



## Polifarmacia y mortalidad en adultos mayores: El rol del sexo y la comorbilidad

### Polypharmacy and mortality in the elderly: the role of sex and comorbidity

Carol Ivette Plasencia-Castillo<sup>1</sup> , Brenda Karol Salvatierra-Hoyos<sup>1</sup> , Jean Manuel Velázquez-Guillén<sup>1</sup>   
Fernando Miguel Runzer-Colmenares<sup>1\*</sup> , José Francisco Parodi García<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Científica del Sur, Carrera de Medicina Humana. Lima, Perú.

<sup>2</sup>Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN). Lima, Perú

\*Autor para la correspondencia: [frunzer@cientifica.edu.pe](mailto:frunzer@cientifica.edu.pe)

#### Cómo citar este artículo

Plasencia-Castillo CI, Salvatierra-Hoyos BK, Velázquez-Guillén JM, Runzer-Colmenares FM, Parodi García JF. Polifarmacia y mortalidad en adultos mayores: El rol del sexo y la comorbilidad. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado ]; 21(1):e4147. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4147>

Recibido: 27 de Abril del año 2021

Aprobado: 8 de Noviembre del año 2021

#### 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  $\geq 60$  años de edad. Se definió polifarmacia como el consumo de  $\geq 5$  fármacos por  $\geq 90$  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; IC=95 %).

**Conclusiones:** La polifarmacia es un factor de riesgo para mortalidad independientemente del sexo y las comorbilidades del paciente.

#### Palabras Claves:

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.

**Objective:** 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 sex and comorbidity on the association between polypharmacy and mortality.

**Material and Methods:** A retrospective, analytical, observational cohort study was conducted. A database of an outpatient geriatric clinic in a military hospital in Peru was analyzed. Outpatients  $\geq 60$  years of age were included. Polypharmacy was defined as the consumption of  $\geq 5$  drugs for  $\geq 90$  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:** Polypharmacy is a risk factor for mortality regardless of the sex and comorbidities of the patient.

#### Keywords:

Polypharmacy, mortality, elderly, comorbidity, sex.



## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional es un fenómeno mundial que se evidencia en las últimas décadas. Las Naciones Unidas estiman que para 2050 la proporción de personas mayores de 60 años será el doble de la que existe en la actualidad, donde alcanzará 22 % de la población.<sup>(1)</sup> En Latinoamérica, se prevé que la población de 60 años o más conformará 25,4 % de la población total en 2050,<sup>(2)</sup> con el consecuente incremento del número de caídas, hospitalizaciones, polifarmacia y mortalidad.<sup>(3)</sup> 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.<sup>(4)</sup>

La polifarmacia se describe como el uso concomitante de varios medicamentos, lo cual incluye tanto los prescritos como los de libre venta.<sup>(5)</sup> En la literatura, se define operacionalmente como el consumo de más de cinco fármacos por un periodo mayor de noventa días.<sup>(6)</sup> La frecuencia de la polifarmacia incrementa con la edad, el número y grado de severidad de las patologías. Alcanza una frecuencia hasta 40 % en adultos mayores, la cual aumenta hasta 85 % en gerontes comórbidos.<sup>(5)</sup> 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.<sup>(7)</sup>

Sin embargo, el impacto clínico que tiene la polifarmacia sobre la mortalidad en adultos mayores presenta resultados inconsistentes en la literatura.<sup>(6)</sup> Algunos autores describen que la polifarmacia incrementa la mortalidad de manera independiente en adultos mayores,<sup>(8,9)</sup> mientras otros reportan ausencia de efecto.<sup>(10)</sup> 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,<sup>(8)</sup> 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.

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 hizo un análisis secundario de una base de datos proveniente del estudio original: "*Prevalence and factors associated with frailty among Peruvian older adults*".<sup>(11)</sup>

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 2010 hasta 2016. (Para mayor detalle del estudio original, revisar literatura citada).<sup>(11)</sup>

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).<sup>(6)</sup> 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.<sup>(6,9)</sup>

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 de 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;<sup>(12)</sup> ansiedad, definida con un puntaje  $\geq 14$  en la Escala de Hamilton;<sup>(13)</sup> y obesidad, definida con Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>(14)</sup> 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.<sup>(15)</sup>

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

La dependencia funcional para actividades básicas de la vida diaria se evaluó mediante el índice de Barthel, cuyo punto de corte  $\leq 95$  fue establecido para definir al paciente como dependiente.<sup>(18)</sup> Se consideró que el paciente fue dependiente para las actividades instrumentales cuando se obtuvo un puntaje  $\leq 7$  en mujeres y  $\leq 4$  en varones en el índice de Lawton.<sup>(19)</sup> 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 modelos 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<sup>(20,21)</sup> 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 59,03 % (n=1 062). 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 70,39 % (n=1 215). Un 72,96 % (n=1 241) de adultos mayores eran casados y 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=1 048) de los pacientes presentaron fragilidad física y 65,69 % (n=1 124) deterioro cognitivo. Un 65,96 % (n=1 177) de pacientes presentaban dependencia para las ABVD, mientras que 58,59 % (n=1 057) eran dependientes para las AIVD.

Para las variables principales, se encontró 64,97 % (n=1 172) 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).

<b>Tabla 1- Características de los participantes del estudio</b>			
<b>Variables</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>media <math>\pm</math> DE<sup>2</sup></b>
<b>Sexo</b>			
Femenino	737	40,97	
Masculino	1 062	59,03	
<b>Edad en años</b>			78.44 $\pm$ 8.56
<b>Polifarmacia</b>			
No (< 5 fármacos)	1 172	64,97	
Sí ( $\geq 5$ fármacos)	632	35,03	
<b>Mortalidad durante seguimiento</b>			
No	1 612	89,36	
Sí	192	10,64	

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 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  $\pm$  7,78) en comparación a los sobrevivientes (78,23; DE  $\pm$  8,63) (P=0,002). Respecto a años de educación, 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 era casados con 85,85 % (n=152) y/o viudos, con 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 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 96,35 % (n=185) respecto a aquellos sin polifarmacia, que representan 3,65 % (n=7) (P<0,0001).

<b>Tabla 2- Análisis Bivariado en base a mortalidad</b>			
<b>VARIABLES</b>	<b>Sobrevivientes n=1 612 (89,36 %)</b>	<b>Fallecidos n=192 (10,64 %)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Sexo No. (%)</b>			0,098 <sup>2</sup>
Femenino	669 (41,63)	68 (35,42)	
Masculino	938 (58,37)	124 (64,58)	
<b>Edad en años (media <math>\pm</math> DE)</b>	78,23 $\pm$ 8,63	80,29 $\pm$ 7,78	0,002 <sup>3</sup>
<b>Años de educación No. (%)</b>			0,954 <sup>2</sup>
Técnico superior	455 (29,58)	56 (29,79)	
Colegio completo o incompleto	1083 (70,42)	132 (70,21)	
<b>Estado civil No. (%)</b>			0,020 <sup>2</sup>
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)	
<b>Datos clínicos - Síndromes geriátricos</b>			
<b>Comorbilidades (media <math>\pm</math> DE)</b>	4,18 $\pm$ 1,68	5,34 $\pm$ 1,68	<0,0001 <sup>3</sup>
<b>Fragilidad física No. (%)</b>			<0,0001 <sup>2</sup>
No	1 029 (63,83)	19 (9,90)	
Sí	583 (36,17)	173 (90,10)	
<b>Deterioro cognitivo No. (%)</b>			<0,0001 <sup>2</sup>
No	587 (38,39)	0 (0,00)	
Sí	942 (61,61)	182 (100,00)	
<b>Dependencia ABVD<sup>4</sup> No. (%)</b>			<0,0001 <sup>2</sup>
Independiente	509 (31,95)	99 (51,56)	
Dependiente	1084 (68,05)	93 (48,44)	
<b>Dependencia AIVD<sup>5</sup> No. (%)</b>			<0,0001 <sup>2</sup>
Independiente	747 (46,34)	0 (0,00)	
Dependiente	865 (53,66)	192 (100,00)	
<b>Polifarmacia n (%)</b>			<0,0001 <sup>2</sup>
No (< 5 fármacos)	1 165 (72,27)	7 (3,65)	
Sí ( $\geq$ 5 fármacos)	447 (27,73)	185 (96,35)	

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

En la **Tabla 3**, se aprecian 6 modelos de regresión de Cox para asociación entre polifarmacia y mortalidad. 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 de 100 %, con un intervalo de confianza de 95 %.

<b>Tabla 3-</b> Regresión de Cox para determinar riesgo de mortalidad en adultos mayores según polifarmacia						
Variables	Modelo crudo	Modelo ajustado	Modelo en sexo femenino <sup>2</sup>	Modelo en sexo masculino <sup>2</sup>	Modelo en pacientes no comórbidos <sup>3</sup>	Modelo en pacientes comórbidos <sup>3</sup>
<b>Polifarmacia</b>						
No (< 5 fármacos)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Si (≥ 5 fármacos)	49,01 (23,04-54,53) <sup>1</sup>	36,77 (3,09-46,18) <sup>1</sup>	15,16 (1,80-21,66) <sup>1</sup>	5,55 (2,90-10,06) <sup>2</sup>	1,94 (1,17-2,05) <sup>3</sup>	11,51 (8,93-13,18) <sup>3</sup>
<small> <sup>1</sup> Hazard Ratio (Intervalo de Confianza a 95 %); <sup>2</sup> 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; <sup>3</sup> Modelo de Regresión de Cox ajustado por edad, estado civil, educación, puntajes de Índices de Barthel y Lawton, deterioro cognitivo y fragilidad física         </small>						

## 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,<sup>(9)</sup> la relación causal entre ellas no está completamente dilucidada ya que la deprescripción farmacológica tiene resultados controvertidos en cuanto a reducción de mortalidad.<sup>(22,23,24)</sup> Los mecanismos que se postulan para explicar esta relación incluyen las interacciones farmacológicas, prescripciones o dosis inadecuadas,<sup>(25)</sup> aumento de efectos adversos farmacológicos y empeoramiento de la adherencia a los tratamientos.<sup>(9)</sup> 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.<sup>(5)</sup>

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.<sup>(26)</sup> 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 94,00 % 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.<sup>(9,27)</sup> 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.<sup>(9,27)</sup>



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 sobrevida 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.<sup>(21)</sup> 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.

Como *limitaciones* de este estudio se declara que 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 está en 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 con 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;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;(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;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. J Intern Med [Internet]. 2018 [Citado 20/11/2021];285:272-88. 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;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. BMC Geriatr [Internet]. 2017 [Citado 20/11/2021];17(1):230. Disponible en: <https://bmgeriatr.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):52-7.
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;10(1):[Aprox. 2 p.]. 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 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 KU, Muhlack DC, Hoppe LK, Hollecsek 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;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;58(1):69-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.07.005>
12. McIsaac DI, MacDonald DB, Aucoin SD. Frailty for Perioperative Clinicians: A Narrative Review. Anesth Analg [Internet]. 2020 [Citado 20/11/2021];130(6):1450-60. Disponible en: [https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2020/06000/frailty\\_for\\_perioperative\\_clinicians\\_a\\_narrative.3.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/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;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;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;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;82:[Aprox. 2 p.]. 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;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 20/11/2021];9(4):[Aprox. 2p.]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.013903>
22. Potter K, Flicker L, Page A, Etherton Beer C. Deprescribing in Frail Older People: A Randomised Controlled Trial. *PLOS ONE [Internet]*. 2016;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 Database Syst Rev [Internet]*. 2020 [Citado 20/11/2021];(6):[Aprox. 2 p.]. 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 polimedcado. 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 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;105(5):412-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0936-y>
27. Chen LJ, 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]*. 2021 [Citado 20/11/2021];76(6):1044-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa128>

#### Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

#### Contribución de autoría

Carol Ivette Plasencia-Castillo: conceptualización del estudio, diseño de la metodología, visualización de los datos, uso de recursos y redacción del manuscrito.

Brenda Karol Salvatierra-Hoyos: conceptualización del estudio, uso de recursos y revisión del manuscrito final.

Jean Manuel Velázquez-Guillén: análisis de la información, desarrollo de la metodología, visualización de los datos y redacción del manuscrito.

Fernando Miguel Runzer-Colmenares: 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 Francisco Parodi García: adquisición de datos, supervisión de la ejecución del estudio, visualización de los datos, y revisión del manuscrito.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.