



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**“RELACIÓN ENTRE POLIFARMACIA Y MORTALIDAD EN
ADULTOS MAYORES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
GERIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE LOS
AÑOS 2010-2015”**

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Carol Ivette Plasencia Castillo (0000-0001-7777-1661)

Brenda Karol Salvatierra Hoyos (0000-0002-4692-903X)

Asesor:

Fernando Miguel Runzer Colmenares (0000-0003-4045-0260)

Lima – Perú

2022

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 17 de febrero de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Mg. Ian Christian Dennis Falvy Bockos	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Esp. Yahaira Becerra Becerra	
Miembro: Méd. Esp. Andrea Sofía Merino Taboada	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

"RELACIÓN ENTRE POLIFARMACIA Y MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE GERIATRIA DEL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE LOS AÑOS 2010-2015"

Presentada por las estudiantes:

Carol Ivette Plasencia Castillo y Brenda Karol Salvatierra Hoyos

Para optar el título de médicas cirujanas.

Asesoradas por: Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de las estudiantes de pregrado de la carrera Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesisista: Carol Ivette Plasencia Castillo			Nota (en letras): dieciséis (16)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()
Tesisista: Brenda Karol Salvatierra Hoyos			Nota (en letras): dieciséis (16)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Mg. Ian Christian Dennis Falvy Bockos
Presidente del Jurado



Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares
Asesor



Méd. Esp. Yahaira Becerra Becerra
Miembro 1



Méd. Esp. Andrea Sofía Merino Taboada
Miembro 2

RESUMEN

Introducción: La polifarmacia es frecuente en los adultos mayores. La asociación entre polifarmacia y mortalidad es controvertida debido a la dificultad del control de confusores, como la comorbilidad y la interacción entre ellas y el sexo.

Objetivos: demostrar la asociación entre polifarmacia y mortalidad, así como el rol del sexo y la comorbilidad en adultos mayores.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo. Se analizó una base de datos de un estudio realizado en un consultorio externo de geriatría en un hospital militar en Perú. Se incluyeron pacientes ambulatorios ≥ 60 años de edad. Se define polifarmacia como el consumo de ≥ 5 fármacos por ≥ 90 días. Se realizaron regresiones de Cox ajustadas por edad, estado civil, deterioro cognitivo, fragilidad física, dependencia funcional y número de comorbilidades. Se realizaron análisis de subgrupos para el riesgo de muerte por polifarmacia estratificados por sexo y presencia de comorbilidad.

Resultados: La polifarmacia incrementó el riesgo de mortalidad en el modelo ajustado por sexo en 15.16 veces (1.80-21.66) y en 5.55 (2.90-10.06) para mujeres y varones respectivamente. El Hazard Ratio en pacientes no comórbidos fue de 1.94 (1.17-2.05; IC95%).

Conclusiones: El riesgo de mortalidad por polifarmacia es mayor en las mujeres que en los varones. La polifarmacia es un factor de riesgo para mortalidad independientemente del sexo y las comorbilidades del paciente.

Palabras clave: Polifarmacia, mortalidad, anciano, comorbilidad, sexo

ABSTRACT

Introduction: Polypharmacy is frequent in older adults. The association between polypharmacy and mortality is controversial due to the difficulty of controlling confounding factors, such as comorbidity or gender.

Objectives: The main objective of this study was to demonstrate the association between polypharmacy and mortality in older adults. The secondary objective was to determine the role of comorbidity and sex in the association between polypharmacy and mortality.

Materials and methods: Retrospective, analytical, observational study. A database of an outpatient geriatric clinic in a military hospital in Peru was analyzed. Outpatients ≥ 60 years of age were included. We defined polypharmacy as the consumption of ≥ 5 drugs for ≥ 90 days. Cox regressions adjusted for age, marital status, cognitive impairment, physical frailty, functional dependence, and number of comorbidities were performed. Subgroup analyzes were performed for the risk of death from polypharmacy stratified by sex and presence of comorbidity.

Results: Polypharmacy increased the risk of mortality. The Hazard Ratio adjusted for sex was 15.16 (1.80-21.66) and 5.55 (2.90-10.06) for women and men respectively. The Hazard Ratio in non-comorbid patients was 1.94 (1.17-2.05; CI=95%).

Conclusions: The risk of mortality due to polypharmacy is higher in women than in men. Polypharmacy is a risk factor for mortality regardless of the sex and comorbidities of the patient.

Key words: Polypharmacy, mortality, aged, comorbidity, sex.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional es un fenómeno mundial que se evidencia en las últimas décadas. Las Naciones Unidas estiman que para el año 2050 la proporción de personas mayores de 60 años será el doble de la que existe en la actualidad, donde alcanzará un 22% de la población(1). En Latinoamérica, se prevé que la población de 60 años o más conformará un 25.4% de la población total en el año 2050(2), con el consecuente incremento del número de caídas, hospitalizaciones, polifarmacia y mortalidad(3). Los pacientes geriátricos requieren un manejo más complejo que con frecuencia implica el uso de múltiples fármacos. Ello puede generar preocupación por los potenciales daños generados por la polifarmacia(4).

La polifarmacia se describe como el uso concomitante de varios medicamentos, lo cual incluye tanto los prescritos como los de libre venta(5). En la literatura, se define operacionalmente como el consumo de cinco fármacos o más por un periodo mayor de noventa días(6). La frecuencia de la polifarmacia incrementa con la edad, el número y grado de severidad de las patologías. Alcanza una frecuencia de hasta 40% en adultos mayores, la cual aumenta hasta un 85% en gerontes comórbidos(5). Los problemas relacionados a la polifarmacia incluyen el aumento de las prescripciones inadecuadas, reacciones adversas medicamentosas e interacciones farmacológicas, la peor adherencia al tratamiento y el potencial incremento de las hospitalizaciones y de la mortalidad, entre otros(7).

Sin embargo, el impacto clínico que tiene la polifarmacia sobre la mortalidad en adultos mayores presenta resultados inconsistentes en la literatura(6). Algunos autores describen que la polifarmacia incrementa la mortalidad de manera independiente en adultos mayores(8,9), mientras otros reportan ausencia de efecto(10). Las diferencias en los resultados pueden deberse tanto a la heterogeneidad de las poblaciones analizadas como a la dificultad para controlar variables confusoras. Estudios previos no excluyeron a pacientes con enfermedades severas al momento de su enrolamiento(8), por lo que se considera que sus resultados pueden sobreestimarse o carecer de precisión.

Las limitaciones metodológicas y la controversia encontrada en la literatura impiden determinar el grado de asociación real entre polifarmacia y la mortalidad. Debido a la relevancia que tiene la polifarmacia en la práctica clínica, el conocer si esta condición incrementa el riesgo de muerte en pacientes geriátricos independientemente de sus comorbilidades posibilitará dilucidar su desconocimiento por los pocos trabajos al respecto, optimizar el manejo farmacológico, mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el costo en salud.

La hipótesis del estudio fue que la polifarmacia es un factor de riesgo independiente para mortalidad en la población mayor. El **objetivo** de este estudio es demostrar la asociación entre polifarmacia y mortalidad, así como el rol del sexo y la comorbilidad en adultos mayores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo para el cual se realizó un análisis secundario de una base de datos proveniente del estudio original: *"Prevalence and factors associated with frailty among Peruvian older adults(11)"*.

La población del presente estudio consta de los adultos mayores que recibieron medicamentos por prescripciones médicas, registrados en la base de datos del estudio original, que llevaron seguimiento en el servicio de Geriátrica del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara del Callao – Perú desde el año 2010 hasta el año 2016. Para mayor detalle del estudio original, revisar literatura citada(11).

Del total de la base de datos, los criterios de inclusión fueron ser adulto mayor y contar con datos completos de todas las variables relevantes para esta investigación: datos sociodemográficos, comorbilidades, fragilidad física, deterioro cognitivo, dependencia funcional, polifarmacia y mortalidad.

Los criterios de exclusión fueron tener datos incompletos del número de fármacos consumidos, desconocer si el paciente falleció o no, y no contar con la fecha exacta del fallecimiento en formato dd/mm/aaaa. Se excluyeron 92 adultos mayores por no contar con el dato del número de fármacos consumidos. No se excluyó ningún paciente por

desconocimiento de fecha de deceso. Para el presente estudio se contó con un total de 1 804 participantes.

La exposición en el presente trabajo fue polifarmacia, evaluada según el número de fármacos reportados como de consumo habitual por los participantes. Se categorizó como ausencia de polifarmacia (consumo menor a 5 fármacos) o presencia de polifarmacia (consumo \geq a 5 fármacos por noventa días o más)(6). Se utilizó esta definición operacional debido a que ese punto de corte es el más utilizado en la literatura, lo que permite comparar los resultados con mayor representación de estudios previos(6,9). El dato se obtuvo durante una entrevista al adulto mayor en la visita inicial en compañía de su cuidador/familiar y se verificó en la historia clínica en físico y electrónica. El desenlace principal del estudio fue mortalidad, que se evaluó mensualmente hasta junio del 2016 en formato dd/mm/aaaa según el registro del sistema de la Oficina de Epidemiología del Centro Médico Naval.

Adicionalmente, se realizó una descripción sociodemográfica de la población de estudio: se incluyeron sexo, edad, grado de instrucción y estado civil. Se registraron los antecedentes patológicos reportados por el paciente y su familiar, y fueron corroborados en la historia clínica durante la visita inicial. Se contaba con la información de las siguientes condiciones: diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, insuficiencia arterial, falla cardíaca, enfermedad periodontal, tabaquismo, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fractura de cadera, otras fracturas, neumonía adquirida en la comunidad, accidente cerebrovascular, caídas, depresión e hipotiroidismo.

Adicionalmente, se evaluó la presencia de incontinencia urinaria según un ítem de la Escala de Edmonton(12); ansiedad, definida con un puntaje \geq 14 en la Escala de Hamilton(13); y obesidad, definida con Índice de Masa Corporal (IMC) \geq a 30 kg/m²(14). Se construyó la variable comorbilidad mediante la sumatoria de las condiciones médicas preexistentes del paciente al momento del enrolamiento en el estudio, y se expresó la variable de forma cuantitativa. Para el análisis de subgrupos, se consideraron como pacientes comórbidos a aquellos que padecían cuatro o más enfermedades crónicas concomitantes, según lo reportado en la literatura(15).

La fragilidad física se valoró según SPPB (*Short physical performance battery*). Se consideró que el paciente tuvo fragilidad física cuando obtuvo un puntaje \leq a 8 según el Consenso Europeo de Sarcopenia 2019(16). Los trastornos neurocognitivos se evaluaron según el Minimal Examination Test versión peruana. Se consideró deterioro cognitivo con el punto de corte \leq a 24 puntos en base al grado de instrucción(17).

La dependencia funcional para actividades básicas de la vida diaria se evaluó mediante el índice de Barthel, cuyo punto de corte \leq a 95 fue establecido para definir al paciente como dependiente(18). Se consideró que el paciente fue dependiente para las actividades instrumentales cuando se obtuvo un puntaje \leq a 7 en mujeres y \leq a 4 en varones en el índice de Lawton(19). Todas las variables, salvo mortalidad, se valoraron por única vez en la visita inicial del paciente al inicio del estudio.

Se usó el software STATA 15.0. Para llevar a cabo el análisis descriptivo, se expresaron los datos en frecuencias y porcentajes; mientras que para las variables categóricas y numéricas se expresaron los resultados en promedio y desviación estándar, pues tenían una distribución normal según el gráfico del histograma. Posteriormente, se realizó un análisis bivariado mediante la técnica del Chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas, Se consideró que el valor de p fue estadísticamente significativo al ser $<0,05$.

Finalmente, se construyeron seis modelos mediante la regresión de Cox: uno crudo y otro ajustado por confusores, el cual incluyó las variables estadísticamente significativas del análisis bivariado. El tercer y cuarto modelo fueron análisis de subgrupos ajustados en estratos de sexo femenino y masculino, respectivamente. El quinto y sexto fueron ajustados para pacientes no comórbidos y comórbidos, respectivamente. Estos análisis se realizaron con la intención de controlar la influencia que tiene el sexo(20,21) y el mayor número de comorbilidades sobre el riesgo de mortalidad y evitar sobreestimar el efecto de la polifarmacia.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Científica del Sur. Se analizó una base de datos anónima, que no presentaba ningún dato con el cual se pueda reconocer a los participantes del estudio original, por lo que no fue necesario

contar con el consentimiento informado de los pacientes para su participación en este estudio.

RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las características de los adultos mayores incluidos en el estudio. Se observa que la mayoría fue de sexo masculino con un 59.03% (n=1062). El promedio de edad fue de 78.44 años (DE=8.56). La mayor frecuencia de años de educación fue de colegio completo e incompleto, con un 70.39% (n=1215). Un 72.96% (n=1241) de adultos mayores eran casados y un 20.34% (n=346) eran viudos. El número promedio de comorbilidades de los pacientes estudiados fue de 4.31 (DE=1.72). El 58.09% (n=1048) de los pacientes presentaron fragilidad física y el 65.69% (n=1124) deterioro cognitivo. Un 65.96% (n=1177) de pacientes presentaban dependencia para las ABVD, mientras que el 58,59% (n=1057) eran dependientes para las AIVD.

Para las variables principales, se encontró 64.97% (n=1172) de adultos mayores con polifarmacia y 35.03% (n=632) sin polifarmacia. Asimismo, la mortalidad general en el grupo de estudio durante el seguimiento fue de 10.64%(n=192).

Tabla 1 Características de los participantes del estudio*

Variables	No.	%	media ± DE²
Sexo			
Femenino	737	40.97	
Masculino	1062	59.03	
Edad en años			78.44 ± 8.56
Polifarmacia			
No (< 5 fármacos)	1172	64.97	
Si (≥ 5 fármacos)	632	35.03	
Mortalidad durante seguimiento			
No	1612	89.36	
Si	192	10.64	

*n=1804

En la tabla 2 se aprecia el análisis bivariado en base a mortalidad. Se observa que de los pacientes que fallecieron, la mayor parte fue de sexo masculino con un 64.58% (n=124), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (P=0.098). Con respecto a la edad, los pacientes que fallecieron tuvieron un promedio significativamente mayor de años de vida (80.25; DE ± 7.78) en comparación a los sobrevivientes (78.23; DE ± 8.63) (P=0.002). Respecto a años de educación, el 70.21% de fallecidos (n=132) tenían colegio completo o incompleto, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas (P=0.954). Por otro lado, la mayor representación de los adultos mayores fallecidos eran casados con un 85.85% (n=152) y/o viudos, con un 14.89% (n=28), con diferencias estadísticamente significativas (P=0.020). Se observan diferencias significativas respecto al número de comorbilidades. Los adultos mayores

que fallecieron presentaron 5.34 comorbilidades ($DE \pm 1.68$) vs las 4.18 ($DE \pm 1.68$) de los que sobrevivieron ($P < 0.0001$).

Se encontró que los pacientes con fragilidad física (90.10%; $n=173$) tuvieron una mortalidad significativamente mayor que los pacientes sin fragilidad (9.90%; $n=19$) ($P < 0.0001$). Se evidenció asociación estadística entre deterioro cognitivo y mortalidad, donde el 100% de adultos mayores fallecidos lo presentaron ($P < 0.0001$). Un 48.44% de gerontes que fallecieron eran dependientes para las ABVD ($n=93$) ($P < 0.0001$), mientras que el total de pacientes fallecidos presentaron dependencia para las AIVD (100%, $n=192$), lo cual se asoció a mortalidad ($P < 0.0001$). Finalmente, la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con polifarmacia, con un 96.35% ($n=185$) respecto a aquellos sin polifarmacia, que representan un 3.65% ($n=7$) ($P < 0.0001$).

Tabla 2 Análisis Bivariado en base a mortalidad

VARIABLES	Sobrevivientes n=1612 (89.36%)	Fallecidos n= 192 (10.64%)	Valor de P
Sexo n (%)			0.098 ²
Femenino	669 (41.63)	68 (35.42)	
Masculino	938 (58.37)	124 (64.58)	
Edad en años (media ± Desviación estándar)	78.23 ± 8.63	80.29 ± 7.78	0.002 ³
Años de educación n (%)			0.954 ²
Técnico superior	455 (29.58)	56 (29.79)	
Colegio completo o incompleto	1083 (70.42)	132 (70.21)	
Estado civil n (%)			0.020 ²
Soltero (a)	43 (2.84)	6 (3.19)	
Casado (a)	1089 (71.98)	152 (80.85)	
Viudo (a)	318 (21.02)	28 (14.89)	
Divorciado (a)	63 (4.16)	2 (1.06)	
Datos clínicos - Síndromes geriátricos			
Comorbilidades (media ± Desviación estándar)	4.18 ± 1.68	5.34 ± 1.68	<0.0001 ³
Fragilidad física n (%)			<0.0001 ²
No	1029 (63.83)	19 (9.90)	
Si	583 (36.17)	173 (90.10)	
Deterioro cognitivo n (%)			<0.0001 ²

No	587 (38.39)	0 (0.00)	
Si	942 (61.61)	182 (100.00)	
Dependencia ABVD⁴ n (%)			<0.0001 ²
Independiente	509 (31.95)	99 (51.56)	
Dependiente	1084 (68.05)	93 (48.44)	
Dependencia AIVD⁵ n (%)			<0.0001 ²
Independiente	747 (46.34)	0 (0.00)	
Dependiente	865 (53.66)	192 (100.00)	
Polifarmacia n (%)			<0.0001 ²
No (< 5 fármacos)	1165 (72.27)	7 (3.65)	
Si (≥ 5 fármacos)	447 (27.73)	185 (96.35)	

¹ Los valores absolutos pueden no sumar 1804 debido a valores faltantes (en ningún caso superaron el 10% de la muestra); ² Chi²; ³ T de Student; ⁴ Actividades básicas de la vida diaria; ⁵Actividades instrumentales de la vida diaria

n=1804

En la tabla 3 se aprecian 6 modelos de regresión de Cox para asociación entre polifarmacia y mortalidad. La media de tiempo de seguimiento para la variable mortalidad fue de 4.73 ± 1.55 años. En el primero se observa el modelo crudo, donde los adultos mayores con polifarmacia tuvieron un mayor riesgo de mortalidad, con Hazard Ratio (HR) de 49,01(23.04-54.53; IC = 95%). El segundo modelo se ajustó por los factores que se asociaron a mortalidad en el análisis bivariado, en el cual la polifarmacia incrementó el riesgo de muerte en adultos mayores con un HR de 36,77 (3.09–46.18; IC=95%).

En los siguientes modelos, se estratificó el riesgo de mortalidad por sexo y comorbilidad, ajustado por las covariables significativas en el análisis bivariado. Se encontró que el mayor riesgo de mortalidad fue en mujeres (HR=15.16; IC= 1.80- 21.66) en comparación al de los hombres (HR =5.55; IC = 2.90-10.06). Asimismo, el riesgo fue mayor en pacientes comórbidos (HR=11.51; IC = 8.93-13.18) vs en pacientes no comórbidos (HR=1.94; IC 1.17-2.05). La polifarmacia se comportó como un factor de riesgo para mortalidad independiente a las variables confusoras analizadas. Para el cálculo de la potencia se utilizó el programa estadístico OpenEpi 3.1 con el modelo para estudios retrospectivos. La potencia alcanzada para el desenlace principal fue del 100%, con un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 3 Regresión de Cox para determinar riesgo de mortalidad en Adultos Mayores según polifarmacia

Variables	Modelo crudo	Modelo ajustado	Modelo en sexo femenino ²	Modelo en sexo masculino ²	Modelo en pacientes no comórbidos ³	Modelo en pacientes comórbidos ³
Polifarmacia						
No (< 5 fármacos)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Si (≥ 5 fármacos)	49.01 (23.04-54.53) ¹	36.77 (3.09-46.18) ¹	15.16 (1.80 - 21.66) ¹	5.55 (2.90 - 10.06) ¹	1.94 (1.17-2.05) ¹	11.51 (8.93-13.18) ¹

¹ Hazard Ratio (Intervalo de Confianza al 95%); ² Modelo de Regresión de Cox ajustado por edad, estado civil, educación, número de comorbilidades, puntajes de Índices de Barthel y Lawton, deterioro cognitivo y fragilidad física; ³ Modelo de Regresión de Cox ajustado por edad, estado civil, educación, puntajes de Índices de Barthel y Lawton, deterioro cognitivo y fragilidad física

n=1804

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que la polifarmacia es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes geriátricos ambulatorios, independientemente de la edad, el sexo, y las comorbilidades. El riesgo se mantuvo significativo en los análisis de subgrupos, aunque existieron variaciones en la fuerza de las asociaciones encontradas. En general, a medida que se controlaron las variables modificadoras del efecto, el HR y por ende el nivel de predicción de mortalidad por polifarmacia se redujo, lo que ayudó a aminorar la sobreestimación del efecto por las variables confusoras.

El análisis multivariado indicó que el ajuste por edad, estado civil, dependencia funcional, fragilidad física y deterioro cognitivo contribuyó a una variación pequeña en el riesgo de muerte por polifarmacia. Las diferencias más importantes se observaron al controlar la mortalidad por sexo y al clasificar a los pacientes como comórbidos o no comórbidos. La influencia de la polifarmacia sobre el pronóstico fue más baja al analizar el subgrupo de pacientes no comórbidos, donde incrementa el riesgo de muerte en casi 2 veces (vs 11 veces en comórbidos), lo que no solo fue un resultado estadísticamente significativo, sino también clínicamente relevante.

Si bien múltiples estudios indican que existe una asociación estadística entre polifarmacia y mortalidad(9), la relación causal entre ellas no está completamente dilucidada ya que la deprescripción farmacológica tiene resultados controvertidos en cuanto a reducción de mortalidad(22–24). Los mecanismos que se postulan para explicar esta relación incluyen las interacciones farmacológicas, prescripciones o dosis inadecuadas(25), aumento de efectos adversos farmacológicos, y empeoramiento de la adherencia a los tratamientos(9). Los pacientes adultos mayores tienen mayor susceptibilidad a la aparición de dichos efectos adversos debido a alteraciones fisiológicas propias del envejecimiento, tales como disminución de la función renal y hepática, que conllevan a cambios farmacocinéticos(5).

Por otro lado, la polifarmacia no solo se comporta como un factor de riesgo para mortalidad, sino también como un marcador del estado de salud en el que se encuentra el paciente(26). Los resultados sugieren que la polifarmacia siempre resulta nociva, incluso para aquellos menos enfermos. El ajuste por presencia o ausencia de

comorbilidad fue importante en el presente estudio para reducir la sobreestimación de los efectos de la exposición a la polifarmacia. Los resultados indican que en pacientes no comórbidos, la mortalidad es 94% mayor en los pacientes con polifarmacia vs sin polifarmacia.

La exclusión de pacientes hospitalizados o con enfermedades muy severas como cáncer o VIH ayuda a reducir el efecto confusor del mal estado de salud sobre el pronóstico. Existen estudios que han evidenciado la dificultad de controlar adecuadamente la influencia de las comorbilidades al analizar la mortalidad por polifarmacia(9,27). Dos revisiones sistemáticas encontraron asociación entre polifarmacia y mortalidad, aunque en ambas ocasiones los autores sugieren tomar los resultados de forma cautelosa debido a la gran cantidad de estudios que no realizan ajustes por comorbilidades(9,27).

La predicción de mortalidad en el actual estudio se redujo significativamente en el modelo ajustado por sexo. En los resultados se observa un mayor efecto de la polifarmacia sobre la mortalidad en las mujeres, lo cual podría estar influenciado por la mayor sobrevivencia del sexo femenino. Estas pacientes pueden estar más propensas a desarrollar enfermedades propias del envejecimiento y más dependencia funcional o peor calidad de vida, lo que conlleva a que el uso de fármacos en ellas sea mayor y tengan un peor pronóstico en comparación a los hombres(21). Esto sugiere que la prescripción de medicamentos debe ser particularmente cautelosa en las adultas mayores, especialmente si se trata de pacientes muy añosas o con comorbilidades numerosas o avanzadas.

Limitaciones

El presente estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, no se pudo evaluar la severidad de las comorbilidades ni los niveles de fragilidad física, ya que solo se tomó en cuenta si estas estaban presentes o no. Esto se intentó controlar mediante la exclusión de pacientes severos y los distintos análisis estadísticos; sin embargo, sería importante valorarlo en estudios futuros donde se ajuste por severidad de las comorbilidades incluidas.

Otra limitación es reducir la definición de polifarmacia como el número de fármacos consumidos. El concepto de polifarmacia abarca más que el número de medicamentos

utilizados, y su efecto perjudicial podría verse afectado por la calidad de las prescripciones. Si bien no se tomo en cuenta los grupos farmacológicos utilizados ni los conceptos de buena o mala polifarmacia, el objetivo del presente estudio fue evaluar el riesgo que genera la polifarmacia en general. Evaluar si la polifarmacia fue adecuada o no escapa de los objetivos del presente estudio y podría ser relevante revisarse en estudios con diseños de causalidad.

Adicionalmente, valorar las causas por las que fallecieron los participantes del estudio podría ayudar a tener un panorama más amplio sobre los efectos de la polifarmacia en las diferentes comorbilidades que tienen los pacientes. Esto no fue posible en el presente estudio debido a que no se contaba con acceso a esa información en la base de datos analizada. Aún así, el medir la mortalidad por todas las causas permite estimar el efecto global que tiene la polifarmacia en la sobrevida, por lo que los resultados del estudio sugieren que el riesgo de muerte estaría incrementado en los adultos mayores con polifarmacia afectados por cualquiera de las comorbilidades incluidas en los análisis realizados.

La población analizada proviene de una base de datos hospitalaria que se atiende en un área especializada, la cual tiene mayor carga de enfermedad, por lo que extrapolar los resultados a poblaciones que se atienden en otros niveles de atención debe realizarse con cuidado. Además, al ser un hospital militar, este grupo de pacientes tiene más acceso a los servicios de salud y a medicamentos en comparación con aquellos que se atienden en hospitales del estado, que en el actual entorno tienden a tener menos recursos hospitalarios. Sin embargo, la fortaleza de este estudio es que se aplicó en pacientes ambulatorios y no en hospitalizados, lo que permite que los resultados sean extrapolables a una población más grande para pacientes atendidos en el tercer nivel de atención.

CONCLUSIONES

La polifarmacia incrementa el riesgo de mortalidad independientemente del sexo y las comorbilidades en adultos mayores en atención ambulatoria, y se asocia a fragilidad física, deterioro cognitivo y dependencia funcional para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar estudios de intervención estratificados por edad, sexo y comorbilidades (número y severidad) que permitan valorar la relación causal del uso excesivo de fármacos y la reducción de la expectativa de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuster V. Changing Demographics. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017 [Citado el 20/11/2021];69(24):3002-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.013>
2. Russo J, Klein A. La tercera edad en Latinoamérica y México. Un largo transitar entre la ciudadanía y las subciudadanías. Forum Rev Dep Cienc Política [Internet]. 2020 [Citado el 20/11/2021];(18):145-65. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/frdcp.n18.79546>
3. Masnoon N, Kalisch Ellett L, Shakib S, Caughey GE. Predictors of Mortality in the Older Population: The Role of Polypharmacy and Other Medication and Chronic Disease-Related Factors. Drugs Aging [Internet]. 2020 [Citado el 20/11/2021] ;37(10):767-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00794-7>
4. Muth C, Blom JW, Smith SM, Johnell K, Gonzalez-Gonzalez AI, Nguyen TS, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus [Internet]. J Intern Med. 2018 [Citado el 20/11/2021]; 285: 272-288. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/joim.12842>

5. Gómez Aguirre N, Caudevilla Martínez A, Bellostas Muñoz L, Crespo Avellana M, Velilla Marco J, Díez-Manglano J. Pluripatología, polifarmacia, complejidad terapéutica y uso adecuado de la medicación. *Rev Clínica Esp* [Internet]. 2017 [Citado el 20/11/2021];217(5):289-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.12.013>

6. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions [Internet]. *BMC Geriatr*. 2017 [Citado el 20/11/2021];17(1):230. Disponible en: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12877-017-0621-2.pdf>

7. Castro-Rodríguez JA, Orozco-Hernández JP, Marín-Medina DS. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. *Revista médica de Risaralda*. 2016;21(2):52-57

8. Chang TI, Park H, Kim DW, Jeon EK, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [Citado el 20/11/2021];10(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75888-8>

9. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. 2017 [Citado el 20/11/2021];57(6):729-738.e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>

10. Schöttker B, Saum K-U, Muhlack DC, Hoppe LK, Holleczek B, Brenner H. Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of older adults by detection of effect modification by multi-morbidity and comprehensive correction of confounding by indication. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 [Citado el 20/11/2021];73(8):1041-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2266-7>

11. Runzer-Colmenares FM, Samper-Ternent R, Al Snih S, Ottenbacher KJ, Parodi JF, Wong R. Prevalence and factors associated with frailty among Peruvian older adults. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2014 [Citado el 20/11/2021];58(1):69-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.07.005>

12. Mclsaac DI, MacDonald DB, Aucoin SD. Frailty for Perioperative Clinicians: A Narrative Review. *Anesth Analg* [Internet]. 2020 [Citado el 20/11/2021];130(6):1450-60. Disponible en: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/fulltext/2020/06000/frailty_for_perioperative_clinicians__a_narrative.3.aspx

13. Li R, Chen Y, Lv J, Liu L, Zong S, Li H, et al. Anxiety and related factors in frontline clinical nurses fighting COVID-19 in Wuhan. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 [Citado el 20/11/2021];99(30):e21413. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000021413>

14. Bosello O, Donataccio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes.* 2016;21(2):165-74.

15. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Ann Fam Med* [Internet]. 2009 [Citado el 20/11/2021];7(4):357-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1370/afm.983>

16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Cooper C, Landi F, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing* [Internet]. 2019 [Citado el 20/11/2021];48(1):16-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

17. Sandival Ampuero GA, Runzer-Colmenares FM, Parodi JF. Functional assessment as a predictor of cognitive impairment: a retrospective cohort study. *Medwave.* 2017;17(09):7099.

18. Altuna-Venegas S, Aliaga-Vega R, Maguiña JL, Parodi JF, Runzer-Colmenares FM. Risk of community-acquired pneumonia in older adults with sarcopenia of a hospital from Callao, Peru 2010–2015. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2019 [Citado el 20/11/2021];82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.01.008>

19. Runzer-Colmenares FM, Urrunaga-Pastor D, Aguirre LG, Reategui-Rivera CM, Parodi JF, Taype-Rondan A. Frailty and vulnerability as predictors of radiotoxicity in older

adults: A longitudinal study in Peru. *Med Clínica Engl Ed* [Internet]. 2017 [Citado el 20/11/2021];149(8):325-30. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.022>

20. Tinitana-Ortega J, Torres-Jaramillo I, Tacuri-Romero J, Agila-Vacacela J, Zari-Espinoza D, Zhuzhingo-Vásquez C. Polifarmacia en pacientes adultos mayores pluripatológicos que acuden al primer nivel de atención en salud. *Facsalud-Unemi*. 2019;2(3):34-41.

21. Arauz A, Serrano F, Ameriso SF, Pujol-Lereis V, Flores A, Bayona H, et al. Sex Differences Among Participants in the Latin American Stroke Registry. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 [Citado el 20/11/2021];9(4). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.013903>

22. Potter K, Flicker L, Page A, Etherton-Ber C. Deprescribing in Frail Older People: A Randomised Controlled Trial. Quinn TJ, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2016 [Citado el 20/11/2021];11(3):e0149984. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149984>

23. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. Cochrane Hypertension Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [Citado el 20/11/2021]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012572.pub2>

24. Ramírez Pérez AR, Furones Mourelle JA, Ramos Cedeño AM. Deprescripción en el anciano polimedocado. Una mirada reflexiva en el contexto cubano. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [Citado 20/11/2021]; 19(3):e3416. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3416>

25. García Orihuela M, Suárez Martínez R, Pérez Hernández B. Criterios STOPP-START y la prescripción inapropiada del anciano. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [Citado el 20/11/2021]; 19(6):e3765. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3765>

26. Proietti M, Raparelli V, Olshansky B, Lip GYH. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. Clin Res Cardiol [Internet]. 2016 [Citado el 20/11/2021];105(5):412-20.Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0936-y>
27. Chen L-J, Trares K, Laetsch DC, Nguyen TNM, Brenner H, Schöttker B. Systematic Review and Meta-Analysis on the Associations of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication With Adverse Outcomes in Older Cancer Patients. Newman A, editor. J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]. 2021 [Citado el 20/11/2021]; 76(6): 1044-1052. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa128>

Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de autoría

Carol Plasencia contribuyó con la conceptualización del estudio, diseño de la metodología, visualización de los datos, uso de recursos y redacción del manuscrito. Jean Velásquez contribuyó con el análisis de la información, desarrollo de la metodología, visualización de los datos y redacción del manuscrito. Fernando Runzer contribuyó con la conceptualización del estudio; el manejo, adquisición y procesamiento de los datos, el desarrollo de la metodología, la reproducibilidad del estudio, y la revisión y edición del manuscrito final. José Parodi colaboró con la adquisición de datos, supervisión de la ejecución del estudio, visualización de los datos, y revisión del manuscrito. Brenda Salvatierra colaboró con la conceptualización del estudio, uso de

recursos y revisión del manuscrito final. Todos los autores colaboraron con el financiamiento del estudio.

ANEXOS

1. RESOLUCION DIRECTORAL ACADEMICA DE CARRERA
2. APROBACION DEL COMITE DE ETICA
3. ACTA DE SUSTENTACION

ANEXO 1:

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 037 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2021

Lima, 23 de enero del 2021

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: "RELACIÓN ENTRE POLIFARMACIA Y MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE GERIATRIA DEL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE LOS AÑOS 2010-2015".

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: "RELACIÓN ENTRE POLIFARMACIA Y MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE GERIATRIA DEL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE LOS AÑOS 2010-2015", presentado por las alumnas CAROL IVETTE PALSENCIA CASTILLO y BRENDA KAROL SALVATIEREO con N° de registro: 743-2020-PRE15.

ART. 2° Nombrar a el Docente Fernando Runzer Colmenares, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Mg. JORDI GRAU MONGE
 Director Académico
 Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo

ANEXO 2:

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN 

CONSTANCIA N° 087-CIEI-CIENTÍFICA-2020

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido aprobado por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **743-2019-PRE15**
 Título: **Relación entre polifarmacia y mortalidad en adultos mayores atendidos en el servicio de Geriatría del Centro Médico Naval durante los años 2010 - 2015**
 Investigador(a): **Carol Ivette Plasencia Castillo
 Brenda Karol Salvatierra Hoyos**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 07 de octubre del 2021**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 08 de abril de 2020



 Méd. Fernando M. Runzer Colmenares
 Presidente
 Comité Institucional de Ética en Investigación

Asesoría al postulante
 T // (511) 610 6738 | • Campus Villa 2 - Panamericana Sur km 19
 informes@cientifica.edu.pe | • Calle Cantuarias 398, Miraflores

ANEXO 3:

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 17 de febrero de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Mg. Ian Christian Dennis Falvy Bockos	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Esp. Yahaira Becerra Becerra	
Miembro: Méd. Esp. Andrea Sofía Merino Taboada	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

"RELACIÓN ENTRE POLIFARMACIA Y MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE GERIATRIA DEL CENTRO MÉDICO NAVAL DURANTE LOS AÑOS 2010-2015"

Presentada por las estudiantes:

Carol Ivette Plasencia Castillo y Brenda Karol Salvatierra Hoyos

Para optar el título de médicas cirujanas.

Asesoradas por: Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de las estudiantes de pregrado de la carrera Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesisista: Carol Ivette Plasencia Castillo			Nota (en letras): dieciséis (16)	
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()	
Tesisista: Brenda Karol Salvatierra Hoyos			Nota (en letras): dieciséis (16)	
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()	

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.

Mg. Ian Christian Dennis Falvy Bockos
Presidente del Jurado

Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares
Asesor

Méd. Esp. Yahaira Becerra Becerra
Miembro 1

Méd. Esp. Andrea Sofía Merino Taboada
Miembro 2