



---

---

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Química Farmacéutico Biológica  
Orientación: Farmacia Clínica

**POLIFARMACIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
MORBILIDAD PREVENIBLE RELACIONADA A LOS  
MEDICAMENTOS EN PACIENTES GERIÁTRICOS  
HOSPITALIZADOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

**NAYELI HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ**

**DIRECTORA:** Mtra. María Teresa Hernández Galindo

**ASESOR INTERNO:** Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

**ASESOR EXTERNO:** M. en C. Cruz Vargas De León



Ciudad de México

**NOVIEMBRE 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos mis profesores, que durante mi preparación profesional me enseñaron y guiaron durante toda la carrera, asimismo a mis sinodales que siempre mostraron interés en mi proyecto de investigación y me ayudaron con sus aportaciones y consejos a llevarlo a cabo, muchas gracias por todo su apoyo.

Especialmente agradezco enormemente a la Mtra. Tere, que ha sido mi mentora desde mi inicio en el área de la Farmacia, apoyándome en cada proyecto, toda mi admiración y respeto hacia usted, como docente, profesional de la salud y como amiga.

Asimismo, agradezco a la máxima casa de estudios por recibirme desde el nivel medio superior dentro de sus aulas, prepararme y darme las mejores experiencias tanto profesionales como personales.

Finalmente doy las gracias a mis compañeros de la Facultad y a mis amigos Laura, Nacho, Sam y Dennise por su acompañamiento.

## **DEDICATORIA**

El presente proyecto de investigación es dedicado a mis padres Miriam y Ladislao y mis hermanos Karen y Oscar, que con su acompañamiento, apoyo y comprensión me han permitido llegar a titularme en esta carrera y convertirme en una profesional de la salud.

Principalmente dedico este trabajo a mi mamá y a mi mamá chela que siempre han creído en mí y recorrieron conmigo el camino para llegar hasta la titulación.

## Índice

I. Resumen	6
II. Introducción	7
III. Marco Teórico	8
III.1. Generalidades	8
III.2. Concepto de morbilidad relacionada a los medicamentos	8
III.3. Morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible	9
III.4. Epidemiología de la morbilidad relacionada a los medicamentos	10
III.5. Factores de riesgo asociados a la morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible	10
III.5.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente	11
III. 5.1.1 Edad	11
III.5.2. Factores de riesgo relacionados con la enfermedad	12
III.5.3. Factores de riesgo relacionados con la medicación	12
III.5.3.1 Polifarmacia	14
III.6. Revisiones sistemáticas	15
III.7. Criterios PRISMA	16
III.8. Revisiones sistemáticas sobre morbilidad relacionada a los medicamentos	17
IV. Planteamiento del problema	19
V. Pregunta de investigación	20
VI. Objetivos	21
VII. Metodología	21
VII.1. Diseño de estudio	21
VII.2. Criterios de inclusión	21
VII.3. Criterios de exclusión	22
VII.4. Criterios de eliminación	22
VII.5. Fuentes de información	22
VII.6. Palabras clave	23
VII.7. Estrategia de búsqueda	23
VII.8. Selección de estudios	23
VII.9. Extracción de datos	23
VII.10. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	23
VII.11. Evaluación de la significancia clínica	23

VIII Resultados	24
VIII.1. Selección de estudios	24
VII.2. Características de los estudios incluidos	25
VII.3. Resultados de los estudios individuales	27
VII.4. Evaluación del riesgo de sesgo	29
VII.5. Análisis cualitativo (revisión sistemática)	30
VIII. Discusión	44
VIII.1. Fortalezas de la revisión	57
VIII.2. Limitaciones de la revisión	57
VIII.3. Implicaciones en la investigación	57
IX. Conclusiones	58
X. Perspectivas	59
XI. Referencias	59
XII. Anexos	63

## Glosario

**Error de medicación:** a cualquier acontecimiento prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos y vacunas, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.

**Evento adverso a los medicamentos:** cualquier suceso indeseable experimentado por un paciente, independientemente de que se sospeche o no del medicamento administrado.

**Morbilidad farmacoterapéutica:** resultado con efecto clínico nulo, negativo o subóptimo de la farmacoterapia que recibe el paciente.

**Problemas relacionados a los medicamentos:** aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación.

**Reacción adversa a los medicamentos:** a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

**Resultados negativos a los medicamentos:** resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

## Abreviaturas

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

EAM: evento adverso a los medicamentos.

EM: error de medición.

FRIAR: reacciones adversas que aumentan el riesgo de caídas.

IBEAS: Estudio sobre la seguridad de los pacientes en hospitales de Latinoamérica.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

MFT: morbilidad farmacoterapéutica.

MPI: medicación potencialmente inapropiada.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PDRA: admisiones prevenibles relacionadas con medicamentos.

MPRM: morbilidad prevenible relacionada con los medicamentos.

PRM: problemas relacionados a los medicamentos.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.

RAM: reacción adversa a los medicamentos.

RNM: resultados negativos a los medicamentos.

## I. Resumen

**Introducción.** Los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento producen modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos en los pacientes geriátricos, incrementando la posibilidad de presentar cambios en la respuesta a los tratamientos, por otra parte la presencia de las comorbilidades en esta población favorece la presencia de la polifarmacia que contribuye a la presencia de reacciones adversas, interacciones farmacológicas, entre otros resultados negativos asociados a la medicación, como prescripciones inapropiadas para el adulto mayor que se deben de utilizar con cautela. **Objetivo:** identificar a la polifarmacia con un factor de riesgo para la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los fármacos en pacientes geriátricos hospitalizados. **Metodología:** la metodología llevada a cabo fue de manera sistemática, siguiendo lo establecido en los criterios de PRISMA; se realizó la búsqueda de artículos desde 1990 a la fecha, en las bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, Tesis UNAM, las palabras claves fueron a partir de los términos MeSH Inpatients, polypharmacy, Drug-Related Side Effects, aged, Medication related morbidity. **Resultados:** se encontraron 270 títulos relacionados, se revisaron 77 artículos de texto completo y se analizaron solo 8 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo, se encontró que midieron como variable de respuesta la presencia de reacciones adversas que no necesariamente son originadas por algún error de medicación, la comorbilidad es un claro factor mediador; es decir, los pacientes que toman múltiples medicamentos pueden tener un mayor riesgo debido a las condiciones de la enfermedad que desencadenan la prescripción y por lo tanto un mayor riesgo de algún resultado negativo asociado a la medicación como caídas en pacientes frágiles, prolongación de la estancia hospitalaria, reacciones adversas, delirio, deterioro cognitivo y hospitalario. **Conclusión:** la polifarmacia como riesgo de morbilidad tipo prevenible asociada a los medicamentos, es de relevancia, sin embargo, es importante considerar su gravedad derivado del tipo de fármacos presentes, la presencia del número y tipo comorbilidades, gravedad de la enfermedad, estado fisiopatológico de los pacientes, lo cual puede agravar la consecuencia de la polifarmacia.

## II. Introducción

Los medicamentos son un insumo de uso esencial dentro de los establecimientos de atención médica ya que forman parte del tratamiento, monitoreo y diagnóstico de enfermedades, sin embargo, también existe el riesgo de ser utilizados de manera inadecuada durante las etapas que forman parte del sistema de medicación, repercutiendo directamente en la seguridad del paciente, es entonces cuando se identifica la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos la cual se define como el conjunto de problemas relacionados a los medicamentos (PRM) detectables por un profesional sanitario, cuyo resultado adverso es previsible y, tanto la causa del PRM como el resultado pueden ser identificables y controlables.

De manera que, dentro de los principales factores que están asociados con la presencia de morbilidad relacionada a los medicamentos o resultados negativos a la medicación (RNM) se encuentran los ligados al paciente, a la enfermedad y a la medicación, en este sentido, durante la atención del paciente es posible identificar a la polifarmacia como un factor de riesgo para la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos, lo anterior debido a que, durante la estancia hospitalaria de los pacientes el tratamiento farmacológico está compuesto por al menos más de 5 medicamentos, lo que da como resultado la probabilidad de presentar un daño al paciente (sobre todo en pacientes geriátricos) como por ejemplo, la presencia de reacciones adversas a los medicamentos, eventos adversos (delirio, riesgo de caídas), readmisiones hospitalarias, prolongación de la estancia hospitalaria, muerte, etc.

La presencia de estos factores de riesgo en un paciente hospitalizado, causan un alto riesgo de daño, en el Reino Unido y en Estados Unidos, se han reportado muertes debidas a efectos adversos de los medicamentos que ocupan el tercer lugar, detrás del cáncer y las enfermedades cardíacas. Es importante resaltar que un gran porcentaje de éstos son de tipo prevenible, cuando se asocian a un error de medicación en la mayoría de los casos, allí radica la relevancia de su identificación para poder diseñar estrategias para su disminución, por lo que el objetivo principal de la presente investigación es la identificación de la polifarmacia como un factor de riesgo asociado a la morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible en los pacientes geriátricos hospitalizados.

Asimismo, es importante mencionar que en la literatura no se cuenta con una revisión sistemática y/o alguna investigación documental que permita identificar a la polifarmacia como un factor de riesgo asociado a la presencia de morbilidad en los pacientes geriátricos hospitalizados, por lo que al contar con tal información, es posible identificar aquellos pacientes que necesitan mayor monitoreo por parte de los profesionales de la salud a efecto de evitar rehospitalizaciones, mayores gastos

sanitarios, prolongación de la estancia hospitalaria, etc.

## II. Marco Teórico

### III.1. Generalidades

Además de sus efectos benéficos, los fármacos también pueden inducir morbilidad en algunos pacientes. La morbilidad relacionada a los medicamentos se ha convertido en un problema común.<sup>1</sup>, ésta incluye los efectos no deseados de los medicamentos, las reacciones adversas a los medicamentos, la drogodependencia, las intoxicaciones por sobredosis y los efectos insuficientes de los medicamentos. Se ha sugerido que la morbilidad relacionada a los medicamentos no solo afecta el resultado clínico del tratamiento farmacológico, sino también es la causa de un mayor uso de la atención médica que genera costos importantes.<sup>2</sup>

La ausencia de seguridad durante el sistema de medicación, así como los errores de medicación, por ejemplo, la prescripción de dosis o infusiones incorrectas, instrucciones confusas o no tan claras, uso de abreviaciones en la prescripción, prescripciones inadecuadas, entre otros errores de medicación, son una de las principales causas mundiales de daños evitables durante la atención en salud. El costo mundial de los errores de medicación se ha estimado en \$42,000 millones de dólares. Dicho costo representa aproximadamente el 1% del gasto en materia de salud a nivel mundial. Los errores de medicación suelen ocurrir cuando las prácticas de prescripción, almacenamiento, preparación, dispensación y administración se ven afectadas por la debilidad de políticas de los sistemas de medicación o por factores humanos como por ejemplo la fatiga, las malas condiciones de trabajo o la falta de personal. En conjunto o de manera individual, cualquiera de estos factores pueden causar al paciente daños graves, discapacidad o incluso la muerte, es decir, morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible.<sup>3</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha anunciado la puesta en marcha del tercer reto mundial por la seguridad del paciente, cuyo objetivo es, en cinco años, reducir en un 50% la carga mundial de efectos nocivos iatrogénicos causados por los medicamentos, por lo tanto, los profesionales sanitarios deberían prestar especial atención a los pacientes que corren mayor riesgo de sufrir lesiones graves e incluso la muerte a causa de daños relacionados con el tratamiento farmacológico.<sup>4</sup>

### III.2. Concepto de morbilidad relacionada a los medicamentos

Se le denomina morbilidad a cualquier separación, subjetiva u objetiva, del estado de bienestar fisiológico o psicológico. En este contexto, los términos enfermedad,

trastorno y estado mórbido se consideran sinónimos<sup>5</sup>, es decir, se refiere a las consecuencias y complicaciones (distintas de la muerte) que resultan de una enfermedad.<sup>6</sup> La morbilidad se refiere a la incidencia, prevalencia, hospitalizaciones y visitas al consultorio médico.<sup>7</sup>

La morbilidad asociada a los medicamentos o morbilidad farmacoterapéutica (MFT) se define de la siguiente manera “cualquier resultado con efecto clínico o de laboratorio nulo, negativo o subóptimo de la terapia farmacológica que reciben los pacientes”<sup>8</sup>, es decir, se entiende como la consecuencia, resultado o efecto clínico del PRM en el paciente. El concepto de MFT implica entonces, que el paciente experimenta las consecuencias negativas (efecto clínico, daño o morbilidad) del uso inapropiado del medicamento.<sup>9</sup> Este concepto incluye tanto el fracaso del tratamiento (por ejemplo, no curar o controlar una enfermedad) como la producción de nuevos problemas médicos (por ejemplo, un efecto adverso o tóxico de un fármaco).<sup>10</sup>

Como se mencionó anteriormente, el concepto de morbilidad relacionada a los medicamentos hace referencia a la consecuencia, resultado o efecto clínico del PRM/EM en el paciente. Si el paciente se identifica con consecuencias clínicas por el PRM se registra como morbilidad relacionada a los medicamentos real, y si aún no la presenta como morbilidad relacionada a los medicamentos potencial.<sup>11</sup>

Cuando el origen del PRM es un EM, la morbilidad relacionada a los medicamentos será prevenible. Si se identifican otros orígenes del PRM, la morbilidad relacionada a los medicamentos se clasificará como no prevenible.<sup>9</sup>

### III.3. Morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible

La morbilidad relacionada a los medicamentos, según lo establecido por Hepler y Strand (*Ospina, et al., 2011*), se define como cualquier manifestación clínica o social que deriva de los problemas no resueltos asociados con la medicación que pueden ser identificados o reconocidos por los pacientes, la persona que está a cargo de los pacientes o el personal de salud. Lo antes mencionado está relacionado a una prescripción y distribución inapropiadas (prescripción inapropiado o innecesaria), una distribución inapropiada que incluye barreras de tipo económico, farmacéutico y de dispensación; además de la idiosincrasia del paciente (respuesta al medicamento, error o accidente), el comportamiento inapropiado del paciente (nula adherencia terapéutica) y finalmente, una monitorización nula o inapropiada. Es necesario identificar y resolver la morbilidad asociada a los medicamentos que pueden desencadenar en mortalidad relacionada con ellos (es decir, un fracaso terapéutico definitivo).<sup>33</sup>

En este sentido, se definió la morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible como el conjunto de PRM identificados por el personal de salud, cuyo resultado adverso o subóptimo es previsible, y por lo tanto, la causa del PRM así como el resultado se pueden identificar y controlar. Las características que se deben identificar son las siguientes:

1. Detectabilidad del PRM por parte del profesional de salud en la unidad médica.
2. Existencia de un resultado adverso previsible con evidencia científica del mismo, y que sea frecuente en el medio ambulatorio
3. Existencia de una causa y resultado controlables y por tanto, que el profesional de la salud pueda intervenir sobre ellos.

Dichas características dan a conocer las siguientes consideraciones de la práctica clínica:

1. Conocer la descripción de las condiciones del sistema de uso de medicamentos y los antecedentes clínicos del paciente.
2. El resultado previsible si se lleva a cabo ese proceso específico de uso del medicamento.<sup>34</sup>

#### III.4. Epidemiología de la morbilidad relacionada a los medicamentos

Los PRM son una causa importante de morbilidad y mortalidad y una carga importante para los recursos sanitarios. Revisiones sistemáticas anteriores han demostrado que el 4,9% al 7,7% de los ingresos están relacionados con eventos adversos por medicamentos y una mediana del 4,3% de los ingresos se considera que están relacionados con los medicamentos y se pueden prevenir. Sin embargo, estas revisiones se han concentrado en gran medida en la proporción de ingresos que están relacionados con los medicamentos.<sup>12</sup> La morbilidad prevenible relacionada con los medicamentos (MPRM) es un importante problema de salud pública que representa más del 4% de los ingresos hospitalarios, y las lesiones en hasta el 3% de los pacientes en su propia casa. La MPRM a menudo está relacionado con errores en el proceso de uso de medicamentos.<sup>13</sup>

De acuerdo con un estudio observacional, se consideró que la morbilidad relacionada con los medicamentos era la causa de 265 (6.5%) de las admisiones atendidas por un farmacéutico y 178 (67%) de ellas se consideraron potencialmente

prevenibles.<sup>14</sup>

### III.5. Factores de riesgo asociados a la morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible

Los factores que podrían aumentar la posibilidad de presentar morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible incluyen; grupos que pertenecen a los extremos de edad, género, múltiples medicamentos, estado de la enfermedad, factores genéticos, grandes dosis y muchos otros factores. Estos factores se subdividen en los siguientes grupos: factores relacionados al paciente, los medicamentos, la enfermedad y los factores sociales, no obstante, existen algunos otros factores de riesgo poco explorados, como la genética, la salud, el bienestar mental, la educación, el estilo de vida y el entorno físico, invitan a futuras investigaciones.

De acuerdo a lo anterior, los factores de riesgo relacionados a la enfermedad, al paciente y a los medicamentos son los más relacionados con la presencia de tal morbilidad, por lo que el manejo de estos factores de riesgo es crucial para mejorar la seguridad del paciente, particularmente para los pacientes ancianos, comórbidos y polimedicados.

#### III.5.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente

Entre estos factores se encuentran: el incumplimiento de la terapia, puesto que la causa de problemas de salud puede caracterizarse básicamente por el incumplimiento de las pautas de tratamiento por parte de los pacientes<sup>16</sup>; el sexo femenino parece ser un factor de riesgo potencial de RAM<sup>17</sup>; el peso, en este caso la obesidad podría provocar la aparición de reacciones adversas<sup>18</sup>; demencia<sup>19</sup> y situación cognitiva alterada<sup>20</sup>; problemas de comunicación, es decir, pacientes que hablan alguna lengua indígena<sup>19</sup>, trastornos de la visión y del habla, pacientes que tienen trastornos del lenguaje como: dislalia, dislexia, disfemia, mudéz o incluso problemas visuales como ceguera, entre otros que pueden ser factores para el seguimiento o apego a tratamiento) (es decir, hablantes no nativos); nivel socioeconómico<sup>21</sup>; estilo de vida y adicciones: tabaquismo, abuso de alcohol<sup>22</sup>, una dieta poco saludable, la falta de ejercicio físico y la falta de sueño, que pueden tener un impacto profundo en la salud del paciente<sup>21</sup> y; ausencia de bienestar mental.<sup>22</sup>

##### III. 5.1.1 Edad

Las personas con una edad igual o mayor a 65 años, tienen un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas así como la presencia de múltiples comorbilidades, por lo que a medida que se envejece aumentan dichas manifestaciones.<sup>15</sup>

Los pacientes ancianos con múltiples problemas médicos que toman múltiples medicamentos, aquellos que tienen antecedentes de RAM y aquellos con una capacidad reducida para eliminar los medicamentos tienen un alto riesgo de RAM. Los pacientes pediátricos y de edad avanzada son especialmente vulnerables a las RAM porque es menos probable que los fármacos se estudien de forma exhaustiva en estos extremos de edad, y la absorción y el metabolismo del fármaco son más variables y menos predecibles en ambos grupos.

Las personas mayores tienen un alto riesgo de desarrollar una RAM por varias razones. Es probable que tengan muchos problemas de salud y, por lo tanto, tomen varios medicamentos recetados y de venta libre. Además, las personas mayores son más del doble de susceptibles a las RAM que las personas más jóvenes (*Hajar, 2003*). Al envejecer, el hígado pierde la capacidad de metabolizar fármacos (*Budnitz et al., 2007*) y la cantidad de agua en el cuerpo disminuye y la cantidad de tejido graso en relación con el agua aumenta. Así, en las personas mayores, los fármacos que se disuelven en agua alcanzan concentraciones más altas porque hay menos agua para diluirlos, y los fármacos que se disuelven en grasa se acumulan más porque hay relativamente más tejido graso para almacenarlos. Además, a medida que las personas envejecen, los riñones son menos capaces de excretar fármacos en la orina y el hígado es menos capaz de metabolizar muchos fármacos. Debido a todos los cambios relacionados con la edad, muchos fármacos tienden a permanecer en el cuerpo de una persona mayor mucho más tiempo que en el cuerpo de una persona más joven, prolongando el efecto de los fármacos y aumentando el riesgo de efectos secundarios (*Klotz, 2009*).

### III.5.2. Factores de riesgo relacionados con la enfermedad

Los factores relacionados con la enfermedad son: comorbilidades, ya que el número de comorbilidades pueden contribuir al incremento de eventos adversos<sup>15</sup>; insuficiencia renal: valores de eGFR <30 ml/min.<sup>19</sup>; deterioro hepático<sup>20</sup>; trastornos del sistema genitourinario<sup>21</sup>\*; enfermedades del sistema nervioso\*; enfermedades del sistema circulatorio; enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo\*; trastornos del sistema digestivo\*; trastornos mentales y del comportamiento\*; enfermedades respiratorias\*; trastornos oncológicos\*; determinadas enfermedades infecciosas y parasitarias\*; inmunodeficiencia y enfermedades de la sangre; complejidad e historial médico de la enfermedad;

estado de salud: Los factores de riesgo mencionados contienen un número relativamente mayor de factores de riesgo que el resto de las subcategorías relacionadas con enfermedades (los pacientes con las condiciones de enfermedad anteriores son altamente susceptibles a eventos adversos por medicamentos).<sup>21</sup>

### III.5.3. Factores de riesgo relacionados con la medicación

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la medicación se encuentran: problemas en los diferentes procesos de medicación como la administración no autorizada de medicamentos, errores en la prescripción de medicamentos, transcripción y preparación<sup>23</sup>, problemas de seguimiento y problemas de adherencia<sup>17</sup>; polifarmacia, es decir, el uso de 5 o más medicamentos<sup>20</sup>; ausencia de conciliación de la medicación<sup>8</sup>; farmacoterapia inadecuada<sup>23</sup>; resistencia a los medicamentos<sup>16</sup>; medicamentos considerados inapropiados o potencialmente inapropiados en la vejez, con mayor tasa de errores de medicación o asociados a ingresos hospitalarios: antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales, AINE y una combinación de estos medicamentos, fármacos antidiabéticos, medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central<sup>20</sup>, fármacos bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos<sup>14</sup>, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, sulfonilureas, glucósidos cardíacos, tiazida y diuréticos relacionados, antiepilépticos, corticoesteroides, nitratos e insulinas<sup>14</sup>, antibacterianos, fármacos cardiovasculares, teofilina y fármacos antineoplásicos<sup>17</sup>, antidepresivos anticolinérgicos<sup>24</sup>, vasodilatadores cerebrales, benzodiazepinas de acción prolongada, uso concomitante de dos o más psicofármacos de la misma clase terapéutica<sup>24</sup>; fármacos con un rango terapéutico estrecho<sup>17</sup>; automedicación con medicamentos no recetados<sup>19</sup>; uso inadecuado o cambio de medicamentos<sup>21</sup> (factor de riesgo relacionado con los medicamentos potencialmente prevenible); uso intravenoso de medicamentos y agentes diversos<sup>21</sup>.

Asimismo, se encuentran otros factores de riesgo relacionados con la falla en la comunicación efectiva en salud, es decir, problemas de comunicación entre pacientes y profesionales sanitarios, médicos de cabecera y farmacéuticos, y médicos de cabecera y médicos de hospitales. De acuerdo con R. Howard et. al. al estudiar las admisiones prevenibles relacionadas con medicamentos (PDRA) en un hospital universitario en Nottingham, Reino Unido, provenientes de atención primaria, el asesoramiento insuficiente al paciente sobre la medicación es un problema importante de comunicación entre los pacientes y los profesionales sanitarios. Los problemas de comunicación entre los médicos de cabecera y los farmacéuticos comunitarios se asociaron a menudo con las relaciones asimétricas entre estos grupos profesionales.<sup>25</sup>

De acuerdo con lo anterior, al estudiar las PDRA en un hospital universitario en Nottingham, Reino Unido, provenientes de atención primaria, los problemas relacionados con la comunicación sustentaron las lagunas de conocimiento de los pacientes sobre la medicación, lo que resultó en fallas activas por parte de los pacientes y los cuidadores en la administración adecuada de la medicación, el control de la terapia farmacológica y la búsqueda de ayuda para problemas con la medicación (cómo tomar el medicamento o cómo responder a los posibles efectos adversos), así como las dificultades de acceso a los registros médicos (historiales médicos y de medicación complejos en los registros electrónicos de los pacientes) se asocian con lagunas en el conocimiento del médico de cabecera (*Howard et. al., 2008*).<sup>25</sup>

En este sentido, se ha informado que la prevalencia de hospitalizaciones relacionadas con los medicamentos es aproximadamente del 31%, en los países occidentales, asimismo, las RAM causan del 3% al 5% de todos los ingresos hospitalarios y son responsables de alrededor del 5% al 10% de los costos hospitalarios.<sup>25</sup>

Un informe de investigación del 2018 estimó que la terapia con medicamentos no optimizados resultaba en 275, 689 muertes por año en los EE. UU., además se ha estimado que los EAM están entre la cuarta y sexta causa principal de muerte, lo que equivale a 106.000 muertes anuales, causando un aumento de costos en servicios médicos hasta un 13% anual.<sup>26</sup>

En Europa se ha estimado que entre el 5% y el 6% de todas las hospitalizaciones están relacionadas con fármacos, con una estimación que sugiere que los EAM que causan ingresos hospitalarios en el Reino Unido ocurren en alrededor del 10% de los pacientes hospitalizados.<sup>27</sup>

Según datos en el estudio de IBEAS donde se incluyó a México, 1 de cada 10 pacientes ingresados a hospitalización, fue por un problema relacionado a los medicamentos, aunque en los estudios en la literatura reportan una prevalencia del 1% de daños por medicamentos y que son dependientes del tipo de área hospitalaria, servicio y pacientes, además de que los problemas que se llegan a presentar se pueden prevenir antes de que causen daño.<sup>29</sup>

Si bien se han identificado varios factores relacionados con la morbilidad asociada a los medicamentos como se describen en los párrafos anteriores, existe variabilidad en los reportes con relación a la edad, al contexto sanitario donde se identificaron, a las comorbilidades de la población, entre otros.

Asimismo, la existencia de variabilidad en el término de “morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible” así como todos los conceptos relacionados, inducen a la falta de heterogeneidad de tales términos, por lo que, la presente

revisión sistemática busca integrar todos los términos.

### III.5.3.1 Polifarmacia

La población de mayor edad, compuesta por adultos de 65 años o más, es el segmento de más rápido crecimiento de la población de los Estados Unidos. La Administración del Envejecimiento del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos dio a conocer que había un aproximado de 40 millones de adultos mayores en 2009, un aumento del 12.5 % con respecto al año 1999. Dicha Administración proyecta que, para el año 2030 habrá aproximadamente 72 millones de personas geriátricas.<sup>44</sup>

Las enfermedades crónicas, por ejemplo, prevalecen entre la población de mayor edad; alrededor del 80% de los pacientes geriátricos tienen por lo menos una afección crónica y aproximadamente la mitad tiene al menos dos. Dichas condiciones crónicas, que incluyen enfermedades cardíacas, hipertensión, diabetes mellitus, artritis y cáncer, generalmente requieren la prescripción y administración de polifarmacia para un tratamiento óptimo.<sup>44</sup>

La polifarmacia es una preocupación frecuente entre los adultos que pueden estar tomando una combinación de medicamentos. La polifarmacia se refiere al uso de múltiples medicamentos en un paciente, comúnmente un adulto mayor. Curiosamente, falta una definición estándar para dicho término.<sup>45</sup> No obstante, la polifarmacia se puede definir como el uso de cinco o más medicamentos simultáneamente.<sup>43</sup>

La polifarmacia es un problema de salud común entre los adultos mayores. La literatura previa ha informado una tasa promedio de 40% a 50% en esta población.<sup>45</sup>

La polifarmacia es una observación común entre los adultos mayores secundaria a sus necesidades médicas complejas que requieren manejo con 1 o más medicamentos. El uso de numerosos medicamentos puede dar lugar a problemas relacionados con la medicación, como indicaciones inapropiadas, duplicación terapéutica, efectos adversos, interacciones farmacológicas, medicamentos innecesarios, mala adherencia y sobrecarga de los recursos sanitarios.<sup>45</sup>

### III.6. Revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas buscan congrega toda la evidencia empírica, que cumpla unos criterios de elegibilidad o inclusión antes establecidos, con el objetivo

de dar respuesta a una pregunta previamente establecida de investigación. Utiliza métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el propósito de minimizar sesgos, aportando resultados más fiables a partir de los cuales se puedan obtener conclusiones y tomar decisiones.<sup>39</sup>

Los elementos que forman parte de una revisión sistemática son:

- Un conjunto de objetos establecidos, con criterios de elegibilidad / inclusión de estudios previamente definidos.
- Una metodología reproducible.
- Una búsqueda sistemática, que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad / inclusión.
- Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo, mediante la evaluación del riesgo de sesgo.
- Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.<sup>39</sup>

Las revisiones sistemáticas son necesarios y de gran utilidad en muchos aspectos críticos, ya que proporcionan una síntesis del estado del conocimiento en un área determinada, a partir de la cual, se pueden identificar futuras prioridades de investigación, abordar preguntas que, de otro modo no podrían ser respondidas por estudios individuales, identificar problemas en la investigación primaria que deben ser corregidos y/o generar o evaluar teorías sobre cómo o por qué ocurren ciertos fenómenos de interés. Por lo tanto, las revisiones sistemáticas generan diversos tipos de conocimiento para diferentes usuarios (por ejemplo, estudiantes, pacientes, proveedores de atención médica, investigadores y responsables de la formulación de políticas de salud).<sup>38</sup>

En este sentido, para comenzar con la realización de una revisión sistemática se requiere iniciar con el planteamiento de una pregunta de investigación la cual es necesario responder. Existen diferentes tipos de preguntas de investigación, las cuales se basan según el tipo de población, la intervención, el o los factores a comparar y resultado a determinar.

Un ejemplo de las preguntas de investigación en comento es la pregunta PICO, la cual es útil para la realización de preguntas de investigación clínica y está conformada por los siguientes parámetros:

P= población, I= intervención, C= comparación, O= outcome (resultado de interés)

Existen otras variaciones de preguntas como: PEO, en donde no hay comparación si no "E" la cual hace referencia a la exposición. Partiendo de estas preguntas se procede a realizar una búsqueda en la literatura (bases de datos principalmente)

mediante algoritmos de búsqueda haciendo uso de palabras clave para poder obtener evidencia que permita dar respuesta a la pregunta de investigación. La metodología a seguir es la establecida por la declaración PRISMA, posteriormente se selecciona la información obtenida a través de los criterios de inclusión y exclusión y se procede a evaluar el riesgo de sesgo de los artículos seleccionados para finalmente tratar la información y mostrar los resultados obtenidos.

### III.7. Criterios PRISMA

La declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), se diseñó para ayudar a los autores de revisiones sistemáticas a documentar de manera transparente el porqué de la revisión, qué hicieron los autores y qué encontraron.

Para garantizar que una revisión sistemática sea valiosa para los usuarios, los autores deben elaborar una publicación transparente, completa y precisa en la que se describa por que se ha realizado la revisión, que se ha hecho (por ejemplo, cómo se han identificado y seleccionado los estudios) y qué se ha encontrado (por ejemplo, características de los estudios incluidos y los resultados de los metaanálisis).

La declaración PRISMA fue publicada en 2009 (por lo que fue denominada PRISMA 2009), dicha declaración es una guía de presentación de informes diseñada para tratar los problemas en la publicación de revisiones sistemáticas.

El objetivo de la declaración PRISMA es ayudar a los autores a mejorar la presentación de informes de tanto de revisiones sistemáticas como de metaanálisis. PRISMA también se puede usar como base para informar revisiones sistemáticas de otros tipos de investigación en particular, como evaluaciones de intervenciones, además, puede ser útil para la evaluación crítica de las revisiones sistemáticas publicadas. Sin embargo, es importante señalar que la lista de verificación PRISMA no es un instrumento de evaluación de calidad para medir la calidad de una revisión sistemática.<sup>38</sup>

No obstante, existen otros tipos de metodologías para la realización de revisiones sistemáticas, sin embargo, para el presente estudio se seguirán los criterios PRISMA 2009.

### III.8. Revisiones sistemáticas sobre polifarmacia y morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos

De acuerdo con investigaciones publicadas en la literatura, hay evidencia que permite conocer la prevalencia y/o incidencia de la polifarmacia como factor de

riesgo para la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos. Un ejemplo de lo anterior es una revisión sistemática en la cual se encontró que la complejidad del régimen se asocia con el incumplimiento de la medicación y tasas más altas de hospitalización, además, un estudio encontró que los participantes con una administración de medicamentos menos compleja tenían más probabilidades de dejar de tomarlos cuando se sentían peor. Cada uno de los estudios identificó una asociación entre la complejidad del régimen y una mayor capacidad para administrar medicamentos según las indicaciones, errores de autoadministración de medicamentos, problemas de administración de medicamentos por parte del cuidador, alta hospitalaria a entornos fuera del hogar, posibles eventos adversos de medicamentos posteriores al alta, mortalidad por todas las causas y menor conocimiento del paciente sobre su medicación. La complejidad de los esquemas de medicación se asocia con el incumplimiento de la farmacoterapia y con tasas más altas de hospitalización.<sup>46</sup>

Por otro lado, otra revisión sistemática concluyó que las mujeres mayores y aquellas con múltiples comorbilidades y medicamentos parecen tener el mayor riesgo de RAM en el entorno de cuidados intensivos, por lo que un mayor número de medicamentos (polifarmacia) se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de presencia de RAM.<sup>47</sup>

Además, una revisión sistemática concluyó que casi todos los estudios seleccionados operacionalizaron la polifarmacia como un factor asociado a hospitalizaciones y prescripción médica inadecuada.<sup>48</sup>

Por otro lado, una revisión sistemática encontró que, de los 50 estudios seleccionados, la mayoría fueron calificados como “buenos” en términos de su ajuste por comorbilidad y demostraron asociación entre la polifarmacia y una variedad de resultados subóptimos para los pacientes, entre los cuales se encuentran los siguientes eventos adversos por medicamentos: caídas, hospitalizaciones, mortalidad y afecciones en la función y cognición.<sup>40</sup>

De acuerdo a las evidencias encontradas en la literatura, es importante establecer acciones que permitan mejorar la seguridad del paciente a través de intervenciones farmacéuticas centradas en la terapia farmacológica del paciente, puesto que una parte sustancial de los eventos adversos son de tipo prevenible, un ejemplo de ello es la realización de una revisión sistemática, la cual localizó en múltiples bases de datos (a través de estudios de registros de pacientes) que los eventos adversos en los hospitales constituyen un grave problema con graves consecuencias puesto que, se encontró que durante el ingreso hospitalario los eventos adversos afectan a casi uno de cada 10 pacientes.<sup>41</sup>

En conclusión, esta revisión encontró que los eventos adversos durante el ingreso hospitalario ocurren en aproximadamente el 9% de todos los pacientes ingresados

y conducen a un desenlace letal en el 7% de los casos. Dado que una gran parte de los eventos adversos están relacionados con operaciones o medicamentos, y casi la mitad de estos eventos son prevenibles, los fondos y esfuerzos deben concentrarse en intervenciones destinadas a reducir este tipo de eventos que tienen el potencial de marcar una diferencia sustancial.<sup>41</sup>

Adicional a los datos encontrados anteriormente, una revisión sistemática y un metaanálisis encontró que la prevalencia de eventos adversos relacionados con la medicación en pacientes hospitalizados afectan al 19% de los pacientes ingresados durante la hospitalización, donde, la mayoría de los eventos adversos son de gravedad moderada y no causan daño permanente al paciente, además, solo una pequeña cantidad de estos eventos causa muertes de pacientes, de esta manera se conoce la estimación del estado de la seguridad de los medicamentos en pacientes hospitalizados.<sup>42</sup>

En este sentido y debido a que la ocurrencia de morbilidad relacionada a los medicamentos es un importante problema de salud que afecta principalmente a los adultos mayores, una investigación realizada en el 2022 dio a conocer que la identificación de los factores de riesgo de RAM en adultos mayores hospitalizados es crucial para desarrollar modelos de predicción plausibles, por lo que se desarrolló y validó una herramienta de evaluación de riesgo "Predicción de RAM en pacientes mayores hospitalizados (PADROI)", esto a través de un estudio derivacional que fue realizado con anterioridad por los autores, tal estudio tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo de RAM en adultos mayores hospitalizados. El desarrollo del instrumento incorporó 8 predictores, cada uno de los cuales recibe una puntuación al redondear los respectivos cocientes de probabilidades ajustados (AOR) al número entero más cercano, posteriormente, se realizó un estudio de cohorte prospectivo entre adultos de 60 años o más admitidos en las salas de Ginecología y Obstetricia, Medicina, Oncología, Cirugía y Psiquiatría en el Hospital Regional de Referencia de Mbarara (MRRH) del 5 de julio al 17 de septiembre de 2021, con el objeto de determinar la capacidad de predicción de la herramienta.<sup>43</sup>

La investigación se realizó mediante la aplicación de un cuestionario estructurado basado en entrevistadores para recopilar datos sobre las características de los participantes, antecedentes de afecciones médicas, quirúrgicas, ginecológicas y psiquiátricas y usos previos de drogas, alergias a medicamentos, uso de medicamentos sin receta y alternativos. En segundo lugar, se revisaron los archivos médicos de los pacientes para el diagnóstico, las condiciones comórbidas, los eventos adversos previos de medicamentos y los resultados de las pruebas de diagnóstico lo antes posible pero dentro de las 48 horas. En tercer lugar, todos los días durante su estadía en el hospital, excepto los domingos, se actualizó la información de los participantes después de entrevistarlos, realizar evaluaciones

físicas específicas y revisar sus expedientes médicos. En cuarto lugar, se utilizó el Formulario Nacional Británico (BNP) y UpToDate para identificar el perfil de reacciones adversas a los medicamentos conocidos de los medicamentos utilizados, asimismo, se emplearon los Criterios de Beers para identificar los PRM.<sup>43</sup> De esta manera se identificaron los predictores de ocurrencia de RAM en pacientes mayores hospitalizados, los cuales fueron cruciales para desarrollar una herramienta sólida de predicción del riesgo de RAM.<sup>43</sup>

No obstante, no se cuenta con una investigación documental que permita identificar a la polifarmacia como factor de riesgo asociado a la presencia de morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible en los pacientes geriátricos hospitalizados, que además incluya la información relacionada al tema escrita en español.

#### **IV. Planteamiento del problema**

La morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos ha sido reconocida como un problema de salud de gran importancia, puesto que tiene repercusiones sociales y humanas (calidad de vida) e implicaciones económicas, por lo que ha sido revisada de diferentes perspectivas, como lo es la presencia de reacciones adversas, eventos adversos asociados a los medicamentos, errores de medicación, problemas relacionados de medicación, resultados negativos a la medicación, problemas de salud nuevos, cambios en la evolución de la enfermedad, complicaciones, entre otros, derivado de la polifarmacia durante la atención del paciente. Sin embargo, hay que considerar que la identificación de la morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos es aquella que puede ser controlada ya sea por los profesionales de la salud, el mismo paciente o por el sistema sanitario, por lo que toma relevancia para la mejora en la atención a la salud, específicamente con la polifarmacia, puesto que se puede prevenir el daño a los pacientes.

Existen diferentes factores que favorecen la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos, entre ellos se encuentra la polifarmacia, la cual tiene consecuencias negativas para los pacientes y el sistema de salud, por ejemplo, los pacientes que toman más de cuatro medicamentos tienen un mayor riesgo de caídas con lesiones, y el riesgo de caídas aumenta significativamente con cada medicamento adicional, independientemente del tipo de medicamento.

En ese sentido, la polifarmacia se reconoce más en los adultos mayores, porque los pacientes con una o más enfermedades crónicas tienen listas de medicamentos más largas, por ejemplo, los adultos mayores con múltiples médicos

subespecialistas y ningún médico de atención primaria son particularmente vulnerables a la polifarmacia (hasta el 91% de los pacientes en cuidados a largo plazo toman al menos cinco medicamentos al día).<sup>31</sup>

Asimismo, debido a que el número de adultos mayores está aumentando en todo el mundo y más personas tengan la oportunidad de vivir una vida larga, muchas experimentarán un período de vida caracterizado por la coexistencia de múltiples problemas de salud y el creciente número de adultos mayores multimórbidos con regímenes farmacológicos complejos seguirá siendo un desafío para el sistema de atención de la salud en los próximos años.<sup>32</sup>

La polifarmacia, puede ser una respuesta racional para manejar problemas de salud complejos en adultos mayores. Sin embargo, existe una preocupación creciente de que muchos adultos mayores están usando una cantidad inapropiadamente alta de medicamentos. En particular, las combinaciones complejas de medicamentos pueden hacer que los beneficios de los medicamentos individuales se vuelvan dañinos cuando se usan en un régimen de medicamentos complejo.<sup>32</sup>

En la literatura se han reportado de manera aislada diferentes factores de riesgo en diferentes escenarios, pero no hay evidencia de los factores de riesgo, en particular de la polifarmacia, en poblaciones vulnerables o específicas como lo son los pacientes geriátricos hospitalizados, ya que, por sus características fisiopatológicas y propias de la edad, la respuesta terapéutica puede variar significativamente, por lo que es necesario identificar si la polifarmacia es un factor que influye para que se desarrolle morbilidad relacionada a los medicamentos de tipo prevenible en esta población y que a su vez sean un parteaguas para realizar investigaciones en diferentes escenarios.

## **V. Pregunta de investigación (Pregunta PEO)**

De acuerdo a lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

P= pacientes geriátricos hospitalizados.

E= polifarmacia.

O= morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos.

¿La polifarmacia es un factor de riesgo asociado a la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos en pacientes geriátricos hospitalizados?

## **VI. Objetivos**

### **6.1 Objetivo general**

Identificar a la polifarmacia como factor de riesgo asociado a la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos en pacientes geriátricos hospitalizados.

### 6.2 Objetivos específicos

- Identificar la presencia de resultados negativos a los medicamentos/morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos en pacientes geriátricos hospitalizados con polifarmacia reportados por la literatura.
- Identificar a la polifarmacia como causa de la morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos en pacientes geriátricos hospitalizados reportados por la literatura.

## **VII. Metodología**

### **VII.1. Diseño de estudio**

- Revisión sistemática

### **VII.2. Criterios de inclusión**

- Tipo de publicación: artículos originales, tesis doctorales.
- Tipos de estudios: estudios observacionales: transversales analíticos, cohortes y casos y controles.
- Población de estudio de artículos: pacientes geriátricos (edad  $\leq$  65 años) hospitalizados.
- Artículos que incluyan análisis estadístico sobre la polifarmacia como factor de riesgo identificados donde reporten algún valor de riesgo (RR, RM o HR) y su intervalo de confianza.
- Intervalo de tiempo de publicación de los artículos.
- Artículos en idioma inglés y español.

### **VII.3. Criterios de exclusión**

- Tipo de publicación: libros, resúmenes, reporte de casos, series de casos, revisiones.
- Artículo que no se puedan obtener en acceso completo.

### **VII.4. Criterios de eliminación**

- Artículos duplicados

### VII.5. Fuentes de información

Se realizó la búsqueda de información en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, Tesis UNAM.

### VII.6. Palabras clave

Las palabras clave, términos MeSH y libres, para realizar la estrategia de búsqueda fueron las siguientes:

**Tabla VII.6. Palabras clave utilizadas en la estrategia de búsqueda en bases de datos.**

Población y sus características	Exposición de interés	Resultado
Inpatients*	Polypharmacy*	"Drug-Related Side Effects" *
Inpatient*	Polymedication	"Drug Adverse Reactions" *
"Hospitalized patients"*	Polymedicine	"Adverse reactions of drugs"
OR "hospitalized patient"*	Polyprescription	"Medication related" *
Hospitalization*	"Multiple prescription"	"Chemical and Drug Induced Liver Injury" *
"Hospital patient"	"Multiple medication"	"Chemical and Drug Induced Liver Injury, Chronic" *
"Hospital patients"	"Multiple medicine"	"Drug Hypersensitivity" *
Aged*	"Multiple medicines"	"Adverse Drug Events"
Elderly*	"Multiple drug use"	"Negative outcomes associated with medication"
Elder*		"Medication-related problems"
Aged, 80 and over*		"Pharmacotherapeutic morbidity"
NOT adolescent		"Medication related morbidity"
NOT adult		
NOT Child		
NOT Covid – 19		
*Términos Mesh		

### **VII.7. Estrategia de búsqueda**

Se realizó la búsqueda de artículos en cada una de las bases de datos seleccionadas mediante algoritmos de búsqueda específicos, los cuales se muestra en el *anexo 3*.

### **VII.8. Selección de los estudios**

Para poder llevar a cabo la selección de los artículos a incluir en la presente revisión sistemática se evaluó inicialmente una revisión de títulos y resúmenes. Posteriormente, se seleccionaron los artículos a revisar en texto completo y se procedió a realizar la evaluación de riesgo de sesgo.

### **VII.9. Extracción de los datos**

Los artículos seleccionados para su análisis cualitativo fueron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, además, para su fácil manejo se colocaron en tablas las características más importantes de los artículos, como lo es: país, objetivo, tamaño de población, diseño de estudio y reporte del daño, además de los resultados estadísticos obtenidos.

### **VII.10. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales**

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se hizo uso de la herramienta Newcastle-Ottawa Scale de acuerdo con lo establecido en la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas, puesto que, los 9 estudios seleccionados para el análisis cualitativo se trataron de estudios observacionales.

Posteriormente se hizo uso de un programa de habilidades en lectura crítica en español (CASPe) según el diseño de estudio de los 9 estudios seleccionados. Así mismo, se hizo uso de la lista de verificación PRISMA 2009 a efecto de cumplir con los criterios establecidos en tal declaración.<sup>36-38</sup>

### **VII.11. Evaluación de la significancia clínica**

Cada uno de los artículos seleccionados cumplieron con lo establecido en la metodología a realizar, es decir, al realizar la elección por título, resumen y texto completo, cumplían con las palabras clave establecidas, así como con los criterios de inclusión, y los resultados de estos artículos seleccionados dieron respuesta a la

pregunta de investigación planteada (PEO), por lo que finalmente se procedió a evaluar el riesgo de sesgo de dichos estudios y se analizaron y conjuntaron los resultados obtenidos.

## **VIII. Resultados**

### **VIII.1. Selección de estudios**

Se identificaron un total de 270 artículos en las diversas bases de datos electrónicas consultadas, posterior a la eliminación de duplicados, selección de acuerdo al título y resumen se analizaron 77 artículos de texto completo para decidir su elegibilidad, de los cuales 8 cumplieron los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo (Figura VIII.1.).

### **Diagrama PRISMA**

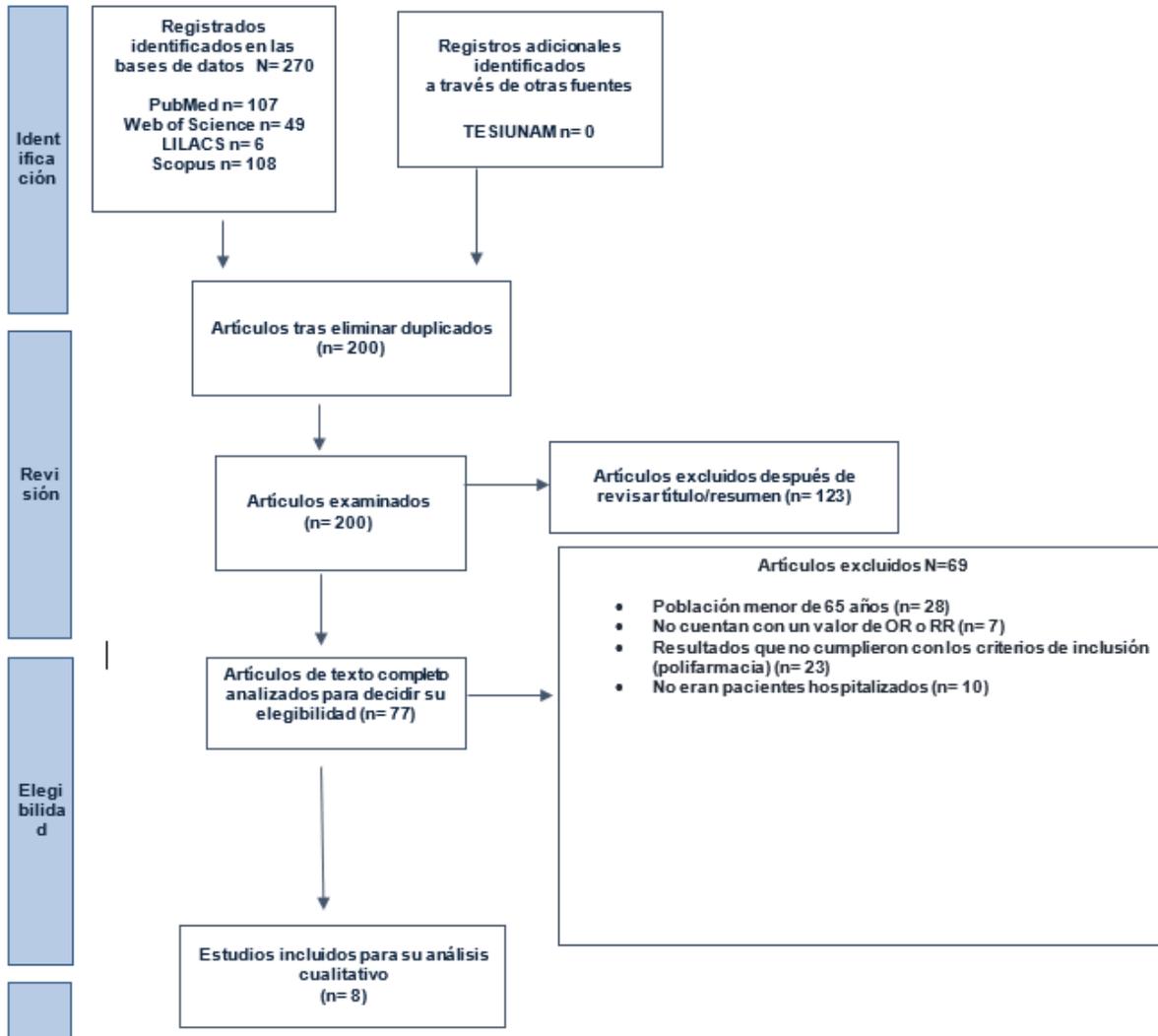


Figura VIII.1. Diagrama de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad

## VIII.2. Características de los estudios incluidos

Una vez que se realizó la selección de los artículos a incluir en el análisis cualitativo se identificaron las características más importantes de los artículos en comento, identificando que ninguno de ellos se llevó a cabo en México, además, de manera general el objetivo de estos artículos es la identificación de factores de riesgo para la presencia de reacciones adversas y su relación con la polifarmacia, la edad promedio fue de 80.5 años, 3 artículos correspondían a un diseño de estudio de casos y controles mientras que 6 a casos y controles, el reporte de daño fue principalmente la presencia de reacciones adversas y eventos adversos.

**Tabla VIII.2 Características de los estudios incluidos en el análisis cualitativo.**

Referencia	País	Objetivo	Tamaño de población	Edad promedio (mean (SD)) *	Diseño de estudio	Reporte del daño
<b>Kojima et al, 2019</b>	Japón	Investigar las características de las RAM y sus factores de riesgo entre pacientes muy ancianos en 5 salas geriátricas en Japón.	1155 pacientes	82.8 (7.0) años	Estudio de cohorte retrospectivo	Asociación de reacciones adversas a medicamentos con edad, sexo y otros factores
<b>Schiek et al, 2018</b>	Alemania	Investigar la complejidad que enfrentan los prescriptores al sopesar los beneficios terapéuticos de los medicamentos individuales frente a su riesgo potencial de caídas.	87 pacientes	79 años	Estudio monocéntrico de casos y controles.	Reacciones adversas a medicamentos que aumentan el riesgo de caídas
<b>Kanagaratnam et al, 2016</b>	Francia	Identificar los factores de riesgo para la ocurrencia de	293 pacientes	82 (8) años	Estudio prospectivo	Reacciones adversas a

		RAM con base en la evaluación geriátrica.			longitudinal	medicamentos
<b>Cabré et al, 2017</b>	España	Determinar la prevalencia de ingresos por reacciones adversas a medicamentos (RAM) y si el ingreso era evitable o no, y qué fármacos y factores de riesgo estaban implicados.	3,292 pacientes	84.7 años	Observacional transversal.	Prevalencia de ingresos por RAM.
<b>Sevilla et al, 2014</b>	España	Evaluar (i) la prevalencia de EAM en el momento del ingreso hospitalario, (ii) la causalidad, gravedad y evitabilidad de los EAM, y (iii) las características clínicas y farmacológicas asociadas a los EAM.	235 pacientes	86.80 años	Estudio transversal prospectivo	Prevalencia de EAM en el momento del ingreso hospitalario, la causalidad, gravedad y evitabilidad de los EAM, y las características clínicas y farmacológicas asociadas a los EAM.
<b>Park et al, 2016</b>	EE. UU.	Evaluar los efectos de la polifarmacia y medicación potencialmente inapropiada en los cursos de tratamiento y postratamiento en pacientes ancianos con cáncer de cabeza y cuello.	229 pacientes	73 (8) años	Estudio de cohorte	Toxicidad relacionada con el tratamiento en pacientes de edad avanzada con cáncer de cabeza y cuello
<b>Poudel et al, 2016</b>	Australia	Explorar la relación entre la polifarmacia y los resultados adversos entre los pacientes mayores hospitalizados estratificados según su estado de fragilidad.	1,418 pacientes	81 (6.8) años	Estudio de cohorte prospectivo	Resultados adversos (delirio y fragilidad)
<b>Chen et al, 2013</b>	Taiwán	Identificar los	295 historias	Casos: 80.7	Estudio	Riesgo de eventos

		factores de riesgo asociados con los eventos adversos por medicamentos que conducen a las visitas al servicio de urgencias.	clínicas de pacientes	(6.5) años Controles: 80.0 (7.7) años	prospectivo de casos y controles	adversos
--	--	---	-----------------------	--	----------------------------------	----------

\* mean (SD): Media (desviación estándar)

### VIII.3. Resultados de estudios individuales

Todos los artículos cuentan con datos estadísticos dentro de los resultados obtenidos reportando valores de RM (razón de momios), es decir, valores de fuerza de asociación, intervalo de confianza para el riesgo (precisión de la estimación del riesgo) reportando valores con significancia estadística en su mayoría, de acuerdo a lo anterior, los valores de RM más grandes (*Sevilla et al, 2014*) reportan que la presencia de polifarmacia es un factor de riesgo para eventos adversos a los medicamentos.

**Tabla VIII.3 Resultados de estudios individuales con valores de riesgo.**

Referencia	RESULTADO	RM/RR*	IC	p
<b>Kojima et al, 2019</b>	Las reacciones adversas a los medicamentos se asociaron significativamente con el número de medicamentos o la polifarmacia (siete o más medicamentos) parecían ser un riesgo en pacientes hospitalizados muy ancianos.	RR univariado: 1.10	1.06 – 1.14	p <0.05
		RR multivariado: 1.11	1.07 – 1.16	
<b>Schiek et al, 2018</b>	La polimedición contribuye a un riesgo adicional de reacciones adversas que aumentan el riesgo de caídas (FRIAR).	RM univariado: 1.077	0.998 - 1.162	0.057
<b>Cabré et al, 2017</b>	Prevalencia de ingresos por RAM, así como el número de ingresos prevenibles por RAM y factores relacionados a los ingresos por RAM: número de medicamentos > 5.	RM multivariado: 1.57	1.09 – 2.24	0.014
<b>Sevilla et al, 2014</b>	La presencia de polifarmacia extrema (≥10 medicamentos) era un factor de riesgo para EAM. En el subgrupo de pacientes en los que se determinó que los EAM eran la principal causa de ingreso hospitalario, también se encontró asociación con polifarmacia extrema.	Polifarmacia 5 - 9 EAM RR univariado: 1.82	0.51 - 6.49	<0.05
		Polifarmacia <10 EAM RR univariado: 3.77	1.98 - 7.16	
		Polifarmacia <10 EAM	1.48-6.19	

		RR multivariado: 3.02		
		Polifarmacia 5 – 9 admisiones hospitalarias univariado: RR= 1.73	0.22 - 13.73	
		Polifarmacia <10 admisiones hospitalarias RR univariado: 3.78	1.33-10.80	
		Polifarmacia <10 admisiones hospitalarias RR multivariado: 3.36	1.07-10.59	
<b>Park et al, 2016</b>	La polifarmacia (>5 medicamentos) está asociada con aumentos modestos en la hospitalización prolongada.	Toxicidad RR: 1.55	0.61 - 3.94	0.269
		Hospitalización prolongada RR: 1.70	0.66 - 4.36	
<b>Poudel et al, 2016</b>	Dentro de cada categoría de polifarmacia, la incidencia de resultados adversos aumentó con el aumento de la fragilidad, y los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad. Los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia. Los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un resultado adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles	Al menos un resultado adverso Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 0.83	0.61 - 1.14	0.250
		Al menos un resultado adverso Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 0.72	0.52 - 0.99	0.046
		Caída en el hospital Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 1.30	0.67 - 2.5	0.433
		Caída en el hospital Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 1.15	0.57 - 2.31	0.687
		Delirio en el hospital	0.45 - 0.89	0.007

		Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 0.63		
		Delirio en el hospital Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 0.60	0.41 - 0.85	0.005
		Deterioro funcional intrahospitalario Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 1.22	0.70 - 2.14	0.495
		Deterioro funcional intrahospitalario Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 0.80	0.43 – 1.50	0.477
		Deterioro de la función cognitiva en el hospital Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 0.89	0.45 – 1.78	0.749
		Deterioro de la función cognitiva en el hospital Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 0.77	0.36 – 1.65	0.507
		Mortalidad intrahospitalaria Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 0.65	0.31 - 1.38	0.263
		Mortalidad intrahospitalaria	0.59 - 2.53	0.591

		Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 1.22		
--	--	--	--	--

\*RM/RR: razón de momios/riesgo relativo

#### VIII.4. Evaluación del riesgo de sesgo

Todos los artículos seleccionados fueron analizados para conocer el riesgo de sesgo, 3 artículos contaban con un diseño de casos y controles mientras que los 6 restantes de cohortes, en cuanto a casos y controles 2 de ellos contaban con riesgo de sesgo moderado y uno con riesgo de sesgo alto. Por otro lado, los estudios de cohortes, 4 tenían un riesgo de sesgo moderado y 2 riesgo de sesgo alto.

La calidad regular de los artículos se debió a que la comprobación de la exposición era un autoinforme escrito o algún registro médico únicamente, es decir, no se trataba de un registro seguro o una entrevista estructurada.

La calidad baja de los artículos se debió a que la definición de caso se hizo a través de autoinformes, en algunos casos no había una descripción de la fuente de los controles y la comprobación de la exposición era un autoinforme escrito o algún registro médico únicamente (Tabla VIII.4).

### CASOS Y CONTROLES

**Tabla VIII.4 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática.**

ESTUDIO	SELECCIÓN			COMPARABILIDAD		EXPOSICIÓN			PUNTUACIÓN DE CALIDAD TOTAL
	DEFINICIÓN DE CASO	REPRESENTABILIDAD DEL CASO	SELECCIÓN DE CONTROLES	DEFINICIÓN DE CONTROLES	COMPARABILIDAD DE CASOS Y CONTROLES	DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN	MISMO MÉTODO DE VERIFICACIÓN PARA CASOS Y CONTROLES	TASA DE NO RESPUESTA	
<b>Schiek et al</b>	1	1	0	1	1	0	1	0	5
<b>Cabré et al</b>	1	1	0	1	1	1	1	1	7
<b>Chen et al</b>	0	1	0	0	1	0	1	1	4

## COHORTES

ESTUDIO	SELECCIÓN			COMPARABILIDAD		EXPOSICIÓN			PUNTAJÓN DE CALIDAD TOTAL
	REPRESENTABILIDAD DE LA COHORTE EXPUESTA	SELECCIÓN DE LA COHORTE NO EXPUESTA	CONTROL DE LA EXPOSICIÓN	DEMOSTRACIÓN DE QUE EL RESULTADO DE INTERÉS NO ESTABA PRESENTE AL INICIO DEL ESTUDIO	COMPARABILIDAD	RESULTADO	RASTREO	CALIDAD DEL SEGUIMIENTO DE COHORTES	
<b>Kojima et al</b>	0	1	1	0	1	1	1	0	5
<b>Kanagaratnam et al</b>	1	0	0	1	1	0	1	0	4
<b>Sevilla et al</b>	1	1	0	1	1	0	1	0	5
<b>Park et al</b>	1	1	0	1	1	0	1	1	6
<b>Poudel et al</b>	1	1	0	1	1	0	1	0	5

### VII.5. Análisis cualitativo (revisión sistemática)

A efecto de realizar un mejor análisis de los artículos seleccionados, éstos fueron agrupados según los resultados que obtuvieron, donde fueron encontrados diversos factores de riesgo para producir morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos, además se consideró la precisión de a estimación del riesgo (a través de intervalos de confianza al 95%) y la fuerza de asociación.

Es importante mencionar que posterior a este análisis del riesgo de sesgo se identificó que dos de los artículos seleccionados para su análisis tenían un alto riesgo (*Chen et al* y *Kanagaratnam et al*), por lo que no se consideraron viables para ser incluidos en el análisis cualitativo en comento, lo anterior debido a que pueden interferir en la calidad de la información y de los resultados obtenidos, además, habría un sesgo en los datos.

### Polifarmacia y la aparición de reacciones adversas a los medicamentos

Se tiene reporte de múltiples estudios que encontraron que la polifarmacia se asocia con la aparición de RAM, por ejemplo, en el artículo *Kojima et al, 2019*, en el análisis multivariado se encontró que los pacientes geriátricos con 7 o más medicamentos tienen el 11 % de probabilidad de presentar reacciones adversas, mientras que en el análisis multivariado tienen el 10% en comparación con los pacientes geriátricos que no se encuentran en tratamiento farmacológico con polifarmacia.

Por otro lado, para en el artículo *Kojima et al, 2019*, el objetivo es más específico, es decir, se estableció investigar las características de las RAM y sus factores de riesgo entre pacientes muy ancianos en 5 salas geriátricas en Japón.

Asimismo, en el análisis de riesgo de sesgo *Kojima et al, 2019* presenta una calidad moderada.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y la aparición de reacciones adversas a medicamentos.**

Referencia	OUTCOME	RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Kojima et al, 2019</b>	Las reacciones adversas a los medicamentos se asociaron significativamente con el número de medicamentos o la polifarmacia (siete o más medicamentos) parecían ser un riesgo en pacientes hospitalizados muy ancianos.	RR multivariado: 1.11	1.07 –1.16	<0.05	Cada médico geriatra responsable hizo un diagnóstico cuidadoso de si tenían RAM o no durante la hospitalización. Se definieron casos de RAM como aquellos que presentaban algún tipo de evento adverso, que es una lesión resultante del uso de un fármaco definido en un artículo anterior.
		RR univariado: 1.10	1.06 –1.14		

### Polifarmacia y riesgo de reacciones adversas que aumentan el riesgo de caídas

En este artículo se encontró que los pacientes que presentan polifarmacia tienen el 7.7% de presentar reacciones adversas que aumentan el riesgo de caídas, no obstante, tal dato no es estadísticamente significativo y por lo tanto no se puede demostrar un riesgo, el riesgo de sesgo es moderado.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y riesgo de reacciones adversas que aumentan el riesgo de caídas.**

Referencia	OUTCOME	RM	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Schiek et al, 2018</b>	La polimedición contribuye a un riesgo adicional de reacciones adversas que aumentan el riesgo de caídas (FRIAR).	RM univariado: 1.077	0.998 – 1.162	0.057	Cada persona que se cayó se emparejó con una persona que no se cayó (grupo de control) del mismo hospital y período de acuerdo con los siguientes criterios: género, edad y departamento médico. El término FRIAR resume una reacción adversa que puede aumentar el riesgo de caídas.

### Polifarmacia e ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos

En este artículo se encontró que los pacientes que presentan polifarmacia (uso de más de 5 medicamentos) tienen el 57% de presentar ingresos por reacciones adversas a los medicamentos, el riesgo de sesgo es moderado.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia e ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos.**

Referencia	OUTCOME	RM	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Cabré et al, 2017</b>	Prevalencia de los ingresos por RAM, número de ingresos evitables por RAM y factores asociados a los ingresos por RAM: número de fármacos >5.	RM multivariado: 1.57	1.09 – 2.24	0.014	A fin de decidir si un ingreso debería clasificarse como RAM, 3 investigadores evaluaron los motivos y las circunstancias del ingreso haciendo uso de los criterios de probabilidad del World Health Organization Uppsala Monitoring Centre.

## Polifarmacia y presencia de eventos adversos a los medicamentos

El artículo *Sevilla et al, 2014* encontró que los pacientes con polifarmacia de 5 a 9 medicamentos tienen un 82% de presentar eventos adversos a los medicamentos, mientras que los pacientes con más de 10 medicamentos tienen 2.77 veces más de presentar eventos adversos (univariado) y 2.02 veces de presentar eventos adversos (multivariado), tales diferencias indican que, al incrementar el número de medicamentos, incrementa la presencia de eventos adversos.

Los resultados proporcionados por el artículo *Poudel et al, 2016* indican que la presencia de al menos un evento adverso (delirio) asociado a la polifarmacia en pacientes frágiles (de 5 a 9 medicamentos) no es clínicamente significativa, además el IC 95% incluye al 1, por lo que no se puede demostrar riesgo clínico, es decir, la polifarmacia no se asoció a la presencia de delirio; en cuanto al uso de 10 o más medicamentos en pacientes frágiles se encontró que tampoco hay un riesgo, es decir no hay un efecto nocivo ni una asociación entre la polifarmacia y algún evento adverso.

Los datos anteriores se deben a que los resultados de *Sevilla et al, 2014* se basaron en evaluar la prevalencia de EAM en el momento del ingreso hospitalario, la causalidad, gravedad y evitabilidad de los EAM, y las características clínicas y farmacológicas asociadas a los EAM, mientras que los resultados de *Poudel et al, 2016* se basaron en explorar la relación entre la polifarmacia y los resultados adversos entre los pacientes mayores hospitalizados estratificados según su estado de fragilidad, por lo que las características de fragilidad de los pacientes de este último artículo influyen en los resultados.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y presencia de eventos adversos a los medicamentos.**

Referencia	OUTCOME	RM/RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Sevilla et al, 2014</b>	La presencia de polifarmacia extrema ( $\geq 10$ medicamentos) era un factor de riesgo para EAM. En el subgrupo de pacientes en los que se determinó que los EAM eran la principal causa de ingreso hospitalario, también se encontró asociación con polifarmacia extrema.	Polifarmacia 5 - 9 EAM RR univariado: 1.82	0.51 - 6.49	<0.05	La presencia de EAM se determinó al momento del ingreso de cada paciente mediante la realización de una revisión de registros médicos utilizando un sistema de alerta (sistema de herramientas de disparo), así como la discusión de cada caso formado por un farmacéutico y 2 médicos. Para cada EAM el algoritmo de Naranjo se utilizó para determinar la causalidad. Si se sospechaba un EAM por uso subterapéutico u omisión de tratamiento, se utilizaba el algoritmo de Hallas.
		Polifarmacia <10 EAM RR univariado: 3.77	1.98 - 7.16		
		Polifarmacia <10 EAM RR multivariado: 3.02	1.48 - 6.19		

<b>Poudel et al, 2016</b>	Dentro de cada categoría de polifarmacia, la incidencia de resultados adversos aumentó con el aumento de la fragilidad, y los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad. Los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia. Los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un resultado adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles	Al menos un resultado adverso Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 0.83	0.61 - 1.14	0.250	Para la compilación de datos se hizo uso de la herramienta de evaluación denominada interRAI Acute Care (AC). Los datos fueron recopilados prospectivamente por enfermeras de investigación utilizando fuentes de información disponibles: entrevistas al paciente y al personal médico, visitas diarias a la sala para revisar los registros médicos y verificación de los formularios o sistemas para el registro de eventos adversos.
		Al menos un resultado adverso Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 0.72	0.52 - 0.99	0.046	

### Polifarmacia y toxicidad

En este artículo se encontró que los pacientes que presentan polifarmacia (más de 5 medicamentos) tienen el 55% de presentar toxicidad, no obstante, tal dato no es estadísticamente significativo y por lo tanto no se puede demostrar un riesgo.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y toxicidad.**

Referencia	OUTCOME	RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Park et al, 2016</b>	La polifarmacia (>5 medicamentos) está asociada con aumentos modestos en la hospitalización prolongada.	Toxicidad RR: 1.55	0.61 - 3.94	0.269	Se evaluó el uso de polifarmacia y medicación potencialmente inapropiada en pacientes oncológicos de edad avanzada haciendo uso de los criterios de Beers de 2012.

### Polifarmacia y hospitalización prolongada

En este artículo se encontró que los pacientes que presentan polifarmacia tienen el 70% de presentar incrementos en la hospitalización prolongada, no obstante, tal dato no es estadísticamente significativo y por lo tanto no se puede demostrar un riesgo.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y hospitalización prolongada.**

Referencia	OUTCOME	RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Park et al, 2016</b>	La polifarmacia (>5 medicamentos) está asociada con aumentos modestos en la hospitalización prolongada.	Hospitalización prolongada RR: 1.70	0.66 - 4.36	0.269	Se evaluó el uso de polifarmacia y medicación potencialmente inapropiada en pacientes oncológicos de edad avanzada haciendo uso de los criterios de Beers de 2012.

### Polifarmacia y caídas en el hospital

En este artículo se encontró que los pacientes con polifarmacia de 5 a 9 medicamentos tienen el 30% de presentar caídas en el hospital, mientras que la polifarmacia de 10 o más medicamentos tienen el 15% de presentar caídas en el hospital, tal dato no es estadísticamente significativo y por lo tanto no se puede demostrar un riesgo.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y caídas en el hospital.**

Referencia	OUTCOME	RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Poudel et al, 2016</b>	Dentro de cada categoría de polifarmacia, la incidencia de resultados adversos aumentó con el aumento de la fragilidad, y	Caída en el hospital Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 1.30	0.67 - 2.51	0.433	Para la recopilación de datos se utilizó la herramienta de evaluación interRAI Acute Care. Los datos fueron recopilados prospectivamente por enfermeras de

	<p>los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad.</p> <p>Los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia.</p> <p>Los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un resultado adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles</p>	<p>Caída en el hospital Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 1.15</p>	0.57 - 2.31	0.687	<p>investigación utilizando fuentes de información disponibles como: entrevistas al paciente y al personal médico, visitas diarias a la sala para revisar los registros médicos y verificación de los formularios o sistemas para el registro de eventos adversos.</p>
--	--	---	-------------	-------	--

### Polifarmacia y delirio en el hospital

En este artículo se encontró que los pacientes que presentan polifarmacia, uso de 5 a 9 medicamentos y 10 o más medicamentos, no hay un efecto nocivo relacionado con la presencia de delirio en el hospital.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y delirio en el hospital.**

Referencia	OUTCOME	RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Poudel et al, 2016</b>	Dentro de cada categoría de polifarmacia, la incidencia de resultados adversos aumentó con el aumento de la fragilidad, y	Delirio en el hospital Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 0.63	0.45 - 0.89	0.007	Para la recopilación de datos se utilizó la herramienta de evaluación interRAI Acute Care. Los datos fueron recopilados prospectivamente por enfermeras de

	<p>los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad.</p> <p>Los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia.</p> <p>Los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un resultado adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles</p>	<p>Delirio en el hospital Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 0.60</p>	<p>0.41 - 0.85</p>	<p>0.005</p>	<p>investigación utilizando fuentes de información disponibles como: entrevistas al paciente y al personal médico, visitas diarias a la sala para revisar los registros médicos y verificación de los formularios o sistemas para el registro de eventos adversos.</p>
--	--	---	--------------------	--------------	--

## Polifarmacia y deterioro funcional intrahospitalario

En este artículo se encontró que los pacientes con polifarmacia de 5 a 9 medicamentos tienen el 22% de presentar deterioro funcional intrahospitalario, mientras que en la polifarmacia de 10 o más medicamentos, no hay un efecto nocivo relacionado con la presencia de deterioro funcional intrahospitalario.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y deterioro funcional intrahospitalario.**

Referencia	OUTCOME	RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Poudel et al, 2016</b>	Dentro de cada categoría de polifarmacia, la incidencia de resultados adversos aumentó con el aumento de la fragilidad, y los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad. Los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia. Los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un resultado adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles	Deterioro funcional intrahospitalario Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 1.22	0.70 - 2.14	0.495	Para la recopilación de datos se utilizó la herramienta de evaluación interRAI Acute Care (AC). Los datos fueron recopilados prospectivamente por enfermeras de investigación utilizando fuentes de información disponibles: entrevistas al paciente y al personal médico, visitas diarias a la sala para revisar los registros médicos y verificación de los formularios o sistemas para el registro de eventos adversos.
		Deterioro funcional intrahospitalario Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 0.80	0.43 – 1.50	0.477	

## Polifarmacia y deterioro de la función cognitiva en el hospital

En este artículo se encontró que los pacientes que presentan polifarmacia, uso de 5 a 9 medicamentos y 10 o más medicamentos, no hay un efecto nocivo relacionado con la presencia de deterioro de la función cognitiva en el hospital.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y deterioro de la función cognitiva en el hospital.**

Referencia	OUTCOME	RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Poudel et al, 2016</b>	Dentro de cada categoría de polifarmacia, la incidencia de resultados adversos aumentó con el aumento de la fragilidad, y los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad. Los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia. Los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un resultado adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles.	Deterioro de la función cognitiva en el hospital Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 0.89	0.45 – 1.78	0.749	Para la recopilación de datos se utilizó la herramienta de evaluación interRAI Acute Care (AC). Los datos fueron recopilados prospectivamente por enfermeras de investigación utilizando fuentes de información disponibles: entrevistas al paciente y al personal médico, visitas diarias a la sala para revisar los registros médicos y verificación de los formularios o sistemas para el registro de eventos adversos.
		Deterioro de la función cognitiva en el hospital Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 0.77	0.36 – 1.65	0.507	

### Polifarmacia y mortalidad intrahospitalaria

En este artículo se encontró que los pacientes que presentan polifarmacia, uso de 5 a 9 medicamentos, no hay un efecto nocivo relacionado con la presencia de mortalidad intrahospitalaria.

Mientras que, para el uso de 10 o más medicamentos, tienen el 22% de presentar mortalidad intrahospitalaria, no obstante, tal dato no es estadísticamente significativo y por lo tanto no se puede demostrar un riesgo.

**Tabla VII.5. Análisis cualitativo de polifarmacia y mortalidad intrahospitalaria.**

Referencia	OUTCOME	RR	IC	p	HERRAMIENTA/MEDICIÓN
<b>Poudel et</b>	Dentro de cada categoría de polifarmacia, la incidencia de resultados adversos	Mortalidad intrahospitalaria	0.31 – 1.38	0.263	Para la recopilación de datos se utilizó la herramienta de evaluación interRAI Acute Care.

<b>al, 2016</b>	<p>aumentó con el aumento de la fragilidad, y los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad. Los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia.</p> <p>Los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un resultado adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles</p>	<p>Polifarmacia 5-9 medicamentos RR: 0.65</p>	0.59 – 2.53	0.591	<p>Los datos fueron recopilados prospectivamente por enfermeras de investigación utilizando fuentes de información disponibles como: entrevistas al paciente y al personal médico, visitas diarias a la sala para revisar los registros médicos y verificación de los formularios o sistemas para el registro de eventos adversos.</p>
		<p>Mortalidad intrahospitalaria Polifarmacia 10 o más medicamentos RR: 1.22</p>			

### Análisis CASPe de los estudios incluidos para el análisis cualitativo

Los 9 artículos incluidos para el análisis cualitativo, posterior a la evaluación de riesgo de sesgo, fueron analizados mediante el programa de habilidades en lectura crítica (CASPe), al hacer uso de esta herramienta, todas las preguntas fueron respondidas de acuerdo al tipo de estudio de cada uno de los artículos, encontrando que los artículos en comento cuentan la estructura que permite llevar a cabo una lectura crítica e interpretación de la evidencia clínica que es encontrada por estos artículos, no obstante, en los artículos no se mencionan los factores de confusión a valorar.

**Tabla VIII.6. Análisis CASPe de los estudios incluidos para el análisis cualitativo.**

CASOS Y CONTROLES												
Artículo	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	¿Los casos se reclutaron/ incluyeron de una forma aceptable?	¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	A. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?	B. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	¿Te crees los resultados?	¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?
Schiek et al	SI	SI	SI	SI	NO	No se mencionan	NO	La polimedicación contribuye a un riesgo adicional de reacciones adversas que	Proporcionan valores estadísticos (OR, IC, p)	SI	SI	NO SÉ

								aumentan el riesgo de caídas (FRIAR).				
Cabré et al	SI	SI	SI	SI	SI	No se mencionan	NO	Prevalencia de los ingresos por RAM, número de ingresos evitables por RAM y factores asociados a los ingresos por RAM: número de fármacos >5.	Proporcionan valores estadísticos (OR, IC, p)	SI	SI	NO SÉ
<b>COHORTES</b>												
	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	¿La cohorte se reclutó de la manera más EAM cuada?	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	¿El seguimiento de los sujetos fue lo	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	¿Cuál es la precisión de los resultados?	¿Te parecen creíbles los resultados?	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	
Kojima et al	SI	SI	SI	SI	SI	Las reacciones adversas a los medicamentos se asociaron significativamente con el número de medicamentos o la polifarmacia (siete o más medicamentos) parecían ser un riesgo en pacientes hospitalizados muy ancianos.	Proporcionan valores estadísticos (OR, IC, p)	SI	SI	SI	SI	
Sevilla et al	SI	SI	SI	NO	SI	La presencia de polifarmacia extrema ( $\geq 10$ medicamentos) era un factor de riesgo para EAM. En el subgrupo de pacientes en los que se determinó que los EAM eran la principal de ingreso hospitalario, también se encontró con polifarmacia extrema.	Proporcionan valores estadísticos (OR, IC, p)	SI	NO SÉ	SI	SI	
Park et al	SI	SI	NO	NO	SI	La polifarmacia (>5 medicamentos) está asociada con aumentos modestos en la hospitalización prolongada.	Proporcionan valores estadísticos (OR, IC, p)	SI	NO SÉ	SI	SI	
Poude	SI	SI	SI	NO	SI	Dentro de cada categoría de	Proporcionan valores	SI	NO	SI	SI	

I et al					<p>polifarmacia, la incidencia de resultados adversos aumentó con el aumento de la fragilidad, y los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad. Los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia. Los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un resultado adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles.</p>	estadísticos (OR, IC, p)		SÉ		
---------	--	--	--	--	---	--------------------------	--	----	--	--

## VIII. Discusión

Los avances y la seguridad en los tratamientos farmacológicos son los responsables del aumento de la esperanza de vida y de la población geriátrica y con ello de la presencia o el avance de múltiples condiciones crónicas, condición que permite que se presente la polifarmacia que se ha convertido en un fenómeno común en la población anciana y en muchos casos un riesgo por la presencia de medicaciones inapropiadas, es decir, una situación en la que los riesgos de usar un medicamento superan los beneficios, lo que conduce a un mayor riesgo de un evento adverso asociado a los medicamentos (EAM).

Los EAM se definen como cualquier lesión, leve o grave, causada por el uso terapéutico (incluido el no uso) de un medicamento, se clasifican como prevenibles, cuando son causados por un error de medicación, o como no prevenibles como el caso de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que ocurren a pesar del uso adecuado de los medicamentos, es decir, hay lesión involucrada pero no hay error, según *Chen, et al.*, menciona que el evento adverso por medicamentos (EAM) es una complicación importante y común de la atención médica. Utilizando la definición de *Nebeker et al.*, “un evento adverso de medicamentos es una lesión resultante del uso de un medicamento”.

El término EAM incluye el daño causado por el fármaco, como las reacciones adversas al fármaco (RAM) y sobredosis, así como las consecuencias del uso del fármaco, como la necesidad de reducir la dosis y suspender el tratamiento farmacológico, por lo que los EAM causan una morbilidad significativa y elevan el costo de la atención al aumentar la utilización de la atención médica<sup>43</sup>.

*Chen, et al.*, menciona que las posibles explicaciones para la presencia de EAM incluyen interacciones farmacológicas que resultan de la polifarmacia, ya que un mayor número de prescripciones aumenta la posibilidad de recetar un medicamento potencialmente inapropiado.

Según el tipo, la metodología y la población de estudio, se estima que los EAM son una razón parcial o principal que explica la hospitalización en aproximadamente el 5 al 20 % de todos los casos. Los EAM no son solo un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad de los pacientes; también aumentan la carga económica de la atención de la salud, sobre todo si tenemos en cuenta que la mayoría de los EAM son prevenibles<sup>43</sup>.

De acuerdo con los artículos seleccionados para esta revisión sistemática se ha

encontrado similitud entre la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos y los pacientes geriátricos, por ejemplo, *Kojima T. et al*<sup>50</sup>, reafirma lo anterior y menciona que, especialmente la polifarmacia ha sido reportada como una fuente de riesgo de eventos adversos, además, menciona que la polifarmacia en pacientes geriátricos se debe a la existencia de comorbilidades, como enfermedades crónicas.

Por lo tanto, los medicamentos tienen potencial para el beneficio de los pacientes, pero también para el daño, por lo que, en comparación con pacientes jóvenes, los geriátricos tienen más probabilidades de sufrir daño dadas sus características fisiológicas o fisiopatológicas, de acuerdo con lo anterior, los médicos pueden tener dificultades para hacer concesiones cuando surge una nueva enfermedad en pacientes con polifarmacia y necesitan considerar recetar otro medicamento.

En cuanto al daño potencial que pueden ocasionar los medicamentos, *Schiek et al*<sup>51</sup>, menciona en su artículo que ciertas reacciones adversas son la razón por la cual los medicamentos aumentan el riesgo de caídas: la sedación, los mareos o los efectos anticolinérgicos son tales reacciones adversas, lo que, puede llegar a ser muy grave en pacientes geriátricos. Esto debería alertar a los médicos sobre la variedad y complejidad de las características de los medicamentos y las condiciones clínicas de los pacientes. Por ejemplo, las caídas son multifactoriales, es decir, un paciente que toma muchos medicamentos tiene un mayor riesgo de reacciones adversas, no solo por el mayor número de medicamentos sino también por interacciones medicamentosas impredecibles.

*Cabré, et al.*<sup>52</sup>, menciona que existe una preocupación creciente de que la prescripción de múltiples medicamentos para personas mayores pueda causar un daño significativo, tomar varios de estos medicamentos al mismo tiempo pueden provocar la presencia de interacciones farmacológicas como el caso del uso de la benzodiacepinas junto con inhibidores enzimáticos aumentando el riesgo de sedación por ejemplo, sumándole los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos con la edad cronológica, tal como lo menciona *Schiek et al.*<sup>51</sup>.

Por otro lado, *Kojima T. et al.*, identificó una serie de factores de riesgo de RAM identificados, como polifarmacia, sexo, antecedentes de RAM y la presencia de comorbilidades (como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática), con relación a la polifarmacia también *Cabré, et al.*, encontró que alrededor del 50% de los ingresos por RAM se consideran evitables y el principal factor asociado a la hospitalización por RAM es la polifarmacia.

*Cabré, et al.*, definió la polifarmacia como como la prescripción concomitante de 5 o más medicamentos al mismo paciente y las RAM se definieron como el efecto pernicioso no intencionado o indeseado de un fármaco, producido a niveles de dosificación normal para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento.

*Sevilla, et al.*, consideró las siguientes definiciones: sin polifarmacia cuando se utilizaron 0-4 medicamentos; polifarmacia moderada cuando se utilizaron 5-9 medicamentos; polifarmacia extrema cuando se utilizaron  $\geq 10$  medicamentos y, en su población de estudio la media fue de 9.46 medicamentos/paciente.

*Park et al.*, definió el concepto en comento como  $\geq 5$  medicamentos, incluidos medicamentos con receta, sin receta y a base de hierbas. El número medio de medicamentos fue de  $6,6 \pm 1,5$  (rango 5-10) en el grupo de polifarmacia.

*Poudel, et al.*, define la polifarmacia como el uso de 5 o más medicamentos por día, la cual se asocia con caídas, deterioro funcional y mortalidad. La polifarmacia fue clasificada en 3 grupos en función del número de medicamentos habituales prescritos. La hiperpolifarmacia se definió como la prescripción concurrente de 10 o más medicamentos por día; la polifarmacia se definió como la prescripción de 5 a 9 medicamentos, y la no polifarmacia representó a los pacientes a los que se les prescribieron 4 o menos medicamentos concomitantemente, encontrando que, se observó polifarmacia en casi la mitad de la población del estudio (48.2%) e hiperpolifarmacia (en 35.0%) de los pacientes.

Como puede observarse, la mayoría de los artículos definió un número de medicamentos para considerar que se trata de polifarmacia, por lo que, para el presente estudio se definió como polifarmacia al uso de más de 5 medicamentos, lo anterior, a efecto de homogenizar el término, sin embargo, cabe mencionar que lo que sí, es homogéneo es la significancia del daño que causa la polifarmacia, así como el gasto que provoca su presencia en los nosocomios.

*Poudel et al*, cita que el gasto global en medicamentos recetados está creciendo y se tenía una estimación de alrededor de 1 billón de dólares para 2017, específicamente en Australia, los medicamentos representan más del 14 % de los 140,200 millones de dólares anuales en gastos de atención de la salud y que las personas mayores son las principales receptoras de medicamentos.

Los gastos hospitalarios por ingreso al servicio de urgencias con presencia de polifarmacia es común, *Kojima T. et al.*, en su población de estudio los pacientes eran de edad muy avanzada y con una estancia hospitalaria prolongada, el número

de medicamentos prescritos por paciente fue de 6.8 – 8.0, encontró que los pacientes de los cuales se sospechaba de RAM tuvieron una mayor tasa de ingreso en urgencias y estaban tomando más medicamentos en comparación con aquellos de los que no se sospechaba de RAM y que la presencia de RAM se asoció significativamente con el número de medicamentos y además se encontró que, el número de corte óptimo de medicamentos para predecir una RAM es mayor o igual a 7 en pacientes hospitalizados de mayor edad ingresados en salas geriátricas.

Además, *Tomita et al.*, citó que en un estudio anterior que analizó las RAM en personas mayores con ingresos de emergencia, se encontró que la Warfarina, la insulina, los agentes hipoglucemiantes orales y los agentes antiplaquetarios orales son responsables del 67 % de todas las hospitalizaciones inducidas por fármacos, lo que indica que el sangrado no intencional y la hipoglucemia son las principales causas de RAM en pacientes mayores, además, estudios recientes han demostrado que los medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) están asociados con eventos adversos asociados a los medicamentos en pacientes mayores, esto fue consistente con el estudio de *Kojima T. et al.*, en el que hubo muchas RAM causadas por AINE, benzodiazepinas o antipsicóticos.

La prescripciones que no son potencialmente inapropiadas (MPI) como los diuréticos, los medicamentos antihipertensivos, los antibióticos o los anticoagulantes/antiplaquetarios, también causan muchas RAM. Estos medicamentos son esenciales para el tratamiento de afecciones crónicas o enfermedades infecciosas, y los médicos pueden prescribirlos con más frecuencia que los MPI, lo que podría ser la razón principal de que haya muchas RAM causadas no por MPI.

Es decir, el uso de medicamentos de alto riesgo en la población geriátrica causa la mayoría de los ingresos a urgencias, lo cual es respaldado por lo reportado en la literatura, donde se dice que el uso de antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales, AINE y una combinación de estos medicamentos, fármacos antidiabéticos, medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central<sup>20</sup> están relacionados con una mayor tasa de errores de medicación o asociados a ingresos hospitalarios.

*Schiek et al.*, encontró una correlación moderada consistente y esperada entre las reacciones adversas que aumentan el riesgo de caídas (FRIAR) con el número de fármacos, es decir, los medicamentos contribuyen sustancialmente al riesgo de caídas. Casi la mitad de los medicamentos en el análisis de *Schiek et al.*, por ejemplo, se asociaron con sedación frecuente o muy frecuente.

El fármaco más comúnmente implicado en los ingresos por RAM (responsables del 65% de los ingresos) fue la digoxina, seguida de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), benzodiazepinas y diuréticos, y, por último, antibióticos, opioides y antipsicóticos. Por otro lado, los motivos más frecuentes de hospitalización por RAM fueron la intoxicación digitálica, delirio y cambios en el estado mental relacionados con la ingesta de opioides y psicotrópicos, la insuficiencia renal aguda asociada a diuréticos o AINE, y las caídas debidas a la ingesta de benzodiazepinas.

En este caso, adicional a lo encontrado por *Kojima T. et al.*, *Cabré, et al.* menciona a los medicamentos de alto riesgo, ampliando así, el grupo de medicamentos que pueden causar daño a los pacientes geriátricos.

Por otro lado, *Sevilla, et al.*, encontró 5 grupos de medicamentos que componían al 73.64% de los EAM, los cuales son: antitrombóticos, esteroides, diuréticos, analgésicos y antiinflamatorios, información que es muy similar a lo encontrado por *Cabré, et al.*

Los principales EAM encontrados fueron anticoagulación excesiva (17.11 %), hiperglucemia secundaria al uso de corticoides (17.11 %), alteraciones metabólicas/electrolíticas por el uso de diuréticos y suplementos (14.47 %), insuficiencia renal aguda por AINE (9.21 %) y estreñimiento relacionado con opioides (9.21 %), por lo que se pone en evidencia que un factor a considerar dentro de la polifarmacia es la presencia de este tipo de fármacos dentro de la farmacoterapia.

Tomar varios medicamentos contribuye al riesgo de tener una RAM. El número y la gravedad de las RAM aumentan desproporcionadamente a medida que aumenta el número de medicamentos que se toman, de acuerdo con lo anterior, *Sevilla, et al.*, encontró que, son respecto a la gravedad, 53 EAM (69.74 %) en 44 pacientes diferentes fueron categoría E (daño temporal y requiere intervención), 19 (25.00 %) fueron categoría F (daño temporal que requiere hospitalización inicial o prolongada), 2 (2.63 %) fueron categoría G (daño permanente), y 2 (2.63 %) fueron categoría H (daño que compromete la vida del paciente y requiere intervención para sostenerlo). No se identificaron ADE de categoría I (contribuye a la muerte del paciente). Los 23 EAM identificados como categoría F, G o H (30.26 % del total) afectaron a 20 pacientes diferentes, lo que significa que la hospitalización del 8.51 % de los pacientes incluidos en este estudio estuvo directamente relacionada con un EAM.

Contrario a lo que mencionan otros estudios, el análisis de regresión logística estableció que la presencia de polifarmacia extrema ( $\geq 10$  medicamentos) era un factor de riesgo para EAM, pero no lo era la presencia de polifarmacia moderada

(5-9 medicamentos). En el subgrupo de pacientes en los que se determinó que los EAM eran la principal causa de ingreso hospitalario, también se encontró asociación con polifarmacia extrema. El análisis de regresión multivariado señaló que la polifarmacia extrema fue un factor de riesgo tanto para EAM como para la ocurrencia de EAM relacionados con el ingreso hospitalario.

*Park et al.*, encontró que la categoría de medicamentos más común fue la de los medicamentos cardiovasculares (50.7 %) (p. ej., agonistas/antagonistas alfa-adrenérgicos, antiarrítmicos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio, digoxina, antagonistas de la renina-angiotensina aldosterona, vasodilatadores), seguidos de los gastrointestinales (22.3 %), endocrinológicos (18.3 %) y antiagregantes plaquetarios (16.6 %). Como puede observarse, los autores *Cabré, et al.* y *Sevilla, et al.* mencionan los mismos grupos de medicamentos que *Park et al.*

De aquellos pacientes con comorbilidades, *Park et al.* encontró que la polifarmacia se observó con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad arterial coronaria (6 de 6 pacientes; 100 %), epilepsia (1 de 1 pacientes; 100 %) o antecedentes de accidente cerebrovascular (9 de 11 pacientes; 81.8 %). La polifarmacia se asoció significativamente con la edad y el número de comorbilidades, características que son propias de los pacientes geriátricos.

Por otro lado, aunque el uso de polifarmacia se observó comúnmente no se asoció significativamente con la toxicidad relacionada con el tratamiento oncológico, pero se asociaron modestamente con un aumento de la hospitalización prolongada y evento de salud no oncológico.

Dentro de su análisis encontraron que el uso de benzodiazepinas y bloqueadores de los canales de calcio se asocia significativamente con una hospitalización prolongada en pacientes geriátricos con una enfermedad oncológica, la cual fue un tipo de población muy específica en comparación con los demás estudios.

De acuerdo con *Poudel, et al.*, los pacientes con deterioro cognitivo grave tenían significativamente más probabilidades de estar en el grupo sin polifarmacia en comparación con los grupos de polifarmacia e hiperpolifarmacia combinados.

En total, 591 (42.5 %) pacientes experimentaron al menos 1 evento adverso. El análisis univariado no mostró asociación entre las categorías de polifarmacia y los resultados adversos estudiados, excepto que los que tomaban 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de tener delirio en comparación con el grupo sin polifarmacia.

Dentro de las categorías de polifarmacia, los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un evento adverso.

En esta cohorte de pacientes geriátricos hospitalizados, no se encontró una asociación significativa entre la polifarmacia y una variedad de resultados adversos clínicamente relevantes. Dentro de cada categoría de polifarmacia, la incidencia de eventos adversos aumentó con el incremento de la fragilidad en los pacientes, y los pacientes más robustos que tomaron 10 o más medicamentos tuvieron la incidencia más baja en comparación con otras categorías de polifarmacia/fragilidad. Aquí, la única asociación significativa entre la polifarmacia y un resultado adverso fue inesperada: los pacientes a los que se les prescribieron 5 o más medicamentos tenían menos probabilidades de experimentar delirio en comparación con el grupo que no contaba con polifarmacia.

No se encontró que la polifarmacia fuera un factor de riesgo de lesiones relacionadas con caídas, contrario a lo reportado por otros autores, lo cual puede deberse a las características de los pacientes de esta población. La asociación se observó sólo cuando un medicamento que aumentaba el riesgo de caídas perjudiciales, como los fármacos antiarrítmicos o antiparkinsonianos, que formaban parte del régimen terapéutico del paciente.

Dentro de las categorías de polifarmacia, los pacientes más frágiles tenían más probabilidades de tener un evento adverso, lo que respalda un vínculo entre la polifarmacia y los eventos adversos en pacientes mayores hospitalizados que son frágiles. Aunque la polifarmacia es un indicador valioso para la revisión de medicamentos, puede que no sea un marcador independiente de la calidad del uso de los medicamentos.

Finalmente, *Chen, et al.*, encontró que los casos de EAM tenían una probabilidad significativamente mayor al tomar más medicamentos, no obstante, la mayoría de los EAM se asociaron con un solo fármaco. El resto se asoció a fármacos de más de una categoría terapéutica. En general, las categorías más comunes de medicamentos asociados con EAM fueron anticoagulantes, diuréticos, agentes antihipertensivos, analgésicos y agentes antidiabéticos, lo cual coincide con lo reportado por otros autores.

Los diuréticos (14.5 %), los agentes antidiabéticos (14.5 %) y los analgésicos (12.0 %) fueron las clases implicadas más comunes. Las manifestaciones más frecuentes de EAM fueron desequilibrio electrolítico (15 eventos) asociado principalmente con diuréticos, estado mental alterado (14 eventos) asociado con agentes antidiabéticos

y heces alquitranadas (9 eventos) asociado con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticoagulantes.

Las interacciones fármaco-enfermedad o fármaco-fármaco pueden desempeñar un papel más importante en el aumento del riesgo de EAM. Por ejemplo, la mayoría de las categorías de fármacos identificadas en el estudio fueron diuréticos, fármacos antihipertensivos (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), AINE y agentes antimicrobianos, que posiblemente pueden empeorar la tasa de filtración glomerular a través de varios mecanismos, como dañar parénquima renal (p. ej., aminoglucósidos y cefalosporinas), induciendo cambios en la hemodinámica renal (p. ej., AINE e IECA) o provocando deshidratación con insuficiencia prerrenal (diuréticos). Este estudio sugiere que los pacientes mayores que acuden al servicio de urgencias tomando más de 3 medicamentos y con una concentración de creatinina sérica elevada (superior a 1,4 mg/dl) se asocian con un mayor riesgo de EAM.

Como puede observarse, *Chen, et al.*, es el único autor que menciona los resultados negativos a la medicación derivados de interacciones fármaco-enfermedad y/o fármaco-fármaco, ya que, los artículos anteriores lo mencionan lo obstante no hay un resultado descrito.

Dentro del desarrollo de los artículos, se mencionan algunas limitaciones que fueron identificadas, las cuales están relacionadas principalmente con las características de la población, las cuales no fueron homogéneas, identificación de RAM el departamento de urgencias, por ejemplo, *Kojima T. et al.*, menciona que se asumió que algunas afecciones geriátricas de reciente aparición (por ejemplo, pérdida de apetito, mareos, inestabilidad postural o caídas) eran reacciones adversas a los medicamentos; sin embargo, estos síntomas podrían haber tenido causas alternativas, aunque los síntomas se resolvieron después de suspender los medicamentos.

Es de relevancia mencionar diferenciar entre el efecto adverso causado por los medicamentos y los causados por la enfermedad no es una tarea fácil, ya que los geriatras participantes en los estudios deben verificar los detalles de cada paciente con sospecha de RAM por ejemplo el estreñimiento, la diarrea, el cansancio, la debilidad, las erupciones cutáneas, las caídas, la ansiedad y muchos otros síntomas pueden ser causados tanto por enfermedades como por polifarmacia, lo que puede complicar la correcta identificación de morbilidad relacionada a los medicamentos.

En general, los artículos mencionan que tuvieron poca practicidad del uso del algoritmo de naranjo como herramienta de la causalidad para pacientes geriátricos hospitalizados, porque era bastante difícil que los pacientes con probable RAM tuvieran puntos más altos en la escala de Naranjo, ya que puede que el paciente no haya tomado correctamente el medicamento causal y se sospechara de una RAM, aunque existen otros tipos de logaritmos de casualidad que pudieron haberse utilizado.

Entre otras limitaciones que se observaron en los artículos seleccionados se encuentran el tipo de pacientes involucrados por el tipo de hospital, la fuente de información, por ejemplo *Cabré, et al.* menciona algo muy interesante con respecto a su población de estudio, ya que eran pacientes geriátricos muy mayores con múltiples comorbilidades, por lo que los resultados de este estudio no son directamente extrapolables a todos los pacientes ancianos hospitalizados por enfermedad aguda, es decir, su población estaba formada por pacientes graves.

Además, los pacientes mayores hospitalizados por fracturas óseas secundarias a caídas son normalmente hospitalizados, por lo que puede haberse subestimado la prevalencia de los ingresos por RAM. Por último, otra limitación hace referencia al período de tiempo del estudio al que se refieren los datos, que es de casi 10 años. Durante este período de tiempo pueden haber ocurrido cambios en la prescripción, la disponibilidad, las directrices o las recomendaciones de prescripción, la finalización de patentes y la introducción de medicamentos genéricos, etc., que podrían haber determinado los resultados del estudio.

*Sevilla, et al.*, por otro lado, menciona algo muy similar a la población de *Cabré, et al.*, su estudio se realizó en un solo hospital por lo que puede haber alguna variabilidad en los resultados obtenidos. Dicho esto, el método utilizado también muestra fortalezas potenciales, como la revisión prospectiva de registros médicos y el uso de alertas desencadenantes para la identificación de EAM.

*Park et al.*, por ejemplo, al tener una población de estudio con características muy específicas, encontró las siguientes limitaciones, primero los medicamentos se evaluaron en el momento del diagnóstico y tratamiento inicial, pero podrían haber cambiado durante o después de los tratamientos contra el cáncer. Estos cambios pueden afectar los análisis de las asociaciones entre polifarmacia, MPI y los resultados del tratamiento. En segundo lugar, el análisis no incluyó la dosis, la frecuencia o las combinaciones de medicamentos (interacciones fármaco – fármaco) que podrían afectar el curso clínico en pacientes con cáncer de edad avanzada. Tercero, el estudio incluyó varios sitios de tumores y modalidades de tratamiento. La ubicación del tumor primario puede afectar el potencial metastásico,

el curso natural y el comportamiento clínico. Además, las modalidades de tratamiento diferían en toda la población de estudio.

*Poudel, et al.*, menciona que, al investigar pacientes mayores hospitalizados es posible que los resultados no se puedan generalizar a poblaciones en diferentes entornos. Además, al ser un estudio observacional, podemos hacer inferencias sobre las asociaciones encontradas, pero serían necesarios estudios de intervención para determinar el número óptimo de medicamentos para los pacientes según su estado de fragilidad. Los cambios de medicación durante la estancia en el hospital podrían haber influido en los resultados.

Finalmente, *Chen, et al.*, encontró limitaciones en la parte estadística, por ejemplo, no se calculó el tamaño de la muestra del estudio por EAM y es posible que este estudio tenga poca potencia estadística. En segundo lugar, los pacientes con EAM podrían haber sido tratados en otros entornos (p. ej., clínicas primarias, hospitales locales u otros centros médicos terciarios) y luego transferidos al hospital para su ingreso sin evaluación en el servicio de urgencias. También es posible que algunos casos de EAM no fueran detectados o informados por los médicos involucrados en el servicio de urgencias. En tercer lugar, dado que algunos de los datos se recopilaron mediante entrevistas a pacientes, los resultados pueden verse afectados por el sesgo de recuerdo. Cuarto, dado que el estudio se basó en datos de un solo hospital, es posible que los patrones de prescripción y seguimiento de los médicos específicos de este hospital hayan influido en los resultados, estas últimas limitaciones, no fueron consideradas en los demás estudios.

Al hacer una comparación de los datos obtenidos con respecto a otras revisiones sistemáticas similares, se identificó que también muestran la evidencia que permite conocer la prevalencia y/o incidencia de la polifarmacia como factor de riesgo para la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos. Un ejemplo de lo anterior es una revisión sistemática en la que, cada uno de los estudios seleccionados identificó una asociación entre la complejidad del régimen y una mayor capacidad para administrar medicamentos según las indicaciones, es decir, menor adherencia al tratamiento, errores de autoadministración de medicamentos, problemas de administración de medicamentos por parte del cuidador, posibles eventos adversos de medicamentos posteriores al alta, mortalidad y menor conocimiento del paciente sobre su medicación, por lo que la complejidad del régimen de medicación se asocia con el incumplimiento y tasas más altas de hospitalización.<sup>46</sup>

Esta revisión en comento encontró otras causas relacionadas a eventos adversos asociados a la medicación, que no son exactamente polifarmacia, si no que hacen

referencia a la complejidad de la medicación, y las implicaciones que trae consigo, como falta de adherencia debido a múltiples medicamentos, etc.

Por otro lado, otra revisión sistemática concluyó que las mujeres mayores y aquellas con múltiples comorbilidades y medicamentos parecen tener el mayor riesgo de RAM en el entorno de cuidados intensivos, por lo que un mayor número de medicamentos se asociaron significativamente con un mayor riesgo de RAM.<sup>47</sup>

De acuerdo a lo anterior, se puede confirmar que, los pacientes geriátricos, debido a sus comorbilidades y cambios fisiológicos, tienen mayor riesgo de presentar una RAM, ya que, al estar en hospitalización, por ejemplo, en un área crítica, tienen múltiples medicamentos prescritos, lo que incrementa el riesgo de sufrir algún resultado negativo asociado a la medicación.

Por otro lado, una revisión sistemática encontró que, de 50 estudios identificados, la mayoría fueron calificados como buenos en términos de su ajuste por comorbilidad y demostraron relaciones entre la polifarmacia y una variedad de resultados, que incluyen caídas, resultados de caídas, factores de riesgo de caídas, eventos adversos por medicamentos, hospitalización, mortalidad y medidas de función y cognición.<sup>40</sup>

Esto último concuerda con lo reportado por *Schiek et al.*, quien encontró una correlación moderada consistente y esperada entre las reacciones adversas que aumentan el riesgo de caídas (FRIAR) con el número de fármacos, es decir, los medicamentos contribuyen sustancialmente al riesgo de caídas.

## **VIII.1. APARTADOS**

### **VIII.1.1 Limitaciones de la revisión**

La presente revisión sistemática cuenta con algunas limitaciones, por ejemplo, la variabilidad de resultados de los artículos seleccionados, ya que dentro de los estudios que encontraron resultados iguales, utilizaron metodologías y herramientas de análisis diferentes, lo que no permitió que se realizara un metaanálisis de los mismos.

### **VIII.1.2 Fortalezas de la revisión**

Una de las fortalezas más importantes de la presente revisión, es que no se han

realizado revisiones sistemáticas en las cuales se recopile información sobre la morbilidad farmacoterapéutica en pacientes geriátricos hospitalizados a causa de la polifarmacia, ya que las revisiones sistemáticas encontradas se centran, en su mayoría, en la presencia de reacciones adversas únicamente.

### **VIII.1.3 Implicaciones en la investigación**

La principal relevancia de la presente revisión radica en las características de los pacientes, ya que la población geriátrica cuenta con factores fisiológicos y farmacológicos diferentes a otras poblaciones, lo que hace que sea más específica la información presentada y que permita dar pie a la identificación de pacientes con riesgo de presentar morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos. Por otro lado, el riesgo de sesgo de cada uno de los artículos, así como la significancia estadística y las limitaciones identificadas los mismos, puede provocar que los artículos no sean clínicamente relevantes en algunas ocasiones, sin embargo, los resultados obtenidos se respaldan de acuerdo a lo reportado en la literatura, sin embargo, la presente revisión sistemática se realizó siguiendo lo establecido en los criterios PRISMA, por lo que resulta relevante y confiable la información obtenida.

## **IX. Conclusiones**

Los pacientes geriátricos, debido a las comorbilidades que presentan y a la complejidad del tratamiento farmacológico, necesitan de un equipo multidisciplinario que priorice una revisión de la farmacoterapia, así como la monitorización de la misma a efecto de prevenir la presencia de morbilidad relacionada a los medicamentos.

Posterior a la revisión de los artículos seleccionados, la polifarmacia se asocia con la presencia de morbilidad prevenible relacionada a los medicamentos, ya que, más de un artículo encontró que se asocia a la presencia de reacciones y eventos adversos a los medicamentos.

La importancia de tomar en consideración las características de los pacientes al prescribir medicamentos en esta población específica, hace que por parte del profesional farmacéutico sea necesario realizar un seguimiento farmacoterapéutico en estos pacientes, a efecto de obtener un uso racional de medicamentos y evitar RAM y EAM, entre otros daños al paciente.

De acuerdo con los hallazgos más significativos, se encontró que una razón importante para el desarrollo de reacciones adversas derivado de la polifarmacia es la incapacidad de algunos pacientes geriátricos, para realizar un seguimiento del uso de sus medicamentos, independientemente de qué tan bien puedan funcionar los medicamentos si se administran solos. La prescripción en cascada también es consecuencia de la polifarmacia en la que determinados fármacos se utilizan para tratar el efecto adverso de otros fármacos. Esto conducirá potencialmente a una línea interminable de medicamentos utilizados por el paciente. Es posible que los síntomas y signos de la polifarmacia se pasen por alto confundiéndolos con los síntomas del envejecimiento o con la propia enfermedad. Esto, a su vez, hará que los pacientes tomen más medicamentos.

Finalmente, la realización de esta revisión sistemática pretende que ha mediado plazo se pueda realizar una investigación similar en México, ya que todos los artículos encontrados y los seleccionados fueron realizados en otros países, por lo que, una revisión sistemática en la cual se vea implicada la población geriátrica mexicana, permitiría identificar características específicas de tal población a la que se debe monitorizar y/o realizar una revisión del tratamiento farmacológico, identificación de sospechas de reacciones adversas, identificación de interacciones farmacológicas, monitorización de niveles séricos de medicamentos, ajuste de dosis, entre otras actividades propias del farmacéutico clínico que permitan optimizar la farmacoterapia del paciente y por lo tanto, disminuir la presencia de morbilidad farmacoterapéutica.

## **X. Perspectivas**

El presente proyecto es una iniciativa de la propuesta de realizar un estudio sobre los resultados negativos a la medicación en pacientes geriátricos hospitalizados, centrado principalmente en el daño que puede causar la medicación, lo anterior, considerando las características fisiológicas y por lo tanto, los cambios farmacocinéticos de los fármacos, de manera que, se pueda priorizar a los pacientes y realizar un seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes, responsabilizando al profesional farmacéutico de la medicación del paciente, a través de la identificación de factores de riesgo mediante el uso de algoritmos de decisión, que provoquen o puedan provocar daño al paciente geriátrico, a efecto de mejorar su calidad de vida y evitar consecuencias indeseables no solo en la salud del paciente, también al sistema de salud.

## **XI. Referencias**

1. Van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, et al. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Safe*. 2000; 22: 321–333.
2. Gyllensten H, Jönsson A, Rehnberg C, et al. How are the costs of drug-related morbidity measured?. *Drug Safe*. 2012; 35: 207–219.
3. 10 datos sobre la seguridad del paciente [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2019 [consultado el 25 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/features/factfiles/patient\\_safety/es/](https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/es/)
4. Dago A, Arcos P, Álvarez F, Baena M, Martínez J, Gorostiza Í. Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos. *Gac Sanit*. 2007; 1(1): 29-36.
5. Anuario de Morbilidad 1984 -2019 [Internet]. Gobierno de México. 2020 [consultado el 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/glosario.html>
6. Cushen B., Morgan R., Summer R., Chronic obstructive pulmonary disease. 2ª ed. Boston: Stella R. Quah. 2017. doi: [10.1016/B978-0-12-803678-5.00073-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00073-4)
7. Shurin S. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. EE. UU: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2012.
8. Oreto M. Impacto de un “programa interdisciplinario de mejora de la calidad de la farmacoterapia y seguridad del paciente mayor polimedcado” en un Hospital de Atención a Crónicos y Larga Estancia [Tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia. 2018. 63-67 p.
9. Jiménez Torres N. Calidad farmacoterapéutica. Barcelona: Universidad de València. 2006.
10. Universidad de California - San Diego. "Cuando los medicamentos están mal, se saltan o lo enferman: el costo de los medicamentos no optimizados". *ScienceDaily*. 2018.
11. Nanco C. Morbilidad farmacoterapéutica detectada, a partir de farmacovigilancia intensiva, en pacientes adultos hospitalizados en el subdepartamento de traumatología y ortopedia, hospital base Valdivia [tesis]. Valdivia: Universidad Austral de Chile Facultad de Ciencias Escuela de Química y Farmacia. 2014.
12. Howard R., Avery A., Slavenburg S., et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63:136–47.
13. Howard R., Avery A., Bissell P. Causes of preventable drug-related hospital admissions: a qualitative study. *BMJ Quality & Safety*. 2008; 17: 109-116.
14. Howard R., Avery A., Howard P., et al. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12: 280–5.
15. Page R., Linnebur S., Bryant L., Ruscin J. Inappropriate prescribing in the

- hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging*. 2010; 5: 75-87.
16. Fernández L., Tuneu, L., Baena M., Garcia A., Faus, M. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. *Current pharmaceutical design*. 2004; 10(31): 3947– 3967.
  17. Krähenbühl-Melcher, A., Schlienger, R., Lampert, M. et al. Drug-Related Problems in Hospitals. *Drug-Safety*. 2007; 30: 379–407.
  18. Ahmad N., Arshad J., Sulaiman S., Afridi A., Zainab, Amer K., Incidencia, tratamiento y factores de riesgo de reacciones adversas a fármacos en pacientes con tuberculosis multirresistente, *American Journal of Therapeutics*. 2018; 25 (5): e533-e540.
  19. Kaufmann CP, Stämpfli D, Hersberger KE, et al. Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. *BMJ Open*. 2015; 5: 1-7. Doi: 10.1136/ bmjopen-2014-006376.
  20. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008.
  21. Zhou L., Rupa A.. Categorization and association analysis of risk factors for adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74: 389–404.
  22. Onder G., Pedone C., Landi F., Cesari M., Della V., Bernabei R., Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(12): 1962–1968.
  23. Christensen M., Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Doi: 10.1002/14651858.CD008986.pub3/full
  24. Laroche M., Charmes J., Nouaille Y. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 177–86.
  25. Howard R., Avery A., Bissell P. Causes of preventable drug-related hospital admissions: a qualitative study. *Qual Saf Health Care*. 2008; 17: 109–16.
  26. Watanabe J., McInnis T., Hirsch J. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018; 52 (9): 829-837.
  27. Assiri G., Shebl N., Mahmoud M., Aloudah N., Grant E., Aljadhey H., Sheikh What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018; 8 (5): e019101. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-019101
  28. Laatikainen, O., Miettunen, J., Sneek, S. et al. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients—a systematic review and meta-analysis. *Eur*

- J Clin Pharmacol. 2017; 73: 1539–1549.
29. Estudio IBEAS. Prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, [Internet] 2010 [consultado 29 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2009/INFO\\_RME\\_IBEAS.pdf](https://seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2009/INFO_RME_IBEAS.pdf)
  30. Climente M., Jiménez V. Manual para la Atención Farmacéutica. 3ª ed. Valencia: AFAHPE. Hospital Universitario Dr. Peset; 2005
  31. Anne D., Catherine S., Dana C., Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. American Family Physician. 2019; 100 (1): 32-38.
  32. Jonas W., Lucas M., Edwin C., Kristina J. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. Expert Opinion on Drug Safety. 2018; 17 (12). doi: [10.1080/14740338.2018.1546841](https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841)
  33. Ospina A, Benjumea DM, Amariles P. Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. Rev. Fac. Nac. Salud Pública 2011; 29(3): 329-340
  34. Dago Martínez Ana, Arcos González Pedro, Álvarez de Toledo Saavedra Flor, Baena Parejo María Isabel, Martínez Olmos José, Gorostiza Ormaetxe Íñigo. Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos. Gac Sanit. 2007; 21(1): 29-36.
  35. Santamaría R. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe). Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba; 9 (1): 100-101.
  36. Sánchez-Rodríguez MA, Castelán-Martínez OD. Refinamiento de la estrategia y búsqueda en diferentes bases de datos para una revisión sistemática. CyRS. 2021; 3(2):80-91. Doi:10.22201/fesz.26831422e.2021.3.2.8
  37. Sánchez-Rodríguez MA. Estrategias para la búsqueda de información bibliográfica científica para una revisión sistemática. CyRS. 2020; 2(2): 71-88
  - David Moher, PhD, Alessandro Liberati, MD, DrPH, Jennifer Tetzlaff, BSc, and Douglas G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 2009. Doi: [10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135](https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135)
  38. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 6.3. Cochrane, 2022.
  39. Suggett E, Marriott J. Risk Factors Associated with the Requirement for Pharmaceutical Intervention in the Hospital Setting: A Systematic Review of the Literature. Drugs Real World Outcomes. 2016;3(3): 241-263. Doi: 10.1007/s40801-016-0083-4
  40. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health

- outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(12):2261-2272. doi:10.1111/jgs.13153
41. Laatikainen O, Miettunen J, Sneek S, Lehtiniemi H, Tenhunen O, Turpeinen M. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73(12):1539-1549. Doi: 10.1007/s00228-017-2330-3
  42. YEAM sa TM, Kitutu FE, Tamukong R, Alele PE. Development and validation of 'Prediction of Adverse Drug Reactions in Older Inpatients (PADROI)' risk assessment tool. *Clin Interv Aging.* 2022; 17:195-210. Doi: 10.2147/CIA.S350500
  43. Portal Regional de la BVS. Información y Conocimiento para la Salud. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-36344918>
  44. BhavikM. Shah, PharmD, BCPS\*, EmilyR. Hajjar, PharmD, BCPS, BCACP, CGP. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. *Clin Geriatr Med* 28 (2012) 173–186. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.002geriatric.theclinics.com 0749-0690/12/\$
  45. Timothy Nguyen, PharmD, BCPS, Elaine Wong, Pharm D,BCPS, Francesco Ciummo, PharmD, BCCCP. Polypharmacy in Older Adults: Practical Applications Along side a Patient Case. *The Journal for Nurse Practitioners* 16. 2020: 205 – 209. [https://www.npjournal.org/article/S1555-4155\(19\)31051-7/fulltext#:~:text=Polypharmacy%20is%20a%20prevalent%20concern,%2C%20inappropriate%20therapy%2C%20or%20nonadherence](https://www.npjournal.org/article/S1555-4155(19)31051-7/fulltext#:~:text=Polypharmacy%20is%20a%20prevalent%20concern,%2C%20inappropriate%20therapy%2C%20or%20nonadherence).
  46. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-753. doi:10.1111/jgs.14682
  47. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging.* 2014 Dec 1;9:2079-86. doi: 10.2147/CIA.S71178. PMID: 25489239; PMCID: PMC4257024.
  48. Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(2):181-187. doi:10.1016/j.jamda.2019.10.022
  49. Chen et al. Risk factors associated with adverse drug events among older adults in emergency department. / *European Journal of Internal Medicine* 25 (2014) 49–55
  50. Kojima T. et al. Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: Multicenter study. 2019 Japan Geriatrics Society. DOI: 10.1111/ggi.13844

51. Schiek et al. Fall-risk-increasing adverse reactions—is there value in easily accesible drug information? A case-control study. 2019. European Journal of Clinical Pharmacology. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02628-x>
52. Cabré M, et al. Hospitalizaciones evitables por reacciones adversas a medicamentos en una unidad geriátrica de agudos. Análisis de 3.292 pacientes. Med Clin (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.075>

## XII. Anexos

### Anexo 1. Lista de verificación para revisiones sistemáticas (PRISMA)

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
<b>Título</b>			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
<b>Resumen</b>			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	4
<b>Introducción</b>			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	5
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	5
<b>Métodos</b>			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	NA
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	19
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	20

Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	21
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	22
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	22
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	22
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	22
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	22
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, $I^2$ ) para cada metaanálisis.	NA
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	22
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	NA
<b>Resultados</b>			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	23
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	24
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	28
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un <i>forest plot</i> .	29
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	NA
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	29

Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver Ítem 16]).	NA
<b>Discusión</b>			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	43
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	43
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	43
<b>Financiamiento</b>			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	NA

## Anexo 2. Cuadro de estudios excluidos para el análisis sistemático

Número	Referencia	Causa de la exclusión
1.	Najafpour Z, Godarzi Z, Arab M, Yaseri M. Int J Health Policy Manag. 2019 May 1;8(5):300-306. doi: 10.15171/ijhpm.2019.11.	Población menor de 65 años
2.	Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Jun;73(6):759-770. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3. Epub 2017 Mar 1.	No cuentan con un valor de OR o RR
3.	Beunza-Sola M, Hidalgo-Ovejero AM, Martí-Ayerdi J, Sánchez-Hernández JG, Menéndez-García M, García-Mata S. Postgrad Med J. 2018 Feb;94(1108):76-80. doi: 10.1136/postgradmedj-2017-135129. Epub 2017 Sep 15.	No cuentan con un valor de OR o RR
4.	Gallo P, De Vincentis A, Pedone C, Nobili A, Tettamanti M, Gentilucci UV, Picardi A, Mannucci PM, Incalzi RA; REPOSI Investigators. Eur J Intern Med. 2019 Jul;65:51-57. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.002. Epub 2019 May 10.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
5.	Linkens AEMJH, Milosevic V, van der Kuy PHM, Damen-Hendriks VH, Mestres Gonzalvo C, Hurkens KPGM. Int J Clin Pharm. 2020 Oct;42(5):1243-1251. doi: 10.1007/s11096-020-01040-1. Epub 2020 May 30.	Población menor de 65 años

6.	Zerah L, Henrard S, Wilting I, O'Mahony D, Rodondi N, Dalleur O, Dalton K, Knol W, Haschke M, Spinewine A. <i>BMC Geriatr.</i> 2021 Oct 18;21(1):571. doi: 10.1186/s12877-021-02532-z.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
7.	Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. <i>Clin Interv Aging.</i> 2016 May 2;11:497-505. doi: 10.2147/CIA.S99097. eCollection 2016.	No cuentan con un valor de OR o RR
8.	Pardo Cabello AJ, Del Pozo Gavilán E, Gómez Jiménez FJ, Mota Rodríguez C, Luna Del Castillo Jde D, Puche Cañas E. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2016 Jun;72(6):731-6. doi: 10.1007/s00228-016-2026-0. Epub 2016 Feb 20.	No eran pacientes hospitalizados
9.	Valeanu A, Damian C, Marineci CD, Negres S. <i>Sci Rep.</i> 2020 Jun 12;10(1):9552. doi: 10.1038/s41598-020-66611-8.	No cuentan con un valor de OR o RR
10.	Bekele F, Tsegaye T, Negash E, Fekadu G. <i>PLoS One.</i> 2021 Mar 16;16(3):e0248575. doi: 10.1371/journal.pone.0248575. eCollection 2021.	Población menor de 65 años
11.	Ayani N, Morimoto T, Sakuma M, Kikuchi T, Watanabe K, Narumoto J. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2021 Jul-Aug 01;41(4):397-402. doi: 10.1097/JCP.0000000000001416.	Población menor de 65 años
12.	Page RL 2nd, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscini JM. <i>Clin Interv Aging.</i> 2010 Apr 7;5:75-87. doi: 10.2147/cia.s9564.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
13.	De Paepe P, Petrovic M, Outtier L, Van Maele G, Buylaert W. <i>Acta Clin Belg.</i> 2013 Jan-Feb;68(1):15-21. doi: 10.2143/ACB.68.1.2062714.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
14.	Beckett RD, Sheehan AH, Reddan JG. <i>Ann Pharmacother.</i> 2012 May;46(5):634-41. doi: 10.1345/aph.1Q785. Epub 2012 Apr 17.	Población menor de 65 años
15.	Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. <i>Geriatr Gerontol Int.</i> 2018 Aug;18(8):1159-1165. doi: 10.1111/ggi.13330. Epub 2018 Apr 11.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
16.	Garin N, Sole N, Lucas B, Matas L, Moras D, Rodrigo-Troyano A, Gras-Martin L, Fonts N. <i>Sci Rep.</i> 2021 Jan 13;11(1):883. doi: 10.1038/s41598-	Población menor de 65 años

	020-80560-2.	
17.	Peter JV, Varghese GH, Alexander H, Tom NR, Swethalekshmi V, Truman C, Kumar TR, Sivakumar T. <i>Curr Drug Saf.</i> 2016;11(2):164-71. doi: 10.2174/1574886311666160225150106.	Población menor de 65 años
18.	Härkänen M, Kervinen M, Ahonen J, Voutilainen A, Turunen H, Vehviläinen-Julkunen K. <i>J Clin Nurs.</i> 2015 Feb;24(3-4):582-91. doi: 10.1111/jocn.12714. Epub 2014 Nov 13.	Población menor de 65 años
19.	Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, Corsonello A, Maraldi C, Bernabei R, Cherubini A; ULISSE Study Group. <i>Drugs Aging.</i> 2010 Sep 1;27(9):747-58. doi: 10.2165/11538240-000000000-00000.	No eran pacientes hospitalizados
20.	Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, Hopper I, Hilmer SN, Gnjjidic D. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jun 10;6(6):CD012572. doi: 10.1002/14651858.CD012572.pub2.	Población menor de 65 años
21.	Harugeri A, Joseph J, Parthasarathi G, Ramesh M, Guido S. <i>J Postgrad Med.</i> 2010 Jul-Sep;56(3):186-91. doi: 10.4103/0022-3859.68642.	Población menor de 65 años
22.	Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. <i>Arch Intern Med.</i> 2005 Apr 11;165(7):790-5. doi: 10.1001/archinte.165.7.790.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
23.	Klarin I, Wimo A, Fastbom J. <i>Drugs Aging.</i> 2005;22(1):69-82. doi: 10.2165/00002512-200522010-00005.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
24.	Liu CL, Peng LN, Chen YT, Lin MH, Liu LK, Chen LK. <i>Arch Gerontol Geriatr.</i> 2012 Jul-Aug;55(1):148-51. doi: 10.1016/j.archger.2011.07.001. Epub 2011 Aug 5.	No cuentan con un valor de OR o RR
25.	Ní Chróinín D, Neto HM, Xiao D, Sandhu A, Brazel C, Farnham N, Perram J, Roach TS, Sutherland E, Day R, Beveridge A. <i>Australas J Ageing.</i> 2016 Dec;35(4):262-265. doi: 10.1111/ajag.12312. Epub 2016 Mar 11.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
26.	Luttikhuis HM, Blomaard LC, van der Kaaij MAE, Gombert-Handoko KB, de Groot B, Mooijaart SP. <i>Eur Geriatr Med.</i> 2022 Apr;13(2):329-337. doi: 10.1007/s41999-021-00580-7. Epub 2021 Nov 10.	No eran pacientes hospitalizados

27.	Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni Pde C. J Pharm Pharm Sci. 2011;14(2):283-90. doi: 10.18433/j3p01j.	Población menor de 65 años
28.	YEAM sa TM, Kitutu FE, Tamukong R, Alele PE. BMC Geriatr. 2022 Apr 23;22(1):359. doi: 10.1186/s12877-022-03003-9.	Población menor de 65 años
29.	Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Age Ageing. 2008 Jan;37(1):96-101. doi: 10.1093/ageing/afm116. Epub 2007 Oct 11.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
30.	Courtman BJ, Stallings SB. Can J Hosp Pharm. 1995 Jun;48(3):161-6.	No cuentan con un valor de OR o RR
31.	Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L. Arch Intern Med. 2001 Oct 22;161(19):2317-23. doi: 10.1001/archinte.161.19.2317.	No eran pacientes hospitalizados
32.	MMW Fortschr Med. 2007 Apr 5;149(14):14.	No cuentan con un valor de OR o RR
33.	Pasina, L., Astuto, S., Cortesi, L., Tettamanti, M., Franchi, C., Marengoni, A., Mannucci, P.M., Nobili, A., On behalf of the REPOSI Investigators. 2016 10.1007/s40266-016-0395-9	No eran pacientes hospitalizados
34.	Schoenenberger, A.W., Stuck, A.E. 2014 10.1093/ageing/afu140	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
35.	Karandikar, Y.S., Chaudhari, S.R., Dalal, N.P., Sharma, M., Pandit, V.A. 2013 10.1016/j.jcgg.2013.04.004	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
36.	YEAM sa, T.M., Kitutu, F.E., Tamukong, R., Alele, P.E. 2022 10.1186/s12877-022-03003-9	Población menor de 65 años
37.	Bosch, K.E., Werner, C.J., Rueckbeil, M.V., Eisert, A. 2022 10.1691/ph.2022.1807	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
38.	Zerah, L., Henrard, S., Wilting, I., O'Mahony, D., Rodondi, N., Dalleur, O., Dalton, K., Knol, W., Haschke, M., Spinewine, A. 2021. 10.1186/s12877-021-02532-z	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión

		(polifarmacia)
39.	Bekele, F., Tsegaye, T., Negash, E., Fekadu, G. 2021. 10.1371/journal.pone.0248575	Población menor de 65 años
40.	Ramasubbu, S.K., Mahato, S.K., Agnihotri, A., Pasricha, R.K., Nath, U.K., Das, B. 2021. 10.1016/j.ctarc.2020.100277	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
41.	Valeanu, A., Damian, C., Marineci, C.D., Negres, S. 2020. 10.1038/s41598-020-66611-8	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
42.	Curtain, C.M., Chang, J.Y., Cousins, J., Parameswaran Nair, N., Bereznicki, B., Bereznicki, L. 2020. 10.1177/1060028020919188	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
43.	Mullan, J., Burns, P., Mohanan, L., Lago, L., Jordan, M., Potter, J. 2019. 10.1111/ajag.12712	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
44.	Woudstra, O.I., Kuijpers, J.M., Meijboom, F.J., Post, M.C., Jongbloed, M.R.M., Duijnhouwer, A.L., Van Dijk, A.P.J., Van Melle, J.P., Konings, T.C., Zwinderman, A.H., Mulder, B.J.M., Bouma, B.J. 2019. 10.1093/ehjcvp/pvz014	Población menor de 65 años
45.	Correa-Pérez, A., Delgado-Silveira, E., Martín-Aragón, S., Rojo-Sanchís, A.M., Cruz-Jentoft, A.J. 2019. 10.1007/s40520-018-1046-2	No eran pacientes hospitalizados
46.	Lea, M., Mowe, M., Mathiesen, L., Kvernrød, K., Skovlund, E., Molden, E. 2019. 10.1371/journal.pone.0220071	Población menor de 65 años
47.	Lo Giudice, I., Mocciaro, E., Giardina, C., Barbieri, M.A., Cicala, G., Giofrè-Florio, M., Carpinteri, G., Di Grande, A., Spina, E., Arcoraci, V., Cutroneo, P.M. 2019. 10.1186/s40360-019-0297-7	Población menor de 65 años
48.	Tran, T., Taylor, S.E., Hardidge, A., Mitri, E., Aminian, P., George, J., Elliott, R.A. 2019. 10.1177/1060028018802472	Población menor de 65 años
49.	Angamo, M.T., Chalmers, L., Curtain, C.M., Yilma, D., Bereznicki, L. 2018. 10.1111/jcpt.12702	Población menor de 65 años
50.	Nishida, S., Hayashi, Y., Suzuki, A., Kobayashi, R., Inuzuka, T., Itoh, Y. 2018. 10.1111/ggi.13292	Resultados que no cumplieron con los criterios

		de inclusión (polifarmacia)
51.	Hand, B.N., Krause, J.S., Simpson, K.N. 2018. 10.1038/s41393-017-0050-2	Población menor de 65 años
52.	Wimmer, B.C., Bell, J.S., Fastbom, J., Wiese, M.D., Johnell, K. 2016. 10.1093/gerona/glv219	Población menor de 65 años
53.	Al Hamid, A., Aslanpour, Z., Aljadhey, H., Ghaleb, M. 2016. 10.3390/ijerph13050479	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
54.	Feinstein, J.A., Feudtner, C., Kempe, A. 2014. 10.1542/peds.2013-3060	Población menor de 65 años
55.	Roulet, L., Ballereau, F., Hardouin, J.-B., Chiffolleau, A., Potel, G., Asseray, N. 2014. 10.1016/j.jemermed.2013.11.124	No eran pacientes hospitalizados
56.	Varallo, F.R., Capucho, H.C., Planeta, C.S., Mastroianni, P.C. 2011. 10.18433/j3p01j	Población menor de 65 años
57.	Zaal, R.J., Van Doormaal, J.E., Lenderink, A.W., Mol, P.G.M., Kosterink, J.G.W., Egberts, T.C.G., Haaijer-Ruskamp, F.M., Van Den Bemt, P.M.L.A. 2010. 10.1002/pds.1977	Población menor de 65 años
58.	Leendertse, A.J., Egberts, A.C.G., Stoker, L.J., Van Den Bemt, P.M.L.A. 2008. 10.1001/archinternmed.2008.3	Población menor de 65 años
59.	Trifirò, G., Calogero, G., Ippolito, F.M., Cosentino, M., Giuliani, R., Conforti, A., Venegoni, M., Mazzaglia, G., Caputi, A.P. 2005. 10.1002/pds.1074	No eran pacientes hospitalizados
60.	Glans, M; Ekstam, AK; Jakobsson, U; Bondesson, A; Midlov, P. 2020. <a href="http://dx.doi.org/10.1186/s12877-020-01867-3">http://dx.doi.org/10.1186/s12877-020-01867-3</a>	No eran pacientes hospitalizados
61.	Justice, AC; Gordon, KS; Skanderson, M; Edelman, EJ; Akgun, KM; Gibert, CL; Lo Re, V; Rimland, D; Womack, JA; Wyatt, CM; Tate, JP. 2018. <a href="http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001756">http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001756</a>	Población menor de 65 años
62.	Feinstein, JA; Feudtner, C; Kempe, A. 2014. <a href="http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3060">http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3060</a>	Población menor de 65 años
63.	Hersh, Lauren R.; Beldowski, Kathryn; Hajjar, Emily R. 2017. <a href="http://dx.doi.org/10.1007/s11912-017-0632-3">http://dx.doi.org/10.1007/s11912-017-0632-3</a>	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
64.	Lavan, Amanda H.; Gallagher, Paul F.; O'Mahony, Denis. 2016. <a href="http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S80280">http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S80280</a>	Resultados que no cumplieron

		con los criterios de inclusión (polifarmacia)
65.	Aburto Tiller A, Daphne; Yañez Pontino, Ileen; Font Carmona, Jorge; Carvajal, Emilia. <i>Psiquiatr. salud ment</i> ;29(1): 23-31, ene.-jun. 2012. tab, graf	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
66.	van Velthuisen EL, Zwakhalen SMG, Pijpers E, van de Ven LI, Ambergen T, Mulder WJ, Verhey FRJ, Kempen GIJM. 2018. <i>Drugs Aging</i> . 2018 Feb;35(2):153-161. doi: 10.1007/s40266-018-0523-9.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)
67.	Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> . 2016 Jun;71(6):831-7. doi: 10.1093/gerona/glv219. Epub 2015 Dec 26.	Población menor de 65 años
68.	Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, Pugh MJ. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2012 Jan;60(1):34-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03772.x. Epub 2011 Dec 8.	No eran pacientes hospitalizados
69.	Borenstein J, Aronow HU, Bolton LB, Choi J, Bresee C, Braunstein GD. Early recognition of risk factors for adverse outcomes during hospitalization among Medicare patients: a prospective cohort study. <i>BMC Geriatr</i> . 2013 Jul 8;13:72. doi: 10.1186/1471-2318-13-72.	Resultados que no cumplieron con los criterios de inclusión (polifarmacia)

### Anexo 3. Estrategias de búsqueda por base de datos utilizada

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Número de resultados obtenidos
PubMed	(((((Polypharmacy [Mesh] OR polymedication OR polymedicine OR Polyprescription OR "multiple prescription" OR "multiple medication" OR "multiple medicine" OR "multiple medicines" OR "multiple drug use") AND ("Factor, risk" OR "Risk Factor" OR "risk factors") AND (Inpatient OR Inpatients OR "Hospitalized patients" OR "hospitalized patient" OR Hospitalization [Mesh] OR "hospital patient" OR "hospital patients") AND (Elderly OR Elder OR Aged [Mesh] OR "Aged, 80 and over" AND ("Drug-Related Side Effects" OR "Drug Adverse Reactions" OR "Medication related [Mesh]" OR "Chemical and Drug Induced Liver Injury, Chronic [Mesh]" OR	107

	"Chemical and Drug Induced Liver Injury [Mesh]" OR "Drug Hypersensitivity [Mesh]" OR "Adverse drug events" OR "Negative outcomes associated with medication" OR "Medication-related problems" OR "pharmacotherapeutic morbidity" OR "medication related morbidity"))))	
Scopus	(((((Polypharmacy OR polymedication OR polymedicine OR Polyprescription OR "multiple prescription" OR "multiple medication" OR "multiple medicine" OR "multiple medicines" OR "multiple drug use") AND ("Factor, risk" OR "Risk Factor" OR "risk factors") AND (Inpatient OR Inpatients OR "Hospitalized patients" OR "hospitalized patient" OR Hospitalization OR "hospital patient" OR "hospital patients") AND (Elderly OR Elder OR Aged OR "Aged, 80 and over") AND ( "Drug-Related Side Effects" OR "Drug Adverse Reactions" OR "Adverse drug events" OR "Negative outcomes associated with medication" OR "Medication-related problems" OR "chemotherapeutic morbidity" OR "medication related morbidity"))))	108
Web of Science	(((((Polypharmacy OR polymedication OR polymedicine OR Polyprescription OR "multiple prescription" OR "multiple medication" OR "multiple medicine" OR "multiple medicines" OR "multiple drug use") AND ("Factor, risk" OR "Risk Factor" OR "risk factors") AND (Inpatient OR Inpatients OR "Hospitalized patients" OR "hospitalized patient" OR Hospitalization OR "hospital patient" OR "hospital patients") AND (Elderly OR Elder OR Aged OR "Aged, 80 and over") AND ( "Drug-Related Side Effects" OR "Drug Adverse Reactions" OR "Adverse drug events" OR "Negative outcomes associated with medication" OR "Medication-related problems" OR "chemotherapeutic morbidity" OR "medication related morbidity"))))	49
LILACS	(((((Polypharmacy OR polymedication OR polymedicine OR Polyprescription OR "multiple prescription" OR "multiple medication" OR "multiple medicine" OR "multiple medicines" OR "multiple drug use") AND ("Factor, risk" OR "Risk Factor" OR "risk factors") AND (Inpatient OR Inpatients OR "Hospitalized patients" OR "hospitalized patient" OR Hospitalization OR "hospital patient" OR "hospital patients") AND (Elderly OR Elder OR Aged OR "Aged, 80 and over") AND ( "Drug-Related Side Effects" OR "Drug Adverse Reactions" OR "Adverse drug events" OR "Negative outcomes associated with medication" OR "Medication-related problems" OR "chemotherapeutic morbidity" OR "medication related morbidity"))))	6