio estaba limitado a población geriátrica oncológica.²⁶ En contraste al estudio de Gopi et al en el que se encontró una prevalencia mayor, la cual fue del 42%, limitado a pacientes geriátricos con diagnóstico reciente de cáncer y manejo ambulatorio.²⁷

La prevalencia de interacciones medicamentosas clínicamente significativas fue del 69% en la población de nuestro estudio, lo cual es considerablemente elevado comparado con el estudio de Riechelmann et al en el que se identificó al menos una interacción en el 27% de la población estudiada, el cual estaba

dirigido a pacientes oncológicos ambulatorios. No se encontró relación significativa entre el número de fármacos administrados y mayor número de interacciones medicamentosas.²⁸

Las principales interacciones medicamentosas se encontraron entre fármacos que se utilizan de manera profiláctica como el fluconazol y ciprofloxacino , antieméticos como ondansetron e inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol. Es importante considerar que estos fármacos se indican como parte del protocolo en nuestro servicio para el manejo de pacientes bajo quimioterapia o en vigilancia de citopenias, por lo que se debe considerar una monitorización estricta de los probables efectos adversos que puedan surgir por el uso concomitante de estos agentes farmacológicos para evitar que su administración nos lleve a un mayor riesgo que beneficio para la evolución del paciente.

Los pacientes hematológicos son una población vulnerable a los efectos de la polifarmacia debido a que el tratamiento de las neoplasias, implica la exposición a quimioterapia y otras medidas de soporte que incluyen profilaxis para lisis tumoral, antibióticos y antieméticos, por lo que se incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el estudio se realizó en una sola institución con un tamaño de muestra limitado, aunque es el primero y único estudio encontrado en este tipo de población. En segundo lugar, la mayor parte de la población de estudio corresponde a enfermos con patología hematológica maligna quienes por se pueden requerir mayor administración de fármacos debido a la administración de quimioterapia y medidas de profilaxis, con un mínimo de enfermos con patología benigna. En tercer lugar el método utilizado para identificar los medicamentos con indicación inapropiada se basó en los datos encontrados en el expediente clínico debido que se trató de un estudio meramente descriptivo, considerándose un fármaco con indicación incorrecta si no se evidenciaba su justificación en las notas clínicas. En cuarto lugar, los efectos secundarios a las interacciones medicamentosas no se pudieron evidenciar de manera clínica en los pacientes ya que el estudio se realizó de manera descriptiva , por lo que no se pudieron conocer si los efectos adversos se presentaron al hacer el uso concomitante de ciertos agentes.

A pesar de las limitaciones mencionadas, este estudio es trascendente ya que no existe bibliografía sobre polifarmacia en pacientes en rangos de edad diferente a población geriátrica y tampoco en hospitalizados, por lo que es el primer estudio en el que se puede identificar esta condición y puede abrir la pauta para poder realizar estudios posteriores y llegar a conocer efectos de polifarmacia a largo plazo.

Se deben realizar intervenciones para disminuir la frecuencia de la polifarmacia y la prescripción inapropiada, pues en este estudio demostramos que no ocurre únicamente en población geriátrica como normalmente se conoce y que no se encuentra relacionado con las comorbilidades asociadas.

Se recomienda implementar una revisión cuidadosa y sistematizada de la lista de medicamentos, incluyendo una monitorización de la dosis y el tipo de indicación, así como evaluar las interacciones medicamentosas para minimizar las toxicidades y los efectos adversos.

El uso de un programa electrónico para la detección de interacciones medicamentosas es una herramienta útil que nos ayuda a identificar el riesgo de preescribir un determinado medicamento en un tiempo determinado, la cual es una estrategia que se puede priorizar en la práctica médica diaria para evitar riesgos en el paciente y mejorar la atención médica.

En el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se pueden implementar ciertas medidas que puedan beneficiar la atención médica de los pacientes hospitalizados para evitar las consecuencias de la polifarmacia. Lo primordial es una valoración diaria y sistematizada de cada fármaco administrado el cual debe tener una indicación correcta, apropiada y precisa de acuerdo a la patología de base y comorbilidades. Lo segundo es hacer del conocimiento a todos los médicos del servicio sobre las interacciones medicamentosas más frecuentes entre los fármacos que se prescriben de manera rutinaria como parte de nuestro protocolo. La prolongación del QTc fue un efecto secundario a interacción medicamentosa que se encontró con más frecuencia, por lo que la monitorización con un electrocardiograma durante la administración de los fármacos causantes de la interacción puede ser un estudio no invasivo que nos puede ayudar a lograr una monitorización y evitar efectos adversos secundarios.

Los fármacos que se administran de manera rutinaria en el servicio de Hematología son parte de Guías Internacionales conocidas para medidas de profilaxis, antihemesis y antilisis tumoral de pacientes bajo quimioterapia. En este estudio nosotros observamos que la administración de varias de estas drogas de manera conjunta causan interacciones medicamentosas, sin embargo no se conoce en ningún estudio ni se ha documentado que los pacientes presenten efectos clínicamente significativos con la administración de estos, por lo que este estudio solamente es la pauta para valorar si el riesgo de los efectos de estas interacciones es mayor que el beneficio que se obtiene con estas drogas, y en este estudio no se puede concluir o limitar el uso de estos fármacos.

CONCLUSIÓN

La polifarmacia y la prescripción inapropiada de medicamentos son altamente prevalentes en pacientes con patología hematológica hospitalizados según nuestro estudio. Los factores como la edad, sexo, enfermedad de base y comorbilidades no se relaciona con el incremento en el número de fármacos preescritos. El único factor determinante para mayor prescripción fue la presencia de infección. No existe diferencia entre mayor prescripción y patología hematológica benigna o maligna. La prevalencia de interacciones medicamentosas clínicamente significativa se presentó de manera elevada con un porcentaje de 69%. Es necesario realizar estudios en una población mayor, así como identificar las repercusiones clínicas a largo plazo de la polifarmacia y de esta forma realizar intervenciones para lograr una prescripción segura de medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart RB. Polypharmacy in the elderly. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1990;24:321-3.
2. Montamar SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine* 1992;8:143-58.
3. Rollason V, Vogrt N. Reduction of polypharmacy in the elderly. A systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs and Aging* 2003;20 (11):817-32
4. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. *JAMA* 2002;287(3):337-44.
5. Philp I. A recipe for care- not a single ingredient. *Clinical case for change. Department of Health* 2007.
6. Information Centre. Prescriptions dispensed in the community. *Statistics for 1996-2006. England* 2007.
7. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:1825-32.
8. Fillenbaum GG, Horner RD, Hanlon JT, Landerman LR, Dawson DV, Cohen HJ. Factors predicting change in prescription and nonprescription drug use in a community-residing black and white elderly population. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996; 49 (5):587-93.
9. Hajar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007;5(4):345-51.
10. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2005; 17(4): 123-32.
11. Prybys KM. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice. Part 1: Overview, etiology and drug interactions. *Emergency Medicine Reports* 2002; 23 (11):145-53
12. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus Validation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2008;46(2):72-83.
13. Aronson JK. Polypharmacy appropriate and inappropriate. *British Journal of General Practice* 2006;56(528):484-5
14. Aronson JK. In defence of polypharmacy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004;57(2):119-20.
15. Aronson JK. In defence of polypharmacy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004;57(2):119-20
16. Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in the vulnerable elders. *Annals of Internal Medicine* 2001;135:703-10.
17. Maggiore RJ. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. *Journal American Geriatric Society*. 2014;62(8):1505-12.
18. Gopi K, Prithviraj. Patient Characteristics Associated with Polypharmacy and Inappropriate Prescribing of Medications among Older Adults with Cancer. *Journal Geriatric Oncology* 2012;3(3):228-237
19. Elliot K. The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia. *Leukemia Research* 2014.7(14):1145-1226
20. Guía de la buena prescripción de la Organización Mundial de la salud del Programa de Acción Sobre Medicamentos Esenciales
21. Lexicomp programa electrónico de interacciones medicamentosas. UpToDate.
22. Gopi K, Prithviraj. Patient Characteristics Associated with Polypharmacy and Inappropriate Prescribing of Medications among Older Adults with Cancer. *Journal Geriatric Oncology* 2012;3(3):228-237
23. Gopi K, Prithviraj. Patient Characteristics Associated with Polypharmacy and Inappropriate Prescribing of Medications among Older Adults with Cancer. *Journal Geriatric Oncology* 2012;3(3):228-237
24. Maggiore RJ. Polypharmacy in older adults with cancer. *The oncologist*. 2010;15(5):507-22
25. Gopi K, Prithviraj. Patient Characteristics Associated with Polypharmacy and Inappropriate Prescribing of Medications among Older Adults with Cancer. *Journal Geriatric Oncology* 2012;3(3):228-237
26. Flood KL. Polypharmacy in hospitalized older adult cancer patients: experience from a prospective, observational study of an oncology-acute care for elders unit. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2009 Jun; 7(3):151-8.
27. Gopi K, Prithviraj. Patient Characteristics Associated with Polypharmacy and Inappropriate Prescribing of Medications among Older Adults with Cancer. *Journal Geriatric Oncology* 2012;3(3):228-237

28. Rachel P . Riechelmann. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients.
Journal Natl Cancer Inst 2007;99 (8): 592 – 600