

Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos.

J. Alejandro Castro-Rodríguez ^a, Juan P. Orozco-Hernández ^b, Daniel S. Marín-Medina ^b

^a MD, Internista Geriatra, IPS Universitaria - Clínica Leon XIII Medellín, Colombia.

^b Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

Fecha de Recepción: 15/08/2015

Fecha de Solicitud de Correcciones: 30/09/2015

Fecha de Aceptación: 15/10/2015

Resumen

La prescripción de medicamentos en pacientes ancianos es y ha sido compleja debido a la influencia de los cambios fisiológicos de la edad en el metabolismo de estos, a los sesgos de selección de diversos ensayos clínicos que excluyen pacientes geriátricos, al mayor número de comorbilidades y al mayor riesgo de toxicidad e interacciones farmacológicas. De esta manera, los pacientes geriátricos han sido blanco de la polifarmacia y de la prescripción inapropiada de medicamentos, y como consecuencia de ello, de mala adherencia a los esquemas terapéuticos, deterioro en la calidad de vida, cascadas de prescripción y en general mayor morbimortalidad. Por esta razón, se han diseñado herramientas para la clasificación de prescripciones inadecuadas que buscan otorgarle al médico un apoyo para el correcto manejo farmacológico de estos pacientes, de estos, los Criterios de Beers y los Criterios STOP-START han sido los más utilizados.

Palabras claves: Colombia; Polifarmacia; Adulto mayor; Reducción daño

Consumption and Drugs prescription potentially dangerous in elderly people

Abstract

The prescription of drugs in elderly patients is and has been complex due to the influence of the physiological age changes in their metabolism, the selection bias of various clinical trials exclude older patients, the largest number of comorbidities and increased risk of toxicity and drug interactions. Thus, elderly patients have been targets of polypharmacy and inappropriate prescribing of drugs, and as a result, poor adherence to treatment regimens, impaired quality of life, prescription cascade and generally higher morbidity and mortality. For this reason, tools have been designed for the classification of inappropriate prescriptions seeking to give medical support for the proper pharmacological management of these patients, of these, the Beers criteria and STOP-START criteria have been the most used.

Key words: Colombia; Polypharmacy; Aged; Harm Reduction.

Introducción

El proceso de formulación de un medicamento a los pacientes ancianos es complejo, dado que se debe elegir correctamente la indicación del medicamento, la dosis y el riesgo de toxicidad. Este proceso se dificulta ya que a menudo muchos estudios previos a la comercialización de un medicamento excluyen a los pacientes geriátricos y las dosis aprobadas pueden no ser las apropiadas para ellos (1). Muchos medicamentos deben usarse con precaución debido a los cambios en la farmacocinética (es decir, la absorción, distribución, metabolismo y excreción) y la farmacodinamia (los efectos fisiológicos de la droga) relacionados con la edad (2, 3).

La polifarmacia puede ser entendida como el uso simultáneo o excesivo de varios medicamentos, por ejemplo un número grande de fármacos o una dosis excesiva (4). Ésta en algunos casos lleva a interacciones medicamentosas, en donde el anciano con múltiples comorbilidades es el más expuesto a esta situación (5). El declive de la función de órganos como parte normal del envejecimiento adiciona la problemática de las reacciones adversas en este grupo poblacional (6-8). Estas reacciones adversas producen aumento en las admisiones hospitalarias y está asociada con incremento en la morbilidad y mortalidad (9, 10). La polifarmacia debe extenderse a todos los medicamentos que consume el paciente, independiente de si son prescritos como medicamentos de uso agudo o crónico, en otras palabras los medicamentos con receta, medicamentos con venta libre, medicina complementaria y alternativa así como los suplementos nutricionales ampliamente usados en la población anciana (11-13).

Los criterios Beers y STOP –START se han ideado para mejorar la prescripción y disminuir las reacciones medicamentosas (14, 15).

Definición:

Existen múltiples definiciones utilizadas en la literatura para describir la polifarmacia. Esta se define simplemente como el uso de múltiples medicamentos por un paciente, aunque el número mínimo preciso de los medicamentos utilizados para definir “polifarmacia” es variable. Esta se describe numéricamente como cinco o más medicamentos recetados en cualquier momento (16), incluyendo los medicamentos sin fórmula médica o los suplementos herbales. Hay también definiciones cualitativas en función de la literatura que se revisa.

El número umbral para definir la polifarmacia ha cambiado con el tiempo, ya que el número concomitante de fármacos usados se ha incrementado constantemente (17, 18). Los primeros estudios de la polifarmacia se centraron en el uso simultáneo de dos, tres o cuatro medicamentos. En el año de 1997 se definió polifarmacia menor como el uso de 2 a 4 medicamentos y más de 5 como polifarmacia mayor (19), esta definición tuvo modificaciones posteriormente, hasta definirse entre cero y 5 medicamentos como no polifarmacia, entre 5 a 10 como polifarmacia y más de 10 como polifarmacia excesiva (20).

Las definiciones anteriores si bien parecen claras están aún por ser aceptadas completamente pues otros autores consideran que una elección de los límites adecuados para el número de medicamentos puede ser contraproducente en poblaciones con múltiples comorbilidades (21). Estos se refieren a polifarmacia excesiva como el uso simultáneo de medicamentos que no tienen indicación clínica y no a un número específico de estos (22). Este ejemplo se explica así: imaginemos un paciente que es hospitalizado y se inicia profilaxis para úlcera por estrés con inhibidores de la bomba de protones, si el medicamento se continúa en forma ambulatoria, este medicamento se considera innecesario (polifarmacia) puesto que ya perdió la indicación (23).

Prevalencia de la polifarmacia:

La prevalencia varía según la definición utilizada, para el año de 1998-1999 un total de 25% norteamericanos mayores de 18 años consumían más de 5 medicamentos por semana y solo 10% más de 10 medicamentos semana. Del 44% al 57% respectivamente de hombres y mujeres mayores de 65 años tomaban más de 5 medicamentos y un 12% de ambos sexos tomaban más de diez medicamentos (24). El consumo de medicamentos naturistas o suplementos dietarios ha sido reportado entre un 30-50% en la población anciana (25, 26).

La prevalencia de polifarmacia reportada en la literatura va desde el 5% al 78%. El número promedio de prescripciones tomado diariamente por los pacientes ambulatorios de edad avanzada oscila entre dos y nueve medicamentos, siendo más común en mujeres y su prevalencia aumenta con la edad (23). La prevalencia de polifarmacia definida como el uso innecesario de medicamentos sin justificación clínica es del 60% (carecían de una indicación o eran subóptimos) (22). En nuestro medio la prevalencia de polifarmacia en una población institucionalizada fue del 53,83% (27).

Consecuencias de la polifarmacia

Reacciones adversas medicamentosas:

Es conocido que el anciano es más susceptible a las reacciones adversas medicamentosas e interacciones derivadas del uso de varios medicamentos. En esta población la polifarmacia es responsable del 10% de consultas a servicios de urgencias, genera un 10-17% de admisiones hospitalarias, de estas admisiones el 38% amenazan la vida. Los trastornos más frecuentemente encontrados son hipoglucemia, sobreanticoagulación, hipotensión arterial, falla renal y trastornos hidroelectrolíticos (28), con una tasa de eventos adversos cercana al 50,1 por cada 1000 pacientes al año. La mortalidad por reacciones adversas medicamentosas puede ser la cuarta causa de muerte en los hospitales de norte américa (29), en Noruega 18% de las muertes en las salas de Medicina interna se ha asociado con reacciones adversas medicamentosas (30) y en Suecia un 3.3% de las muertes se asocian con reacciones adversas medicamentosas (31). Lo preocupante es que los médicos y enfermeras sólo detectan entre 5% y 15% de estas reacciones adversas cuando utilizan evaluaciones sistematizadas con ayudas por ordenador (32).

Esta también se relaciona directamente con caídas, confusión y deterioro cognitivo (20). El sustrato de la polifarmacia es el aumento de la población mayor de 65 años, con múltiples patologías muchas de estas susceptibles de tratamiento médico (4, 22, 33).

Esta situación se explica en la medida que los ancianos son un grupo vulnerable al desarrollo de reacciones medicamentosas, esta predisposición está asociada con una disminución de reserva

funcional (34). Los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia que ocurren en el envejecimiento y el gran número de enfermedades crónicas que llevan a la necesidad de múltiples tratamientos (35).

El uso de medicamentos y la pérdida del estado funcional también han sido evaluados (36). En un meta análisis de 19 estudios que evaluó el impacto de la polifarmacia en la funcionalidad encontró mayor riesgo de empeoramiento de la función en ancianos sometidos a polifarmacia y entre los medicamentos que mayor impacto tienen en la funcionalidad están las benzodiacepinas, antidepresivos principalmente la amitriptilina, en paciente hospitalizados en centros de rehabilitación los hipnóticos/ ansiolíticos (fenobarbital-zolpidem) tuvieron menor recuperación funcional que los no usuarios de estos (36).

En Colombia: se han realizado varios estudios; En paciente que consultan a un servicio de urgencias de la ciudad de Manizales se encontró una frecuencia de eventos adversos del 6.8% con mayor número de reacciones medicamentosas gastrointestinales (48.1%), endocrino y metabólico (37%). Siendo los medicamentos antiplaquetarios, hipoglicemiantes, diuréticos y analgésicos- los mayormente formulados, el número de enfermedades fue el principal determinante de riesgo de reacciones adversas (36).

En otro estudio realizado en la ciudad de Pereira, se encontró en el análisis multivariado que las RAM en sistema nervioso se asociaron con edad mayor de 55 años, uso de antieméticos y psicofármacos; La edad de los pacientes con reacciones adversas tipo A fue significativamente mayor que la de aquellos con RAM tipo B, a mayor edad los pacientes tomaban más medicamentos y se elevaba su riesgo de sufrir RAM, relacionado con la polifarmacia (37).

De los ancianos particularmente los muy ancianos mayores de 80 años, con múltiple comorbilidades y con expectativa de vida corta menor a los 3 años son los más susceptibles de reacciones adversas medicamentosas (4, 22, 33).

Interacción Medicamentosa:

Los ancianos están en alto riesgo de interacciones medicamentosas debidas a la polifarmacia, comorbilidad, y la disminución del estado nutricional, que puede afectar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos (23), los estudios informan que la prevalencia de las potenciales interacciones fármaco-fármaco es del 35 % al 60%. En ancianos el riesgo de interacciones fármaco-fármaco aumenta con el número de fármacos y puede llegar al 100%, con ocho o más medicamentos de uso simultáneo (23). El efecto de un medicamento puede ser influenciado por otro que el individuo esté tomando (interacción medicamento- medicamento), alimentos, bebidas o suplementos (interacción medicamento-nutriente) (38).

La interacción medicamento-medicamento se incrementa exponencialmente con el número de medicamentos consumidos (39), así para 5 medicamentos hay 10 posibles interacciones, para 10 medicamentos hay 45 posibles interacciones y para 15 medicamentos hay casi 105 posibles interacciones.

Hay otra interacción que merece la pena ser mencionada y es la interacción medicamento enfermedad, la cual ocurre cuando una enfermedad se empeora por la prescripción de un medicamento prescrito (40). Es el caso de un paciente que es diabético e ingresa con una exacerbación de su EPOC, para esto el médico tratante le formula esteroides orales, este último le puede generar a nuestro paciente una crisis hiperglicémica que descompensa su diabetes mellitus.

Cascadas de prescripción:

Esta cascada se produce cuando un nuevo medicamento se prescribe para tratar síntomas que surgen de un evento adverso de otro no reconocido que está relacionado a una terapia existente. El paciente está entonces en riesgo de desarrollar eventos adversos por medicamentos adicionales relacionados con la nueva terapia. Los adultos mayores con enfermedades crónicas y múltiples terapias tienen un riesgo particular para la cascada de la prescripción (41).

Imaginemos un anciano con osteoartritis de rodillas, diabético y obeso al que se le formula un medicamento como el Ibuprofeno para el dolor, este AINEs le generó una enfermedad ácido péptica, además de un alza de la presión arterial, el médico tratante para esto le formula un inhibidor de la bomba de protones y una tiazida, esta última le induce una hiperuricemia, es una cascada pues ahora nuestro paciente se deberá formular con tratamiento para, enfermedad ácido péptica, hipertensión arterial y un ataque de gota, otro ejemplo sería un medicamento antipsicótico que induzca síntomas extrapiramidales, hace necesario que se formule otro medicamento que module los síntomas parkinsonianos.

No adherencia al tratamiento médico:

Los regímenes de medicación muy complejos y la polifarmacia, llevan a una mala adherencia al tratamiento médico, esta falta de adherencia al tratamiento se asocia con malos desenlaces en salud, progresión de la enfermedad, falla terapéutica y hospitalizaciones (23, 42), lo paradójico es que también lleva a aumentos en el número de medicamentos prescritos. Esto es así: tenemos un paciente que de base es hipertenso, diabético y sufre EPOC, se trata con metformina y glibenclamida para su diabetes además de, estatinas, IECA y ASA, el paciente está generando reacciones adversas como hipoglicemias y dispepsia, decide entonces no tomar más medicamentos, con el tiempo el paciente sufre una descompensación metabólica severa y un síndrome coronario agudo, que requiere ser manejado hospitalariamente, una vez sea dado de alta podemos predecir que el paciente requerirá además de la terapia medicamentosa que traía: anti agregación dual, beta-bloqueadores, Insulinoterapia y uso de glucómetros para control metabólico.

Incremento de los Síndromes Geriátricos

Deterioro Cognitivo:

En este apartado se incluye el delirium y la demencia: este deterioro se produce comúnmente en ancianos, si bien la causa del delirium es multifactorial, los medicamentos son un factor de riesgo común y pueden ser la causa desencadenante en un 12 % a 39% de los casos (43) y se ha descrito que si a un paciente anciano el día previo al inicio del delirium se le sumaron 4 o más medicamentos (44), esta suma es el factor de riesgo más importante para desarrollarlo (23). Los fármacos más comunes asociados con delirium son los opiáceos, benzodiazepinas y los anticolinérgicos. Del mismo modo, las clases de fármacos que pueden exacerbar la demencia son las benzodiazepinas, anticonvulsivos y medicamentos anticolinérgicos como antidepresivos tricíclicos (33).

Caídas:

Las caídas son un problema especialmente relacionado a las personas mayores, causando aumento de la morbilidad y la mortalidad. El uso de cuatro o más medicamentos se asoció con un mayor riesgo de caídas y caídas recurrente (45), los medicamento psicotrópicos y

cardiovasculares son de particular interés debido a su asociación con un mayor riesgo de caídas (46, 47).

Desnutrición y polifarmacia:

La polifarmacia también lleva al anciano a un mayor riesgo de desnutrición, esto es explicable pues puede ocurrir una disminución de la ingesta de fibra soluble y no soluble, vitaminas solubles en grasa, vitaminas del grupo B y minerales (48), otro aspecto importante es el impacto que tienen algunos medicamentos como los calcio-antagonistas, los beta-bloqueadores y los IECAS al generar disgeusia y malos hábitos alimentarios.

Otro síndrome geriátrico a tener en cuenta con la polifarmacia es la incontinencia urinaria (49) especialmente cuando se usan diuréticos (50).

Medicamentos anticolinérgicos y sedativos:

Los medicamentos anticolinérgicos son usados de forma rutinaria en el tratamiento de muchas enfermedades. Se relacionan con efectos adversos a corto plazo como efectos periféricos (boca seca, constipación, retención urinaria, visión borrosa) y efectos centrales (confusión, déficit de atención, alucinaciones) (51).

Prescripción inapropiada (PI)

La prescripción de Medicación Potencialmente Inapropiada en Ancianos (MPIA) es la prescripción de fármacos cuyo riesgo sobrepasa el beneficio potencial (39).

Se considera que un fármaco es adecuado o apropiado si su uso está apoyado por una indicación clara y determinada, es tolerado adecuadamente por el paciente y es costo- efectivo. Además, la prescripción adecuada en los mayores debe tener en cuenta la esperanza de vida individual del paciente, evitando terapias preventivas en aquellos pacientes con pronóstico de corta supervivencia y promoviendo fármacos con relación beneficio/riesgo favorable (52, 53)

Por otra parte, se considera que una prescripción es inapropiada cuando el riesgo de sufrir efectos adversos es superior al beneficio clínico, especialmente cuando existe evidencia de la existencia de alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces (52).

La PI también incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o mayor duración de la indicada, el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad, y fármacos duplicados o de la misma clase (52). La PI incluye además, conceptualmente, la no utilización de fármacos beneficiosos que sí están clínicamente indicados, pero que a menudo no se prescriben en pacientes mayores por diferentes razones, no siempre bien determinadas (52).

La PI es frecuente en los Estados Unidos y en Europa, va desde un 12% en ancianos de la comunidad y 40% de los ancianos residentes en hogares (54-60). Hay una clara asociación entre el número de medicamentos prescritos y la prescripción inadecuada (58). En Colombia la PI de medicamentos se estudió con una muestra de 423 pacientes mayores de 65 años en la consulta externa de atención primaria, Encontrando según los criterios de Beers que el 21,5 % de los pacientes recibieron PI, siendo mayor esta en pacientes con afección musculoesquelética y del tejido conectivo, sistema nervioso y respiratorio, y al igual que en los estudios extranjeros se encontró asociación entre polifarmacia y prescripción inadecuada (39).

Son varias las herramientas para la clasificación de prescripciones inadecuadas, casi todos centrados en personas de edad avanzada (61)

tal es el caso de los criterios de Beers (62), la más utilizada en Europa y Norte América (61) y los criterios START-STOP (14) (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*)- START (*Screening Tool to Alert doctors to Right i.e. appropriate, indicated Treatment*).

Criterios Beers: En 1991, Beers y sus colaboradores desarrollaron los primeros criterios explícitos para determinar la medicación potencialmente inapropiada utilizada en pacientes mayores (62). En el año 2012 y ahora para el 2015, la Sociedad Americana de Geriátrica ha llevado a cabo una actualización de los mismos. Incluyen dos listas de fármacos inadecuados en pacientes mayores; una tiene en cuenta las comorbilidades del paciente y la otra es independiente del diagnóstico del mismo.

Los criterios incluyen una lista de medicamentos designados en una de tres categorías: los que siempre se deben evitar (por ejemplo, barbitúricos, clorpropamida, escala móvil de insulina, gliburida y megestrol) ; aquellos que son potencialmente inadecuados en pacientes según la patología en particular o síndromes geriátricos dado que pueden exacerbar los síntomas (Ej: las tiazolidinedionas deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes con caídas y fracturas) y aquellos que se debe utilizar con precaución. Entre los fármacos que están descritos en estos criterios se encuentran incluidos benzodiazepinas, hipoglucemiantes orales, barbitúricos de corta duración, antidepresivos con efectos anticolinérgicos, opioides, tratamientos ineficaces de demencia, dipiridamol, AINEs, relajantes musculares, antiespasmódicos gastrointestinales y antieméticos (15).

Los criterios Beers son discutidos pues muchos de los fármacos incluidos no hacen parte de los formularios de los países que usan esta herramienta (52). Por otro lado, muchos de los fármacos incluidos en estos criterios no están, de hecho, contraindicados absolutamente en los mayores, como puede ser el caso de oxibutinina, amitriptilina, amiodarona, nitrofurantoína, doxazosina o naproxeno, de acuerdo con la última versión del British National Formulary (1). Otro problema práctico es la presentación desordenada de los fármacos en sus dos listados ("Independiente del diagnóstico" y "Dependiente del diagnóstico"). Por último, los criterios de Beers no incluyen otros patrones de prescripción inadecuada, como las interacciones entre fármacos, la duplicidad terapéutica o la prescripción inadecuada por omisión de fármacos que deberían utilizarse (1, 15).

Pese a todo esto los criterios del Beer se utilizan cada vez más para controlar la calidad en la atención de los adultos mayores y la validez de estos criterios de esta sustentada en su capacidad para predecir resultados adversos, convirtiéndose en una herramienta de uso cada vez más importante.

Criterios STOP-START: estos criterios nacidos en Irlanda y su desarrollo se ha asumido en Europa. Están organizados en sistemas fisiológicos y se pueden aplicar en 5 minutos, evalúan los errores o las omisiones del tratamiento (1). Son dos grupos de criterios: los STOPP (por la palabra inglesa "parar" o "detener") y los START (por "empezar")(14).

Los criterios STOPP constituyen una lista validada de potenciales prescripciones inadecuadas (PPI) en pacientes mayores, basadas en la evidencia clínica. Reflejan la opinión de un panel multidisciplinar de 18 expertos y tienen en cuenta interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad. Cada criterio va acompañado de una explicación concisa que explica el motivo por el cual la prescripción se considera potencialmente inapropiada (63).

Los criterios START constituyen una lista de 22 criterios que reflejan la omisión de prescripción de medicación indicada en el paciente mayor en determinadas situaciones clínicas. Representan un nuevo aspecto en la detección de PPI, al detectar fármacos no prescritos con efectos beneficiosos evidentes(64)

Factores asociados con polifarmacia:

Los numerosos y diversos factores posiblemente causales de la polifarmacia no se han estudiado a la misma medida que las consecuencias de la misma. Hay un gran número de condiciones y factores asociados, pero la causalidad no siempre ha sido determinada de forma explícita (4, 6, 18, 22). Estos factores son en algunos casos dependientes del sistema de salud, dependientes del paciente, dependientes del médico y de la interacción entre el paciente y el médico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización de este artículo.

Referencias

1. Cho S, Lau SJ, Tandon V, Kumi K, Pfuma E, Abernethy DR. Geriatric drug evaluation: where are we now and where should we be in the future? *Archives of internal medicine*. 2011;171(10):937-40.
2. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(2):67-76.
3. Hutchison LC, O'Brien CE. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *Journal of Pharmacy Practice*. 2007;20(1):4-12.
4. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2007;5(4):345-51.
5. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *Jama*. 2003;289(13):1652-8.
6. Patel RB. Polypharmacy and the Elderly. *Journal of Infusion Nursing*. 2003;26(3):166-9.
7. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(8):945-8.
8. Lindley CM, Tully M, Paramsothy V, Tallis R. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age and Ageing*. 1992;21(4):294-300.
9. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Annals of Pharmacotherapy*. 1993;27(7-8):832-40.
10. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. *Drugs & aging*. 2005;22(1):69-82.
11. Batty GM, Osborne C, Swift C, Jackson S. The use of over-the-counter medication by elderly medical in-patients. *Postgraduate medical journal*. 1997;73(865):720-2.
12. Nahin RL, Pecha M, Welmerink DB, Sink K, DeKosky ST, Fitzpatrick AL. Concomitant use of prescription drugs and dietary supplements in ambulatory elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(7):1197-205.
13. Wold RS, Lopez ST, Yau CL, Butler LM, Pareo-Tubbeh SL, Waters DL, et al. Increasing trends in elderly persons' use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005;105(1):54-63.

14. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;46(2):72-83.
15. The American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616-31.
16. Grimmsmann T, Himmel W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009;18(12):1206-13.
17. Hovstadius B, Hovstadius K, Åstrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy—an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2010;10(1):16.
18. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(8):809-17.
19. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *E J Clin Pharmacol*. 1997;53(1):7-11.
20. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs & aging*. 2009;26(12):1039-48.
21. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *Jama*. 2005;294(6):716-24.
22. Fulton MM, Riley Allen E. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2005;17(4):123-32.
23. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clinics in geriatric medicine*. 2012;28(2):173-86.
24. Rambhade S, Chakarborty A, Shrivastava A, Patil UK, Rambhade A. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications. *Toxicology international*. 2012;19(1):68.
25. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Archives of internal medicine*. 2005;165(3):281-6.
26. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *Jama*. 2008;300(24):2867-78.
27. Cuadros C, Fabián R. Polifarmacia en una población mayor institucionalizada en Cundinamarca: Universidad Nacional de Colombia.
28. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama*. 2003;289(9):1107-16.
29. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*. 1998;279(15):1200-5.
30. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(19):2317-23.
31. Jönsson AK, Hakkarainen KM, Spigset O, Druid H, Hiselius A, Hägg S. Preventable drug related mortality in a Swedish population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(2):211-5.
32. Bush T. Adverse drug reactions in hospitalized patients. *Jama*. 1998;280(20):1741-.
33. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F, Jr. Polypharmacy and the geriatric patient. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(2):371-90, vii.
34. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the Elderly Part I: Sensitivity of the Elderly to Adverse Drug Reactions*. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1988;36(2):142-9.
35. Bates DW. Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be? *Jama*. 1998;279(15):1216-7.
36. Ocampo JM, Chacón JA, Gómez JF, Curcio CL, Tamayo FJ. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Colombia Médica*. 2008;39(2):135-46.
37. Machado-Alba JE, Moncada-Escobar JC. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes que consultaron a instituciones prestadoras de servicios en Pereira, Colombia. *Rev Salud Publica*. 2006;8(2):200-8.
38. Manzi SF, Shannon M. Drug Interactions—A Review. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2005;6(2):93-102.
39. Holguín-Hernández E, Orozco-Díaz JG. Potentially inappropriate medication in elderly in a first level hospital, Bogota 2007. *Revista de salud publica*. 2010;12(2):287-99.
40. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *Bmj*. 2015;350:h949.
41. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315(7115):1096-9.
42. Salazar JA, Poon I, Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert opinion on drug safety*. 2007;6(6):695-704.
43. Alagiakrishnan K, Wiens C. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgraduate Medical Journal*. 2004;80(945):388-93.
44. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275(11):852-7.
45. Tromp AM, Pluijm SM, Smit JH, Deeg DJ, Bouter LM, Lips P. Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):837-44.
46. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(1):30-9.
47. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(1):40-50.
48. Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2011;28(4):315-23.
49. Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM. Polypharmacy and its effect on urinary incontinence in a geriatric population. *British journal of urology*. 1993;71(3):265-9.

50. Ruby CM, Hanlon JT, Fillenbaum GG, Pieper CF, Branch LG, Bump RC. Medication use and control of urination among community-dwelling older adults. *Journal of aging and health*. 2005;17(5):661-74.
51. Kidd AC, Musonda P, Soiza RL, Butchart C, Lunt CJ, Pai Y, et al. The relationship between total anticholinergic burden (ACB) and early in-patient hospital mortality and length of stay in the oldest old aged 90 years and over admitted with an acute illness. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2014.
52. Silveira ED, García MM, Errasquin BM, Castellano CS, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2009;44(5):273-9.
53. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *The Lancet*. 2007;370(9582):173-84.
54. Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington,DC : 1996)*. 2002;42(6):847-57.
55. Hanlon JT, Schmader KE, Boulton C, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(1):26-34.
56. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C. Inappropriate prescribing in geriatric patients. *Current psychiatry reports*. 2008;10(1):37-43.
57. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;69(5):543-52.
58. Tragani E, Casula M, Pieri V, Favato G, Marcobelli A, Trotta MG, et al. Prevalence of the prescription of potentially interacting drugs. *PLoS One*. 2013;8(10):e78827.
59. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients in Swiss Managed Care Plans: Prevalence, Determinants and Association with Hospitalization. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105425.
60. Galvin R, Moriarty F, Cousins G, Cahir C, Motterlini N, Bradley M, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):599-606.
61. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing*. 2008;37(2):138-41.
62. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825-32.
63. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing*. 2008;37(6):673-9.
64. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing*. 2007;36(6):632-8.
65. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286(6):708-13.
66. McMurdo MET, Roberts H, Parker S, Wyatt N, May H, Goodman C, et al. Improving recruitment of older people to research through good practice. *Age and Ageing*. 2011.
67. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ*. 2012;344.
68. Farkouh ME, Fuster V. Time to welcome the elderly into clinical trials. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(11):673-.
69. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(27):2061-7.
70. Cohen-Mansfield J. Recruitment rates in gerontological research: the situation for drug trials in dementia may be worse than previously reported. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2002;16(4):279-82.
71. Elley CR, Robertson MC, Kerse NM, Garrett S, McKinlay E, Lawton B, et al. Falls Assessment Clinical Trial (FACT): design, interventions, recruitment strategies and participant characteristics. *BMC public health*. 2007;7:185.
72. Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 1:65-70.
73. Morse AN, Labin LC, Young SB, Aronson MP, Gurwitz JH. Exclusion of elderly women from published randomized trials of stress incontinence surgery. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(3):498-503.
74. Crome P, Cherubini A, Oristrell J. The PREDICT (increasing the participation of the elderly in clinical trials) study: the charter and beyond. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2014;7(4):457-68.
75. Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(8):1922-6.
76. Denson AC, Mahipal A. Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2014;21(3):209-14.
77. Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *American journal of public health*. 2010;100 Suppl 1:S105-12.
78. Linnebur SA, O'Connell MB, Wessell AM, McCord AD, Kennedy DH, DeMaagd G, et al. Pharmacy Practice, Research, Education, and Advocacy for Older Adults American College of Pharmacy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2005;25(10):1396-430.