

Uso ambulatorio de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores usuarios de la RAP Metropolitana de ASSE durante 2019

Potentially inappropriate medication use in older adults assisted as outpatients in ASSE's Metropolitan RAP (Primary Health Care) during 2019

Uso ambulatorial de medicamentos potencialmente inapropiados em idosos usuários da RAPE Metropolitana da ASSE durante 2019

Santiago Cabral¹, Javier Jara¹, Alejandro Goyret², Mauricio Castro¹, Stefano Fabbiani³, Federico Garafoni³, Alex Edelman¹

Resumen

Introducción: los adultos mayores son una población de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas a los medicamentos. Los medicamentos potencialmente inapropiados son aquellos que representan mayores riesgos que beneficios en este grupo etario. Se cuenta con herramientas de apoyo a la prescripción en geriatría que permiten identificar a estos medicamentos y mediante la aplicación de estudios de utilización de medicamentos, podemos describir o analizar el uso de los mismos en una población.

Objetivos: reconocer disponibilidad de medicamentos potencialmente inapropiados para adultos mayores en la RAP metropolitana de ASSE durante 2019 y establecer un diagnóstico de situación de consumo de los mismos durante ese año.

Método: se realizó un análisis del vademécum institucional mediante la aplicación de los Criterios de Beers 2019 y dos escalas de riesgo anticolinérgico para identificar medicamentos potencialmente inapropiados. Posteriormente se realizó un estudio de utilización de los medicamentos identificados, mediante datos de dispensación de farmacia entre el 1 de enero y 31 de diciembre de 2019. El consumo se expresó en Dosis Diarias Definidas por cada 1000 adultos mayores-año (DHD).

Resultados: se identificaron 16 medicamentos potencialmente inapropiados, de los cuales los más usados fueron clonazepam (DHD 69), quetiapina (65,6), alprazolam (DHD 43,7), flunitrazepam (DHD 42,7) y zolpidem (DHD 36,4).

Conclusiones: la aplicación de herramientas explícitas facilita la identificación de medicamentos potencialmente inapropiados para adultos mayores y se evidenció un consumo elevado de los mismos durante el año 2019 a expensas de derivados benzodiazepínicos y quetiapina.

Palabras clave: Utilización de medicamentos
Anciano
Anciano de 80 o más años
Hipnóticos y sedantes
Antipsicóticos
Benzodiazepinas
Estudios epidemiológicos

Key words: Drug utilization
Aged
Aged, 80 and over
Hypnotics and sedatives
Antipsychotic agents
Benzodiazepines
Epidemiologic studies

1. Ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, UDELAR.

2. Profesor agregado del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, UDELAR.

3. Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, UDELAR.

Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR.

Correspondencia: Santiago Cabral. Correo electrónico: santicabral@gmail.com

Este trabajo no contó con ningún tipo de financiamiento.

Alejandro Goyret trabaja como médico farmacólogo en el Departamento de Proveeduría y Farmacia de la RAP Metropolitana de ASSE. Los demás autores declaramos no tener conflictos de interés.

Recibido: 1/7/2022

Aprobado: 2/1/2023

Introducción

Los adultos mayores (AM)⁽¹⁾ son un grupo de riesgo para desarrollar reacciones adversas a medicamentos (RAM), debido a cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios del envejecimiento. A estos se les añade la existencia de comorbilidades, la consecuente polifarmacia asociada y las interacciones farmacológicas.

Entre 2005 y 2007 se reportaron en Estados Unidos unas 9,7 millones de visitas a centros de salud ambulatorios por RAM, con una tasa de visitas de 3,8 por cada 10.000 habitantes/año en AM, siendo casi el doble de la reportada para menores de 65 años⁽²⁾.

Existen medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) para los adultos mayores por su riesgo significativo de causar una RAM en este grupo etario. Se los considera de esa manera por existir alternativas terapéuticas más seguras, por utilizarse a dosis inapropiadas o por tiempos excesivos, o por interactuar negativamente con otros fármacos o patologías del usuario⁽³⁾.

Los MPI se han asociado a diversas reacciones adversas, pero algunas de ellas son particularmente importantes en los adultos mayores. Este es el caso del deterioro cognitivo y la demencia, situaciones que predisponen a esta población a mala adherencia a tratamientos y a institucionalización. Otra situación clínica adversa importante en esta población son las caídas, por su repercusión en la calidad de vida y por su alta mortalidad, cuantificada en un 20% al año⁽⁴⁾. Algunos grupos farmacológicos se han asociado a aumento del riesgo de sufrir alguna de las situaciones mencionadas, entre ellos están los fármacos con efectos anticolinérgicos^(5,6) y las benzodiazepinas⁽⁴⁾.

Se considera que todos los medicamentos tienen riesgo de causar reacciones adversas. En los adultos mayores algunos grupos farmacológicos, como los mencionados, se reconocen claramente como fármacos inapropiados. Sin embargo los riesgos de otros fármacos suelen pasar inadvertidos, incluso algunas reacciones adversas pueden malinterpretarse como patologías nuevas e independientes de los tratamientos recibidos y desencadenar la introducción de un nuevo fármaco a la terapéutica del paciente. Los adultos mayores de 65 años representan el 14% de la población uruguaya⁽⁷⁾, por lo que reconocer estos fármacos es de gran importancia.

Debido a la amplia disponibilidad de medicamentos y a la dificultad que puede suponer el reconocimiento de los mismos como potencialmente inapropiados en adultos mayores, se han diseñado y aplicado diversas herramientas de apoyo al razonamiento clínico. Los criterios de Beers⁽⁸⁾, promovidos por la American Geriatrics Society, son una herramienta cualitativa que clasifica los MPI para adultos mayores en cinco categorías: medicamentos que deberían evitarse en la ma-

yoría de los adultos mayores, medicamentos que deberían evitarse en algunas circunstancias, medicamentos a utilizar con precaución, medicamentos inapropiados debido a interacciones fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad y medicamentos que requieren ajuste de dosis según la función renal.

En Latinoamérica la aplicación de los criterios de Beers ha reportado varios datos sobre el uso inapropiado de medicamentos en los adultos mayores. En Chile, Passi y colaboradores reportaron que el 9,7% de los AM en atención ambulatoria consumió al menos un medicamento que debería evitarse; de ellos los más usados fueron clorfeniramina, amitriptilina y diazepam⁽⁹⁾. En Argentina, Fajreldines y colaboradores reportaron un 36% para el mismo indicador; los grupos más usados fueron las benzodiazepinas, antiinflamatorios no esteroideos y antidepresivos⁽¹⁰⁾.

Otras herramientas fueron diseñadas para cuantificar la carga anticolinérgica de los medicamentos, entendida como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos, fundamentalmente antimuscarínicos⁽¹¹⁾. En la actualidad las escalas más utilizadas son la Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)⁽¹²⁾ y la Anticholinergic Risk Scale (ARS)⁽¹³⁾. Estas escalas cuantitativas consisten en una lista de medicamentos clasificados según su potencial anticolinérgico, cada medicamento recibe un número que va desde 0 (ninguna actividad anticolinérgica) a 3 (actividad anticolinérgica alta), y para un paciente dado la carga anticolinérgica es la suma de la puntuación de cada medicamento. Esto permite estimar el riesgo de sufrir reacciones adversas anticolinérgicas, siendo una puntuación de 3 el punto de corte más frecuentemente utilizado para definir como riesgo alto.

Estas escalas anticolinérgicas permiten reconocer el riesgo de cada medicamento y también se han utilizado para estratificar el riesgo de efectos adversos importantes en relación a la carga anticolinérgica por paciente. Pasina y colaboradores reportaron aumento del riesgo de delirium cuando el score ACB >3⁽¹⁴⁾; Gamble y colaboradores reportaron aumento del riesgo de *stroke* isquémico y aumento de mortalidad por *stroke* con score ACB >3 puntos⁽¹⁵⁾.

La aplicación de estas herramientas es una práctica cada vez más frecuente que ha permitido establecer qué MPI utilizan los adultos mayores para orientarse a su deprescripción; pero su uso principal es a nivel individual. Otra estrategia para acercarse a la realidad del uso de MPI, puede ser estudiar la prevalencia de uso a nivel poblacional mediante los estudios de utilización de medicamentos (EUM). Estos son definidos por la OMS como “*estudios descriptivos epidemiológicos que se ocupan de la comercialización, distribución,*

prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, haciendo especial énfasis en sus consecuencias médicas, sociales y económicas"⁽¹⁶⁾. Permiten describir las prácticas terapéuticas actuales en centros de salud o comunidades, comparar el funcionamiento de diferentes servicios o prescriptores, supervisar las prácticas de uso de determinados medicamentos o evaluar los efectos de una intervención (por ejemplo, puesta en práctica de un programa sanitario o cumplimiento de una guía clínica).

En el marco de estos estudios, para facilitar la medición y comparación de los datos se crearon parámetros como la dosis diaria definida (DDD) y la dosis habitante día (DHD). La DDD es una unidad internacional que corresponde a la dosis diaria media de mantenimiento cuando se usa un fármaco en su indicación principal en adultos. Este valor es definido como único y específico para cada fármaco y vía de administración, por el Centro Colaborador de Metodología Estadística de Medicamentos de la OMS (WHOCC) de Oslo. Es un parámetro abstracto que no refleja la dosis terapéutica recomendada⁽¹⁷⁾.

La DHD corresponde a la cantidad de dosis diarias definidas (DDD) de un medicamento consumidas por 1.000 habitantes/día. Este parámetro, también abstracto, da una idea de exposición poblacional promedio a un medicamento en un período de tiempo dado⁽¹⁷⁾.

En Uruguay se han realizado EUM sobre uso de algunos MPI. Speranza y colaboradores evaluaron el consumo de benzodiazepinas en el 62% de la población uruguaya durante los años 2010-2012, y encontraron un consumo anual promedio de 75 DHD⁽¹⁸⁾. Este estudio supone un gran aporte para el conocimiento local del consumo de MPI, aunque no se especifica el consumo por rango etario. El consumo de otros MPI, como antipsicóticos y antidepresivos, se ha estudiado mediante esta metodología a nivel institucional^(19,20), pero nuevamente se desconoce el consumo ambulatorio en la población de adultos mayores. Al presente no se dispone de estudios farmacoepidemiológicos orientados a valorar el uso ambulatorio de MPI en adultos mayores en Uruguay.

La Red de Atención Primaria (RAP) del área metropolitana integra la Red de Servicios de Salud de la región sur de la Administración de los Servicios de la Salud del Estado (ASSE), el mayor prestador público del Sistema Nacional Integrado de Salud, y es la Unidad Ejecutora (UE) que brinda los servicios en el primer nivel de atención en el área metropolitana. Según datos del Centro Nacional de Afiliados de 2019 prestó servicios a 414.072 usuarios, de los cuales 58.412 (aproximadamente 14%) eran AM⁽²⁰⁾. La atención se brinda a través de 14 Centros de Salud, 6 de ellos con servicio de urgencia y emergencia, distribuidos en todo el

territorio metropolitano, que comprende Montevideo, Ciudad del Plata y Ciudad de la Costa. Cada Centro de Salud a su vez tiene policlínicas dependientes y a través de diversos convenios brinda atención en policlínicas de la Intendencia Municipal de Montevideo y del Banco de Previsión Social. En 2019 sumaban más de 30 puestos de dispensación de medicamentos, todos ellos informatizados con un software común (llamado SGA) y en red, lo cual permite un registro a tiempo real de la dispensación y el stock de medicamentos. Su gestión depende del Departamento de Farmacia y Proveeduría Central.

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

Los objetivos del presente estudio fueron reconocer la disponibilidad de medicamentos potencialmente inapropiados para adultos mayores en la RAP metropolitana de ASSE y establecer un diagnóstico de situación de consumo de los mismos durante el año 2019.

Materiales y métodos

El estudio se realizó en dos partes. En la primera parte se identificaron los MPI disponible para su uso en la RAP Metropolitana y en la segunda se analizó su consumo en adultos mayores.

Para analizar la disponibilidad de los MPI para su prescripción a AM se analizó el vademécum de la RAP Metropolitana de 2019. Se aplicó a dicho listado tres herramientas explícitas para la prescripción en AM. Se consideró MPI a todo principio activo cuyo uso se desestime en AM según el primer criterio de los American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria⁽⁸⁾, y/o que tuvieran 3 puntos en al menos una de las escalas de riesgo anticolinérgico: Anticholinergic Cognitive Burden Scale (escala ACB)⁽²²⁾ y Anticholinergic Risk Scale (escala ARS)⁽²³⁾.

Para la segunda parte de este trabajo, se realizó un estudio observacional descriptivo transversal de utilización de MPI a partir de datos de dispensación ambulatoria en farmacia. Se incluyeron usuarios de la RAP Metropolitana de ASSE, de 65 años o más, a quienes se les dispensó al menos una vez un MPI entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2019. Para garantizar la anonimidad de los individuos incluidos, los autores no pudieron determinar si el despacho correspondió a una prescripción aguda o crónica.

Se utilizaron datos poblacionales, para extraer y analizar parámetros de consumo de medicamentos. Se

midió la utilización de MPI a partir de datos de dispensación en farmacia como medida indirecta de prescripción, consumo y exposición poblacional. Estos datos se extrajeron de la base de datos de stock y dispensación denominada Sistema de Gestión Asistencial (SGA) de Farmacia Central de la RAP, disponible en red interna y a tiempo real.

Los datos poblacionales (número de usuarios, distribución por sexo y franja etaria) se extrajeron de la oficina de registro de usuarios de la RAP Metropolitana, aplicando filtros como principio activo, forma farmacéutica dispensada, período de tiempo (1/1/2019 - 31/12/2019), grupo etario de los usuarios según el Sistema Nacional de Información (SINADI)⁽²⁴⁾, y sexo. No se tuvo acceso a datos sobre información médica relevante como diagnósticos o parámetros de laboratorio.

Estadística

Siguiendo las recomendaciones de la OMS sobre EUM en pacientes ambulatorios, el consumo de MPI se reportó en dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD). La utilización de este indicador de consumo permite comparar la utilización de medicamentos sin la confusión resultante por precios, presentaciones o tamaño de la población estudiada. Además se asume dispensación como una medida indirecta de prescripción y consumo de medicamentos. La DDD para cada principio activo se extrajo del sitio web oficial del Centro Colaborador de Metodología Estadística de la OMS⁽²⁵⁾, y la DHD se calculó a través de la siguiente fórmula⁽¹⁷⁾:

$$\text{DHD en AM} = \frac{\text{mg del fármaco consumidos por Z en 2019}}{\text{DDD en mg} \times 365 \text{ días} \times Z} \times 1000$$

Donde “Z” corresponde a la población o subgrupo considerado: población total de adultos mayores, adultos mayores de sexo femenino, adultos mayores de sexo masculino, adultos mayores de entre 65 y 74 años, y adultos mayores de 75 años o más.

Si bien clonazepam se clasifica como antiépiléptico, y en base a este uso la OMS le asigna una DDD de 8 mg, dado que en nuestro medio se usa mayormente como ansiolítico se hizo un subanálisis considerando también una “DDD ansiolítica” (DDD_a) de 1 mg, de acuerdo a la literatura regional^(18,26,27). Dado que los antipsicóticos atípicos se utilizan frecuentemente en AM en dosis menores que las antipsicóticas para el tratamiento sintomático de trastornos de conducta vinculados al deterioro cognitivo, se utilizó además una “DDD sedante” (DDD_s) para quetiapina (50 mg), risperidona (0,5 mg) y olanzapina (5 mg) para el cálculo de una exposición poblacional más ajustado a la realidad local⁽²⁸⁾.

Se determinará el número de usuarios y la proporción de usuarios para cada categoría, con el objetivo de

calcular el odds ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95%, como estimativo de la asociación entre sexo, edad y riesgo de consumo de MPI. Se realizó este cálculo para los dos MPI más consumido de los tres grupos farmacológicos más despachados. Un OR >1 nos indicó que la presencia de esa característica se asoció a mayor riesgo de consumo del MPI. Los datos se procesaron a través de una planilla Excel.

Normas éticas

Este estudio unifica datos de dos investigaciones tutoradas por el grupo de trabajo, desarrolladas junto a estudiantes de grado de Medicina en el marco del curso Metodología Científica II. Ambos fueron registrados ante la Comisión Nacional de Ética de la Investigación de acuerdo al decreto 158/019 y fueron aprobados por el Comité de Ética para Proyectos de Investigación de la Facultad de Medicina en junio de 2020.

Resultados

El vademécum de la RAP Metropolitana actualizado en 2019 contaba con 244 principios activos, de los cuales 20 (8,2%) fueron identificados como MPI (tabla 1).

El 81% de los medicamentos considerados como inapropiados son psicofármacos: 6 ansiolíticos, 5 antipsicóticos, 4 antidepressivos y 2 hipnóticos. De los 20 principios activos, 16 estaban incluidos en la escala de Beers como “a evitar en todos los adultos mayores”, 13 en la ACB tenían puntuación de ≥ 3 y 8 en la ARS, y 6 formaban parte de todas las herramientas como MPI.

Se estudiaron 16 principios activos de los incluidos en la tabla 1. Los autores decidieron no considerar como potencialmente inapropiado, en el contexto de atención primaria, el uso de 4 de ellos por las siguientes razones: amitriptilina se dispensa de forma exclusiva por indicación de reumatólogo, atropina ampollas se dispensa únicamente a servicios de urgencia de la RAP, clozapina se utiliza en pacientes seleccionados y bajo farmacovigilancia activa y clorpromazina se encuentra en desuso con mínimos niveles de dispensación.

Durante 2019 la RAP Metropolitana tuvo en promedio 414.902 usuarios, de los cuales 55.640 eran AM (13,4% del total). La población objetivo se conformó en su mayoría por mujeres (60,4%) y por un rango etario mayoritario entre 65-74 años (56,4%). Las características de la población se describen en la tabla 2.

El consumo de MPI en la población y período de estudio se expone en la tabla 3. Los cinco principios activos más utilizados son derivados benzodiazepínicos y quetiapina. Cuando se considera a clonazepam en su indicación como ansiolítico, fue el más consumido, con una DHD_a de 69. Para todos los MPI se encontró un mayor consumo en el sexo femenino, a excepción de clorfeniramina.

Tabla 1. Medicamentos potencialmente inapropiados para adultos mayores disponibles en el vademécum 2019 de la RAP

Nombre genérico	DDD en mg (DDD ajustada a indicación local)	ATC	ACB ⁽¹²⁾	ARS ⁽¹³⁾	Beers ⁽⁸⁾
Clonazepam	8		-	-	x
Clonazepam _(a)	1	N03AE01	-	-	x
Clorpromazina	0,3	N05AA01	3	3	-
Clozapina	300	N05AH02	3	2	-
Olanzapina	10		3	2	-
Olanzapina _(s)	5	N05AH03	3	2	-
Quetiapina	400		3	-	-
Quetiapina _(s)	50	N05AH04	3	-	-
Risperidona	5		1	1	x
Risperidona _(s)	0,5	N05AX08	1	1	x
Diazepam	10	N05BA01	1	-	x
Lorazepam	2,5	N05BA06	-	-	x
Bromazepam	10	N05BA08	-	-	x
Alprazolam	1	N05BA12	1	-	x
Hidroxicina	75	N05BB01	3	3	x
Flunitrazepam	1	N05CD03	-	-	x
Zolpidem	10	N05CF02	-	-	x
Imipramina	100	N06AA02	3	3	x
Clomipramina	100	N06AA04	3	-	x
Amitriptilina	75	N06AA09	3	3	x
Paroxetina	20	N06AB05	3	1	x
Clorfeniramina	6	R06AB04	3	3	x
Atropina	1,5	A03BA01	3	3	x
Oxibutinina	15	G04BD04	3	3	x

(a) Clonazepam ansiolítico.
(s) Quetiapina, olanzapina y risperidona sedante.

Al considerar la DDD ajustada según uso preferente local de algunos principios activos se observó que los diez MPI más usados fueron ansiolíticos, hipnóticos o sedantes (figura 1).

Dentro de estos, los dos ansiolíticos más utilizados fueron clonazepam_(a) (DHD_a 69) y alprazolam (DHD 43.7); los dos hipnóticos más utilizados fueron flunitrazepam (DHD 42.7) y zolpidem (DHD 36.4); y de los sedantes los dos más usados fueron quetiapina (DHD_s 65.6) y risperidona (DHD_s 30.2), este análisis se expone en la figura 2.

Se encontró un consumo relativamente bajo de antidepresivos: todos los MPI de este grupo tuvieron un uso <1 DHD durante 2019. También se encontró un bajo consumo del antiespasmódico oxibutinina y del antihistamínico clorfeniramina.

Al analizar los diez MPI más utilizados según la franja etaria dentro de los AM (tablas 4 y 5), se observa

Tabla 2. Características de la población de adultos mayores de la RAP en 2019

Sexo	<65 años	65-74 años	≥75 años
Masculino	176.652	13.260	8.750
Femenino	182.610	18.137	15.493
Total	359.262	31.397	24.243

para los AM de entre 65-74 años un consumo de clonazepam mucho mayor (DHD_a 91). Se destaca además que si se considera al número de AM, el alprazolam es el MPI que más usuarios tuvo (22,4% de las mujeres y 9,8% de los hombres). Este mismo análisis en la franja de adultos ≥75 años muestra a la quetiapina como el MPI más utilizado (DHD_s 85.6) y al alprazolam como el que mayor número de usuarios tuvo (19,9% de las mujeres y 10,3% de los hombres).

Al determinar el riesgo de exposición a los MPI

Tabla 3. Consumo de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores de 65 años usuarios de la RAP Metropolitana de ASSE durante 2019.

Principio activo	Consumo total DHD (DHD en indicación local*)	Consumo en mujeres DHD (DHD en indicación local*)	Consumo en hombres DHD (DHD en indicación local*)
1 Clonazepam ^(a)	69,0	90,3	36,4
2 Quetiapina ^(s)	65,6	81,1	41,9
3 Alprazolam	43,7	51,6	25,5
4 Flunitrazepam	42,7	54,8	24,1
5 Zolpidem	36,4	45,5	22,5
6 Diazepam	36,2	44,6	23,4
7 Risperidona ^(s)	30,2	33,8	24,8
8 Lorazepam	18,9	24,6	10,2
9 Bromazepam	13,5	18,3	6,2
10 Clonazepam	8,6	11,3	4,6
11 Quetiapina	8,2	10,1	5,2
12 Olanzapina ^(s)	7,6	9,0	5,4
13 Olanzapina	3,8	4,5	2,7
14 Risperidona	3,0	3,4	2,5
15 Oxibutinina	2,8	4,0	1,2
16 Clorfeniramina	1,8	2,1	3,1
17 Paroxetina	0,56	0,85	0,15
18 Hidroxicina	0,089	0,082	0,099
19 Imipramina	0,11	0,16	0,023
20 Clomipramina	0,04	0,068	0

(a) Clonazepam ansiolítico.

(s) Quetiapina, risperidona y olanzapina sedante.

Orden decreciente por DHD en indicación local en el total de adultos mayores.

más consumidos según sexo y edad, se encontró que los AM tuvieron mayor riesgo de consumo de MPI que los menores de 65 años (OR entre 1,78 para clonazepam y 5,05 para zolpidem), con riesgo no significativo para risperidona (tabla 6). Los adultos entre 65-74 años tuvieron mayor riesgo de consumo que los menores de 65 años para todos los MPI a excepción de risperidona (OR entre 2,23 para clonazepam y 4,39 para zolpidem). Los adultos de 75 años o más tuvieron mayor riesgo de consumo que los menores de 65 años para todos los MPI (OR entre 1,22 para clonazepam y risperidona y para zolpidem 5,99). Teniendo en cuenta el sexo, las mujeres adultas mayores presentaron mayor riesgo que los varones para todos los MPI (entre 1,70 para risperidona y 2,49 para flunitrazepam).

Discusión

La prevalencia de adultos mayores en la RAP Metropolitana de ASSE durante 2019 fue del 14%, a predominio del sexo femenino (casi 60%) y con igual distribución entre las franjas de 65-74 años y ≥ 75 años.

El vademécum de la RAP Metropolitana de ASSE

incluye entre sus principios activos un bajo porcentaje (8%) de MPI para adultos mayores, lo cual pone en evidencia la importancia del trabajo de un Comité de Terapéutica en la selección de medicamentos. Si bien las herramientas utilizadas en el presente trabajo están diseñadas para la prescripción individual, consideramos que también pueden ser un insumo útil para la identificación y selección de MPI a utilizar en los prestadores de salud.

La amplia mayoría de los MPI son psicofármacos, y de hecho los diez más consumidos suelen utilizarse por su efecto ansiolítico, hipnótico y sedante en este grupo etario, por lo que fue necesario ajustar los cálculos de la DHD en base a una DDD que fuese un reflejo más fiel de la realidad local, tanto en indicación como en dosis de uso en esta población^(26,27). Para todos los MPI estudiados, el consumo fue mayor en el sexo femenino.

Los cinco MPI más consumidos en orden decreciente (según las DDD propuestas por la OMS) fueron alprazolam, flunitrazepam, zolpidem, diazepam y lorazepam. Considerando hábitos de prescripción local, los dos MPI más consumidos fueron clonazepam (an-

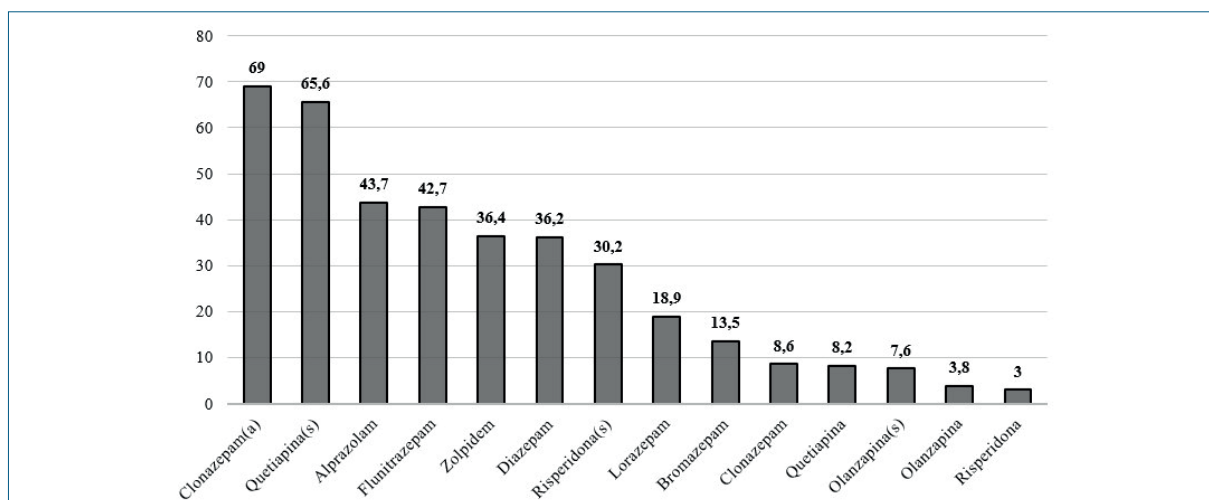


Figura 1. Consumo de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores de la RAP Metropolitana de ASSE durante 2019.

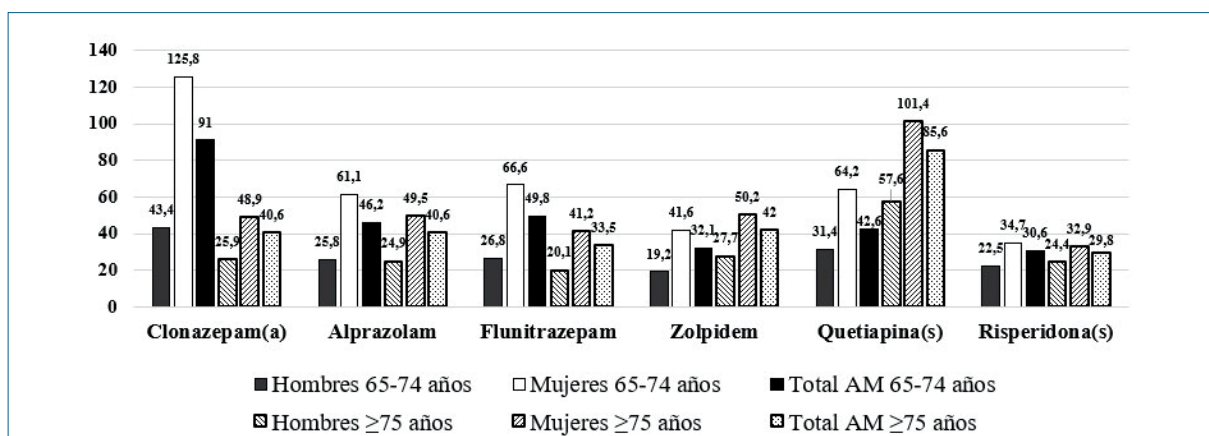


Figura 2. Consumo en DHD de los ansiolíticos, hipnóticos y sedantes más utilizados por adultos mayores entre 65-74 años y ≥ 75 años durante 2019.

siolítico) y quetiapina (sedante), seguidos por alprazolam, flunitrazepam y zolpidem.

Un estudio previo nacional publicado en 2014 por Speranza y colaboradores evidenció un gran consumo de benzodiazepinas⁽¹⁸⁾, donde el promedio entre las sumatorias de DHD entre 2010 y 2012 fue de 110 DHD, considerando el clonazepam como ansiolítico. Otro estudio previo con un diseño y población similar al presente trabajo, realizado en 2016 por Misa⁽²⁷⁾, encontró un consumo de BZD con una sumatoria de DHD de benzodiazepinas de 168, considerando al clonazepam como ansiolítico. En nuestro estudio la sumatoria de DHD para benzodiazepinas evidenció un consumo mayor al objetivado por Misa (en adultos mayores) y al de Speranza (en población general), con 224 DHD también considerando DDD ansiolítica para clonazepam.

En un estudio publicado en 2017 por Hálfðánarson

y colaboradores⁽²⁹⁾, en donde se analizó el consumo de antipsicóticos cuantificado por franjas etarias en 16 países entre 2006-2014, se evidenció que quetiapina, olanzapina y risperidona fueron los más utilizados. En los adultos de 65 años o más se observó una tendencia a un cambio en el consumo de risperidona a quetiapina, posicionando a este último como el más consumido en la mayoría de los países. Aunque dicho trabajo no utilizó a la DHD como unidad de medida de consumo, va en el mismo sentido de lo hallado en nuestro estudio respecto a una mayor tendencia al consumo de quetiapina en adultos mayores sobre otros antipsicóticos.

Por otra parte, el consumo de hipnóticos en esta población (suma de DHD flunitrazepam y zolpidem de 79,1) podría estar evidenciando una importante prevalencia de prescripciones para alteraciones del sueño. El diseño del estudio no permite establecer qué proporción

Tabla 4. Consumo de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos de entre 65-74 años y por sexo, expresado en DHD y en frecuencia relativa.

Principio activo	Consumo en hombres (DHD en indicación local)	Proporción de AM hombres	Consumo en mujeres (DHD en indicación local)	Proporción de AM mujeres	Consumo en AM (DHD en indicación local)	Proporción de AM
Clonazepam ^(a)	43,4	6,4%	125,8	11%	91,0	8,1%
Flunitrazepam	26,8	5,4%	66,6	13,8%	49,8	10,2%
Alprazolam	25,8	9,8%	61,1	22,4%	46,2	17,1%
Diazepam	26,6	6,9%	56,2	15,0%	43,7	11,6%
Quetiapina ^(s)	31,4	4,2%	64,2	7,6%	42,6	6,2%
Zolpidem	19,2	5,4%	41,6	11,4%	32,1	8,9%
Risperidona ^(s)	22,5	0,9%	34,7	2,1%	30,6	1,7%
Lorazepam	8,9	2,6%	20,6	5,8%	15,7	4,5%
Bromazepam	6,4	1,9%	22,2	6,4%	15,5	4,5%
Clonazepam	5,4	6,4%	15,7	11%	11,4	8,1%
Olanzapina ^(s)	7,5	0,9%	11,9	1,8%	10,1	1,4%
Quetiapina	3,9	4,2%	8,0	7,6%	5,3	6,2%
Olanzapina	3,7	0,9%	5,9	1,8%	5,1	1,4%
Risperidona	2,2	0,9%	3,5	2,1%	3,0	1,7%

(a) Clonazepam ansiolítico

(s) Quetiapina, olanzapina y risperidona.

En negrita se resalta el valor más elevado para cada subgrupo.

Tabla 5. Consumo de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos de entre ≥75 años, por sexo, expresado en DHD y en frecuencia relativa.

Principio activo	Consumo en hombre (DHD en indicación local)	Proporción de AM hombres	Consumo en mujeres (DHD en indicación local)	Proporción de AM mujeres	Consumo en AM (DHD en indicación local)	Proporción de AM
Quetiapina ^(s)	57,6	9,6%	101,4	15,9%	85,6	13,6%
Zolpidem	27,7	7,9%	50,2	14,0%	42,0	11,8%
Alprazolam	24,9	10,3%	49,5	19,9%	40,6	16,4%
Clonazepam ^(a)	25,9	3,0%	48,9	5,5%	40,6	4,6%
Flunitrazepam	20,1	4,5%	41,2	9,3%	33,5	7,6%
Risperidona ^(s)	24,4	2,1%	32,9	3,2%	29,8	2,8%
Diazepam	18,7	5,5%	31,1	9,7%	26,6	8,2%
Lorazepam	12,1	3,9%	29,4	9,3%	23,1	7,4%
Bromazepam	5,9	2,0%	13,8	4,7%	11,0	3,7%
Quetiapina	7,2	9,6%	12,7	15,9%	10,7	13,6%
Clonazepam	3,2	3,0%	6,1	5,5%	5,1	4,6%
Olanzapina ^(s)	1,9	0,32%	5,7	0,99%	4,3	0,74%
Risperidona	2,4	2,1%	3,3	3,2%	3,0	2,8%
Olanzapina	0,94	0,32%	2,8	0,99%	2,2	0,74%

(a) Clonazepam ansiolítico

(s) Quetiapina, olanzapina y risperidona.

En negrita se resalta el valor más elevado para cada subgrupo.

Tabla 6. OR como estimativo de la fuerza de asociación entre sexo, edad y riesgo de consumo de MPI en adultos mayores de 65 años en la RAP Metropolitana de ASSE en 2019*.

Principio activo	Factor	OR	IC 95% OR	Factor	OR	IC 95% OR
Clonazepam				<65 años	1,00	
	Sexo masculino	1,00		>65 años	1,78	1,71-1,85
	Sexo femenino	2,43	2,24-2,63	65-74 años	2,23	2,13-2,33
				≥75 años	1,22	1,15-1,30
Alprazolam				<65 años	1,00	
	Sexo masculino	1,00		>65 años	4,17	4,06-4,28
	Sexo femenino	2,43	2,31-2,56	65-74 años	4,26	4,12-4,40
				≥75 años	4,05	3,90-4,20
Quetiapina				<65 años	1,00	
	Sexo masculino	1,00		>65 años	3,89	3,76-4,03
	Sexo femenino	1,89	1,77-2,01	65-74 años	2,47	2,35-2,60
				≥75 años	5,89	5,65-6,14
Risperidona				<65 años	1,00	
	Sexo masculino	1,00		>65 años	0,98	0,92-1,04
	Sexo femenino	1,70	1,50-1,93	65-74 años	0,76	0,70-0,83
				≥75 años	1,22	1,13-1,32
Flunitrazepam				<65 años	1,00	
	Sexo masculino	1,00		>65 años	2,50	2,42-2,59
	Sexo femenino	2,49	2,32-2,67	65-74 años	2,87	2,76-2,99
				≥75 años	2,06	1,96-2,17
Zolpidem				<65 años	1,00	
	Sexo masculino	1,00		>65 años	5,05	4,87-5,23
	Sexo femenino	2,10	1,97-2,24	65-74 años	4,39	4,20-4,59
				≥75 años	5,99	5,73-6,27

*Se exponen los dos principios más consumidos para cada grupo entre los ansiolíticos, hipnóticos y sedantes.

de estas prescripciones pueden corresponder a trastornos del sueño o a una medicalización del acortamiento fisiológico del tiempo de sueño en el adulto mayor.

Al describir el consumo de MPI mediante el número de usuarios para cada principio activo, alprazolam fue el más prescrito en cada género (a 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 10 hombres) y en cada franja etaria (aproximadamente 1 de cada 6 adultos mayores de cada franja). El riesgo de consumo de un MPI para las adultas mayores fue de aproximadamente 117% más, en relación al riesgo de los varones. El riesgo de consumo según la edad evidencia gran variabilidad según la franja y según el MPI, pero para todos se cumplió que el riesgo de consumo en los adultos mayores fue ampliamente mayor en relación a los menores de 65 años.

Si bien estos números parezcan en primera instancia elevados, deben ser interpretados con cautela a la luz de la correlación con la historia clínica de cada individuo, lo cual excede los objetivos del presente trabajo.

A diferencia de estudios previos que señalan un considerable consumo de antidepresivos en nuestra población⁽²⁰⁾, el presente trabajo evidenció bajos niveles de exposición poblacional en adultos mayores a los MPI dentro de este grupo terapéutico. Esto podría explicarse por un preferente uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incluidos en el vademécum que no se consideran MPI.

Como limitaciones de nuestro estudio podemos comentar que los datos de consumo obtenidos son indirectos, en base a dispensaciones. El retiro del medica-

mento de la farmacia no garantiza su consumo. Debido a que los cálculos se realizaron en base a datos no identificatorios, no fue posible discriminar entre uso agudo o crónico, considerar el uso concomitante de más de un MPI, así como tampoco correlacionar el uso de los fármacos con su indicación. No se obtuvieron datos de combinaciones a dosis fijas con MPI porque solo se estudiaron principios activos individuales.

Conclusiones

Se logró identificar cuáles medicamentos disponibles en el vademécum de la RAP Metropolitana de ASSE durante 2019 son considerados potencialmente inapropiados (MPI) en adultos mayores, gracias a la aplicación de herramientas de apoyo a la prescripción en geriatría. Del total de principios activos disponibles para ser prescritos, solo un 8% se consideró MPI, lo cual evidencia la importancia de contar con un Comité de Terapéutica para la selección de los medicamentos. Adicionalmente se pudo describir el consumo y prescripción (dado que para cada despacho se requiere una prescripción) de estos fármacos durante 2019 y se encontró que los diez más utilizados son psicofármacos: ansiolíticos (clonazepam, alprazolam, diazepam, lorazepam y bromazepam), hipnóticos (flunitrazepam y zolpidem) o antipsicóticos atípicos sedantes (quetiapina, risperidona y olanzapina).

Agradecimientos

A las autoridades de la RAP Metropolitana de ASSE por autorizar la realización de este estudio en su institución. A los estudiantes de medicina Bianca Bazán, Camila Díaz, Diego Bracesco, Ivonne Knuth, Macarena De León, Florencia Castencio, Stefani Feirer, Andrés Machiavello, Ana Lucía Perutti y Agustín Rodríguez, por participar en el análisis e interpretación de los datos. Al Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas por avalar la realización de este estudio y a la Dra. Silvina Bartesaghi por permitir la inclusión de estos estudios en el marco del ciclo de Metodología Científica II, de la carrera Doctor en Medicina en el año 2020.

Abstract

Introduction: older adults are at higher risk for developing adverse drug reactions. Potentially inappropriate medications are drugs that have more risks than benefits in this age group. There are a number of tools to support the prescription of medication in geriatrics that allow the identification of these medications, and by applying studies developed on the use of medications we may describe or analyze their impact on a given population.

Objectives: to recognize availability of potentially inappropriate medications in older adults in ASSE's

Metropolitan RAP during 2019 and to draw conclusions about the current situation in terms of the consumption of this kind of medications.

Method: an institutional analysis of medications available in each healthcare provided was conducted through the application of Beers Criteria 2019, and two anticholinergic risk scales were used to identify potentially inappropriate medications. Subsequently, the use of the medications identified was studied by applying pharmacy dispensing data between January 1 and December 31, 2019. Consumption was expressed in defined daily doses every 1000 adults per year (DHD).

Results: 16 potentially inappropriate medications were identified, the most widely used of which were clonazepam (DHD 69), quetiapine (65.6), alprazolam (DHD 43.7), flunitrazepam (DHD 42.7) and zolpidem (DHD 36.4). **Conclusions:** Applying explicit tools makes it easier to identify potentially inappropriate medications for older adults. An increased consumption of these kinds of drugs was noticed during 2019, as a result of benzodiazepine derivatives and quetiapine.

Resumo

Introdução: os idosos são uma população de risco para o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos. Medicamentos potencialmente inapropriados são aqueles que apresentam maiores riscos do que benefícios nessa faixa etária. Existem ferramentas de apoio à prescrição em geriatría que permitem identificar esses medicamentos e, por meio da aplicação de estudos de utilização de medicamentos, descrever ou analisar seu uso em uma população.

Objetivos: reconhecer a disponibilidade de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos na RAP metropolitana da ASSE durante o ano de 2019 e estabelecer um diagnóstico de consumo durante esse ano.

Método: o formulário institucional foi analisado utilizando os Critérios de Beers 2019 e duas escalas de risco anticolinérgico para identificar medicamentos potencialmente inapropriados. Posteriormente, foi realizado um estudo de consumo dos medicamentos identificados, através dos dados de dispensação da farmácia entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2019. O consumo foi expresso em Doses Diárias Definidas por 1000 idosos-ano (DHD).

Resultados: foram identificados 16 medicamentos potencialmente inapropriados, sendo clonazepam (DHD 69), quetiapina (65,6), alprazolam (DHD 43,7), flunitrazepam (DHD 42,7) e zolpidem (DHD 36,4) os mais utilizados

Conclusões: a aplicação de ferramentas explícitas facilita a identificação de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos; foi observado um alto

consumo dos mesmos em detrimento dos derivados benzodiazepínicos e da quetiapina durante o período do estudo.

Bibliografía

- Uruguay. Parlamento del Uruguay. Cámara de Representantes. Proyecto de Ley. ADULTO MAYOR. CODIGO. APROBACION. Asunto: 133330. 28 diciembre 2016. Disponible en: https://parlamento.gub.uy/documentosyleyes/ficha-asunto/133330/ficha_completa [Consulta: 3 marzo 2022].
- Sarkar U, López A, Maselli JH, Gonzales R. Adverse drug events in U.S. adult ambulatory medical care. *Health Serv Res* 2011; 46(5):1517-33. doi: 10.1111/j.1475-6773.2011.01269.x.
- Gallo C, Vilosio J, Saimovic J. Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. *Evidencia* 2015; 18(4):124-9. doi: 10.51987/evidencia.v18i4.6366 .
- Danza Á, Rodríguez Branco M, López Pampín M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, et al. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):120-7. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000200006 [Consulta: 12 abril 2022].
- Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(2):209-20. doi: 10.1111/bcp.12617.
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175(3):401-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
- Uruguay. Instituto Nacional de Estadística. Censo 2011. Disponible en: <https://www.ine.gub.uy/censos-2011> [Consulta: 3 marzo 2022].
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel..American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4):674-94. doi: 10.1111/jgs.15767.
- Passi A, Margozzini P, Valenzuela E, Hoyl T, Marín PP, Carrasco M, et al. Uso inapropiado de medicamentos en adultos mayores: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010. *Rev Méd Chile* 2016; 144(4):417-25. doi: 10.4067/S0034-98872016000400001.
- Fajreldines A, Insua J, Schnitzler E. Prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada de medicamentos en adultos mayores. *Rev Calid Asist* 2016; 31(5):279-84. doi: 10.1016/j.cali.2015.12.009.
- De la Calle B, Pérez ME, Romero M, García E, Berrocal MA. Carga anticolinérgica: aspectos a considerar. *Bol Farmacot Castilla-La Mancha* 2018; XIX(5):1-6.
- Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008; 4(3):311-20. doi: 10.2217/1745509X.4.3.311.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 168(5):508-13. doi: 10.1001/archinternmed.2007.106.
- Pasina L, Colzani L, Cortesi L, Tettamanti M, Zamboni A, Nobili A, et al. Relation between delirium and anticholinergic drug burden in a cohort of hospitalized older patients: an observational study. *Drugs Aging* 2018; 36(1):85-91. doi: 10.1007/s40266-018-0612-9.
- Gamble DT, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, Myint PK. Baseline anticholinergic burden from medications predicts fatal and non-fatal stroke in the EPIC-Norfolk general population. *Int J Epidemiol* 2018; 47(2):625-33. doi: 10.1093/ije/dyx265.
- Figueras A, Vallano A, Narvaéz E. Fundamentos metodológicos de los EUM. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Managua: Ministerio de Salud de Nicaragua, 2003.
- Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da ed. Barcelona: Masson Salvat, 1993.
- Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):112-9. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000200005 [Consulta: 24 marzo 2022].
- Mato M, Olmos I, Toledo M. Evolución del consumo de antipsicóticos en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug* 2017; 81(2):106-12. Disponible en: http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2018/01/03_OB_2.pdf [Consulta: 5 mayo 2022].
- Pagano E, Domínguez V, Speranza N. Evaluación del consumo en antidepresivos en la población uruguaya entre 2010 y 2014. *Rev Méd Urug* 2021; 37(3):e307304. doi: 10.29193/RMU.37.3.3 .
- Uruguay. Centro Nacional de Afiliados de ASSE. Disponible en: <https://www.asse.com.uy> [Consulta: 12 abril 2022].
- Aging Brain Program. Anticholinergic Cognitive Burden Scale 2012 Update. Disponible en: <https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf> [Consulta: 27 marzo 2022].
- Rudolph J, Salow M, Angelini M, McGlinchey R, McGlinchey R. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 168(5):508-13. doi: 10.1001/archinternmed.2007.106.
- Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Indicadores de desempeño asistencial. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/tematica/indicadores-desempeno-asistencial> [Consulta: 12 abril 2022].
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research. Disponible en: <https://www.whocc.no/> [Consulta: 24 marzo 2022].
- Misa A. Utilización de benzodiazepinas en el adulto mayor de la Red de Atención Primaria Metropolitana de ASSE. (Trabajos realizados en el marco del residentado del Diploma de Especialista en Farmacia Hospitalaria, Facultad de Química, UdelaR). En: Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. XII Jornadas Académicas

- del Diploma de Especialista en Farmacia Hospitalaria. Montevideo, 10-11 agos 2018.
27. Qualgia N, Paciaroni J, Elías M, Leiva M. Consumo de benzodiazepinas en una comuna de la región metropolitana de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina. *Aten Primaria* 2009; 41(9):520-1. doi: 10.1016/j.aprim.2008.12.008.
28. Cabaleiro F, Corrales O. Antipsicóticos para el tratamiento de síntomas del comportamiento en las demencias. *Bol Ter Andal* 2018; 33(3):20-7. doi: 10.11119/BTA2018-33-03.
29. Hálfðánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Fusté AC, et al. International trends in antipsychotic use: a study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(10):1064-76. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.07.001.

Contribución de autores

Santiago Cabral, ORCID 0000-0001-7337-0473. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Javier Jara, ORCID 0000-0002-4590-7824. Análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Alejandro Goyret, ORCID 0000-0002-4854-2576. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica

Mauricio Castro, ORCID 0000-0003-0113-090X. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, revisión crítica.

Stefano Fabbiani, ORCID 0000-0002-8720-7228. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica

Federico Garafoni, ORCID 0000-0002-2629-3273. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Alex Edelman, ORCID 0000-0001-6566-0323. Análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.