

Uso de medicamentos en el adulto mayor

Leonardo Arriagada R.⁽¹⁾, Marcela Jirón A.⁽²⁾, Inés Ruiz A.⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Geriatria, HCUCh.

⁽²⁾Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

SUMMARY *The high growth of the elderly population has put health systems in situations never before seen. In parallel with the development of Geriatrics, in recent years, pharmacology has begun to investigate the changes in response to drugs related to human aging. Have been found changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics, which might explain because many drugs cause different responses in the elderly and because this age group has increased incidence and prevalence of adverse drug reactions. With the available data, it has been determined a group of potentially inappropriate medications in the elderly because the risks exceed the benefits. Inadequate use of drugs in the elderly patient leads to falls, delirium, hypotension, acute renal failure, abnormal electrolytic balance, among others, thereby generating more hospitalizations, adverse reactions, among others, which leads to increased dependency and deterioration of the functionality. For the previous reasons, the selection of drugs in the elderly patient must consider aspects pharmacokinetics, pharmacodynamics, cost - efficiency and safety profile from a perspective of the geriatrics, understanding that the drugs in these patients not always have the same response that an adult.*

INTRODUCCIÓN

La asociación enfermedad/funcionalidad es tan estrecha en los adultos mayores (AM) que si la pérdida de función se mantiene en el tiempo, se pierde la autonomía apareciendo la dependencia, con el consiguiente compromiso de la calidad de vida del anciano. Por tal motivo, los modelos de asistencia de ancianos tienden a preservar o recuperar la funcionalidad en pro de mantener o mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

La polifarmacia se ha tornado tan importante en la salud del paciente AM que la geriatría como subespecialidad médica, la define, junto a la iatrogenia a fármacos, como uno de los grandes síndromes

geriátricos, probablemente porque la polifarmacia como entidad clínica se comporta como un simulador de enfermedad, generando síntomas sugerentes de cualquier estado patológico.

Los AM se han constituido en los grandes consumidores de medicamentos, ya sea porque los necesitan por las pluripatologías que padecen o bien por automedicación, pero en cualquiera de los casos se exponen a un riesgo aumentado de hospitalizaciones, pérdida de funcionalidad, mayor frecuencia de caídas, mayor consumo de servicios de salud, entre otros.

El uso de medicamentos cardiovasculares, antiásmáticos y psicofármacos aumentan el riesgo de uti-

lización de otros medicamentos determinando así la aparición de polifarmacia. Asimismo, 5 o más consultas anuales a los servicios de atención primaria también han sido identificados como factores de riesgo para presentar polifarmacia. Sin embargo, la evidencia es mucho más contundente al señalar la edad avanzada como un factor de riesgo.

PRESCRIPCIÓN APROPIADA

Debido a la multiplicidad de síntomas y/o trastornos, los AM frecuentemente se ven expuestos a la utilización de polifarmacia (≥ 5 medicamentos), en complejos esquemas de dosificación y que además, pueden ser de alto costo⁽¹⁾.

Mundialmente existe una creciente preocupación por establecer tratamientos en los AM con la menor cantidad posible de fármacos, tratando de evitar aquéllos considerados inadecuados por el riesgo de que desarrollen otros problemas de salud secundarios a su uso^(2,3).

Si bien, la farmacoterapia está entre las más poderosas intervenciones para alcanzar los resultados clínicos en el anciano, su mayor riesgo es que produzcan efectos deletéreos, puesto que los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, modifican las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas^(4,5). El conocimiento de estas variaciones ha llevado a definir lo que debiera entenderse por prescripción apropiada de medicamentos para el AM, como la clara indicación basada en evidencia, donde el o los medicamentos son bien tolerados en la mayoría de los pacientes, con bajo riesgo de efectos adversos y son costo-efectivos. Además, considera la expectativa de vida, evitando terapias preventivas en aquellos casos en que existe pobre pronóstico de sobrevivida y promueve el uso de fármacos con relaciones riesgo/beneficio favorables⁽⁶⁾.

De esta forma, la utilización y prescripción apropiada de los medicamentos se torna un factor

crítico en la mantención del estado de salud de estos pacientes.

PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)

Los PRM en los AM aumentan el riesgo de desarrollar otros problemas que derivan en más consultas y costos asociados a los sistemas de salud, mayor consumo de medicamentos, mayores hospitalizaciones y en definitiva, mayor riesgo de afectar su autonomía por pérdidas en la funcionalidad⁽¹⁾. En Estados Unidos se ha estimado que la morbilidad asociada a PRM asciende a 4 billones de dólares al año en los ancianos institucionalizados⁽⁷⁾. Debido a las consecuencias del uso de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI), se han diseñado y aplicado herramientas de ayuda para evitar fármacos riesgosos, entre las cuales están los criterios de Beers⁽⁸⁾. Estos criterios validados y ampliamente utilizados en el extranjero se presentan como una lista de MPI los que debido a sus características farmacodinámicas y/o farmacocinéticas, incrementan el riesgo de efectos indeseados. Estudios extranjeros utilizando los criterios de Beers, estiman que entre el 12% y el 40% de los ancianos están expuestos a MPI, con el consiguiente aumento en la demanda de atención en los respectivos sistemas de salud y los costos asociados⁽⁹⁾.

La seguridad de los pacientes es una preocupación constante para la salud pública; sin embargo, los profesionales de la salud sólo detectan en pequeña cuantía los efectos adversos, especialmente en poblaciones de pacientes ambulatorios. Asimismo, todos los antecedentes indican que balancear el riesgo de la polifarmacia con la subutilización de medicamentos apropiados, es un desafío importante al definir la terapia para un paciente AM⁽⁴⁾. Las reacciones adversas a medicamentos en pacientes AM ambulatorios y en residencias fluctúan entre el 2,5 y 50%⁽¹⁰⁾, con claras consecuencias clínicas,

económicas, humanísticas y para el sistema de salud, que pueden determinar el uso de medicamentos adicionales, discapacidad, disminución de la calidad de vida y de la funcionalidad, hospitalización o muerte⁽⁴⁾. Se sabe además que dos tercios de las reacciones adversas son predecibles y un tercio de ellas son prevenibles⁽¹¹⁾.

POLIFAMACIA

La revisión de los tratamientos farmacológicos recibidos por los AM, pone en evidencia que ellos habitualmente están expuestos a polifarmacia, considerada como una de las causas de fragilidad en estos pacientes, asociándose con un aumento en el riesgo de desarrollar síndromes geriátricos como caídas, *delirium*, pérdida de la funcionalidad y la autonomía, deterioro cognitivo, incontinencia, entre otros⁽¹²⁾.

En algunos países desarrollados, se ha determinado que los AM utilizan alrededor del 34% de las prescripciones totales de fármacos⁽¹³⁾ y que el riesgo de desarrollar algún PRM aumenta proporcionalmente al número de productos usados^(1,14) al igual que el riesgo de desarrollar eventos adversos a medicamentos⁽⁴⁾.

En Latinoamérica, el estudio SABE realizado en la población AM informa que el 80% de esta población recibe 3 ó más medicamentos y el 90% recibe al menos uno. (Albala C, Marín PP, García C. Proyecto SABE-OPS: resultados preliminares en Chile. XXIII Congreso Chileno de Medicina Interna. Santiago, Chile) 23-26 de Octubre, 2001).

Asimismo, la polifarmacia en los AM origina pobre adherencia al tratamiento, mayor riesgo de efectos adversos, interacciones entre fármacos, aumento del riesgo de hospitalización y de errores de medicación, entre otros problemas^(1,15,16).

Por otra parte, la evidencia muestra que existe relación entre el alto número de medicamentos, las prescripciones inadecuadas y el riesgo de efectos adversos, con los resultados clínicos negativos y con una pobre percepción de su estado de salud^(4,6,17), con hospitalización, incrementos en los costos y *delirium*^(6,14).

En consecuencia, podríamos decir que la prescripción de MPI y la polifarmacia son una causa principal de efectos adversos en AM, aumentando la morbilidad, mortalidad y la utilización de recursos en salud. Por lo tanto, sería necesario hacer intervenciones para mejorar el uso seguro de los medicamentos en el AM, disminuyendo su número cuando sea posible e incrementando los regímenes adecuados.

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO

La respuesta al tratamiento en las personas de edad avanzada puede variar considerablemente con respecto a las personas jóvenes. Estos cambios son atribuibles a numerosos factores, tales como alteraciones en la absorción, en la capacidad para metabolizar fármacos, en el comportamiento de los receptores (ver Tabla 1) o por interacciones con otros medicamentos. Los procesos farmacocinéticos que más se alteran con el envejecimiento son la distribución y eliminación (metabolismo y excreción). Debido a la hipoalbuminemia frecuente en los AM, muchos medicamentos que se unen a ella, aumentan su fracción libre (fenitoína, salicilatos, digoxina, warfarina, etc.) con el consiguiente riesgo de toxicidad. Por otra parte, el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles tiende a disminuir (ej. digoxina, litio, amikacina) alcanzando concentraciones más altas a dosis terapéuticas utilizadas en personas más jóvenes.

El efecto de la edad en el metabolismo se debe principalmente a los cambios ocurridos a nivel

TABLA 1. Principales efectos en el sistema LADMER

Proceso	Acción	Efecto
Absorción	↑ pH gástrico, ↓ flujo sanguíneo, ↓ motilidad GI, ↓ superficie de absorción.	Se altera la velocidad de disolución, ↓ la biodisponibilidad, posible ↓ de la velocidad de absorción.
Distribución	↓ agua corporal, ↓ tejido magro y ↑ del tejido graso (mujeres ≥ hombres) Unión a proteínas: ↓ albúmina.	↓ Vd de medicamentos polares y ↑ Vd de los lipofílicos, retardo en el inicio de acción, ↑ fracción libre de medicamentos ácidos, acumulación en dosis múltiples.
Metabolismo (hepático)	↓ reacciones de Fase I, ↓ flujo sanguíneo hepático, ↓ tamaño hepático.	↓ aparente del metabolismo y clearance de ciertos medicamentos.
Excreción (renal)	↓ VFG, ↓ secreción activa.	↓ clearance renal, ↑ vida media de los medicamentos excretados por vía renal.
Respuesta	Alteración en el nº de receptores, cambios órgano-específicos por la edad, cambios en la actividad enzimática en el SNC, posible alteración de la función de segundos mensajeros.	Variación en la relación dosis/respuesta, aumento de las reacciones adversas y de los efectos paradójales.

VFG: Velocidad de filtración glomerular

hepático, en este sentido, a medida que avanza la edad, las reacciones enzimáticas de Fase I disminuyen más que las de Fase II y por lo tanto, aquellos medicamentos que requieren de reacciones de Fase I, verán disminuidas su biotransformación y podría haber acumulación de fármaco o de metabolitos activos.

Lo mismo ocurre con la excreción renal y la edad, ya que ella depende del flujo sanguíneo renal, de la filtración glomerular y reabsorción tubular, todos procesos que se enlentecen con el transcurso de los años: se estima que a los 75 años puede haber una disminución de hasta el 50% del *clearance* de creatinina.

Uso de fármacos cardiovasculares

En la mayoría de los AM puede esperarse que el tratamiento antihipertensivo prevenga consecuencias incapacitantes y fatales de la cardiopatía coronaria y de enfermedad cerebrovascular, logrando prevenir 1 evento cardiovascular por cada 19 pacientes ancianos hipertensos tratados⁽¹⁸⁾.

Entre los medicamentos ampliamente utilizados en los AM, se encuentran los diuréticos tiazídicos,

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), beta bloqueadores y antagonistas de canales de calcio⁽¹⁹⁾. Para el manejo de la hipertensión sistólica (HSA) o diastólica aislada se ha demostrado que tanto las dosis bajas de diuréticos como los betabloqueadores son útiles. De igual forma, para la HSA los antagonistas de canales de calcio dihidropiridínicos de acción prolongada han demostrado ser de mucha utilidad^(18,20).

Los únicos cambios en el efecto de los IECA asociados al envejecimiento apuntan hacia los efectos secundarios, destacando que en los AM la incidencia de ortostatismo es más marcada, pero las cefaleas son mucho menos frecuentes que en personas más jóvenes⁽¹⁸⁾.

Los AM poseen mayor sensibilidad a los antagonistas de canales de calcio tipo dihidropiridinas y por lo tanto, tienen un efecto mayor; sin embargo, este efecto es inicial, pasajero y se presenta sólo en pacientes que no hayan recibido otras dihidropiridinas. Del grupo, al parecer amlodipino no presentaría diferencias en estos pacientes respecto de los pacientes más jóvenes; sin

embargo, es muy importante que una vez iniciado el tratamiento con este tipo de medicamentos se monitoricen eventos adversos en forma periódica sobretodo los primeros 3 meses desde iniciado el fármaco⁽²¹⁾.

Los AM poseen menor afinidad tanto para los agonistas como antagonistas β - adrenérgicos, probablemente por una disminución de la actividad de proteína G citoplasmática o *down regulation* de receptores β a pesar de que poseen un *clearance* disminuido y una biodisponibilidad aumentada⁽²²⁾. La única excepción a esto la constituye el dilebalol que no muestra cambios en su respuesta en ancianos⁽²¹⁾. En el estudio COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group) se demostró que carvedilol disminuyó un 35% el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca respecto al placebo (CI 95%, 19% v/s 48%, p 0,0014) y luego, el estudio MERIT-HF mostró que la protección de metoprolol no es diferente en ancianos comparado con adultos⁽²²⁾. Los estudios realizados con diuréticos son contradictorios en relación a la influencia que podría tener la edad en la respuesta farmacológica^(21,22); sin embargo, coinciden en que las tiazidas a bajas dosis serían la recomendación en el manejo de la HTA solas o asociadas y los diuréticos de asa en insuficiencia cardiaca congestiva⁽²²⁾.

Uso de psicofármacos en el anciano

Como ya se ha dicho, los AM presentan disminuido el metabolismo hepático de Fase I. Estas reacciones son necesarias para muchos fármacos de acción sobre el sistema nervioso central (SNC) (Ej.: carbamazepina, clozapina, antidepresivos tricíclicos, ácido valproico, anfetaminas, amitriptilina, benzodiazepinas, fluoxetina, risperidona, etc.) y por lo tanto, su metabolismo se encuentra disminuido en los AM. Entre los cambios farmacodinámicos asociados a la edad se ha encontrado que

disminuye la sensibilidad y densidad de receptores muscarínicos y dopamínicos D_2 , la actividad de enzimas del SNC a excepción de la monoaminoxidasa B, que la aumenta⁽²³⁾, la barrera hematoencefálica se hace más permeable permitiendo el acceso de medicamentos que en edades más tempranas no la atraviesan y disminuye la actividad de la P-glicoproteína que participa en el eflujo de algunos medicamentos en el cerebro⁽²¹⁾, entre otros cambios.

Las benzodiazepinas (BDZ) lamentablemente son uno de los medicamentos más ampliamente utilizados a nivel mundial en los ancianos⁽²⁴⁾, frecuentemente se prescriben en forma desproporcionada a pesar de la abundante información que las relaciona con caídas, accidentes, alteraciones cognitivas y de conducta, hospitalizaciones e institucionalización^(12,21,23,25). Mientras mayor es la vida media del medicamento, mayor es el efecto residual, el riesgo de caídas y la incidencia de eventos adversos, por lo que si fuese imposible evitar el uso de una BDZ se recomienda aquéllas de vida media corta⁽¹²⁾, teniendo presente que ellas no se encuentran exentas de riesgo, ya que a menor vida media, mayor riesgo de ocasionar dependencia y síndrome de abstinencia más agudo e intenso en el caso del cese brusco en su administración⁽²³⁾. Las únicas BDZ que no son metabolizadas por reacciones de Fase I son lorazepam, oxazepam y temazepam, por lo que ellas no ven afectadas su farmacocinética con el envejecimiento.

Zolpidem, zopiclona y zaleplon son hipnóticos no benzodiazepínicos que presentan ventajas sobre las BDZ, no tan sólo en relación a la farmacocinética, sino que también la farmacodinamia^(23,26). Los 3 poseen vida medias cortas (zolpidem 2,5 hrs⁽²⁷⁾, zopiclona 5 hrs⁽²⁸⁾ y zaleplon 1 hr⁽²⁹⁾). Zolpidem y zaleplon, actúan selectivamente sobre receptores benzodiazepínicos ω_1 implicados en la sedación⁽²⁹⁾, pero no en los ω_2 concentrados en zonas involucradas en la cognición, memoria y funcionamiento

motor y todos respetan la arquitectura del sueño a diferencia de la BDZ, logrando con esto que el sueño inducido sea más fisiológico y por lo tanto, más reparador⁽²⁶⁾.

Uso de hipoglicemiantes orales

Con la edad disminuye el control metabólico de la glicemia y su mantención se hace más difícil debido a la disminución de la sensibilidad a la insulina⁽²¹⁾, así por ejemplo, se estima que en América la prevalencia de diabetes mellitus (DM) en mayores de 60 años es superior al 20%⁽³⁰⁾. Los objetivos de la terapia en ancianos con DM, debe incluir una evaluación de su estado funcional, esperanza de la vida, red social y apoyo financiero y sus propios deseos del tratamiento. Una evaluación geriátrica integral antes de la instauración de cualquier terapia a largo plazo puede ayudar en la identificación de los problemas potenciales que considerablemente podrían perjudicar el éxito de una terapia específica.

Los hipoglicemiantes también se metabolizan por Fase I⁽³⁰⁾ y por lo tanto, ven afectada su metabolización, disminuye la excreción renal de metabolitos, con el riesgo de acumulación e hipoglicemia⁽³¹⁾. La hipoglicemia se asocia principalmente con los agentes seretagogos de insulina, más que con los insulino-sensibilizadores (metformina), meglitinidas (nateglinida, repaglinida), tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona) e inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose)⁽³¹⁾, aunque existen reportes de hipoglicemia en AM que reciben metformina, asociado a una mala utilización del medicamento⁽³¹⁾.

Los pacientes AM poseen mayor riesgo y sensibilidad a la hipoglicemia, presentando menos síntomas neuroglucopénicos y adrenérgicos retardando así su detección⁽³⁰⁾. El riesgo de hipoglicemia con las sulfonilureas depende de las características farmacocinéticas que cada una posea, siendo mayores para aquéllas de acción lenta como la clorpropamida, glibenclamida y glipizida^(30,31); de este grupo

pareciera ser que glimepiride tiene menos riesgos en los ancianos⁽³⁰⁾. Las meglitinidas presentan un mejor perfil de seguridad y a la fecha no se han encontrado diferencias farmacocinéticas ni farmacodinámicas de nateglinida en pacientes con *clearance* de creatinina de hasta 15ml/min. También podría utilizarse en pacientes con cirrosis hepática sin requerir de ajuste⁽³⁰⁾. En un estudio multicéntrico que comparaba nateglinida con repaglinida se encontró que a las 16 semanas la frecuencia de hipoglicemia fue de 7% para repaglinida contra ningún evento para nateglinida⁽³¹⁾. Con las tiazolidinedionas se debe tener muchísimo cuidado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, puesto que aumenta la retención de líquido^(30,31), por lo tanto, están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardiaca capacidad funcional III y IV, asimismo la rosiglitazona podría aumentar el riesgo cardiovascular.

Sitagliptina es un nuevo medicamento utilizado en el manejo de DM tipo 2, útil en asociación a metformina o tiazolidinedionas. Es un inhibidor potente, competitivo y reversible de la enzima dipetidil peptidasa IV. En estudios clínicos de Fase II, se encontró que sitagliptina es superior a placebo para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero con efectos similares a glipizida. Se han reportado pocos efectos adversos con este medicamento, pero éstos han sido infecciones respiratorias altas, cefaleas e hipoglicemia cuando se usa en asociación a metformina o pioglitazona. Como se excreta principalmente por vía renal en forma inalterada, debe realizarse un ajuste en pacientes ancianos de acuerdo a su función renal⁽³²⁾. En resumen, no se recomienda el uso de glibenclamida en AM y la utilización de metformina debe realizarse con cuidado en pacientes con *clearance* de creatinina menor a 60 ml/min, puesto que es eliminada exclusivamente por vía renal⁽²¹⁾. A la luz de los antecedentes disponibles a la fecha, nateglinida podría ser una buena opción para el manejo de la

DM en ancianos y sitagliptina sola o en asociación a metformina, pueden ser alternativas viables en AM.

Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

En el anciano, existen diferencias en la percepción y respuesta al dolor, así por ejemplo, las personas AM poseen una respuesta reducida al dolor moderado, pero mayor sensibilidad al dolor severo⁽³³⁾. En el mundo los AINEs son los medicamentos más comúnmente utilizados para el control del dolor y la inflamación⁽³⁴⁾. Éstos inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) y de esta forma interfieren en la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. Las prostaglandinas son un importante mediador del tono vascular, del balance hídrico, retención de sodio, de la velocidad de filtración glomerular, de la presión sanguínea y de la gastroprotección⁽³⁴⁾; es por esta razón que su uso se asocia a efectos secundarios en estos mismos sistemas. Siendo el dolor un síntoma muy frecuente en los ancianos, la selección del medicamento debe tener siempre presente los efectos secundarios potenciales y los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados al envejecimiento. Los AINEs presentan mayores reacciones adversas en la población AM que en los adultos, sobre todo cuando son prescritos a pacientes frágiles. Los inhibidores de la COX no son los medicamentos de primera línea en los ancianos, incluso su utilización se asocia con más irritación gastrointestinal que frecuentemente es

prevenida o tratada con ranitidina o famotidina, incluyendo con esta prescripción un nuevo riesgo de iatrogenia ampliamente discutido en la literatura, por el efecto anticolinérgico que tiene en los ancianos.

El uso de opiodes, a pesar de lo que se cree, es una buena opción en los AM; sin embargo, su efectividad, facilidad de dosificación y perfil de seguridad puede perderse si no se hace una buena selección y titulación del paciente, logrando con ello comprometer la funcionalidad del anciano innecesariamente. En general, el manejo farmacológico de dolor en los AM, debe respetar la escalera analgésica sugerida por la OMS, tipificar el dolor según sea somático, visceral o neuropático, dar crédito al relato del paciente y luego seleccionar el medicamento en consecuencia a lo anterior.

CONCLUSIONES

Como puede verse, la prescripción de medicamentos en el paciente anciano tiene una serie de consideraciones a tener presente al momento de indicar uno u otro fármaco. El paciente AM, debe ser enfrentado desde una perspectiva especial y no como una mera extrapolación del paciente adulto, la evidencia así lo indica. La iatrogenia a fármacos no es menor y si lográsemos internalizar el riesgo al que exponemos a nuestros pacientes al indicar medicamentos, es probable que mejoremos su funcionalidad, disminuyamos los costos de bolsillo y permitamos que disfruten de mejor forma la vida que les queda.

REFERENCIAS

1. Murray MD, Callahan CM. Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. *Ann Intern Med* 2003;139:425-9.
2. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs Aging* 1999;14:141-52.
3. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Ogle SJ. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
4. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG *et al.* A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167: 781-7.
5. Simon S, Gurwitz J. Drug therapy in the elderly: improving quality and access. *Clin Pharmacol Ther* 2003;75:387-93.
6. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37:138-41.
7. Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Intern Med* 1997;157:2089-96.
8. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
9. Gallagher PF, Barry PJ., Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers's criteria. *Age Ageing* 2008;37:96-101.
10. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality. A population study of the very old. *Drugs Aging* 2005;22:69-82.
11. Pham C, Dickman R. Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician* 2007;76:1837-44.
12. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly. *Drugs Aging* 2003;20:817-32.
13. McVeigh DM. Polypharmacy in the older population: recommendations for improved clinical practice. *Top Emerg Med* 2001;23:68-75.
14. Hanlon JT, Lindblad CI, Gray SL. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults? *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:3-13.
15. Monane M, Matthias DM, Nagle BA, Kelly MA. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. *JAMA* 1998;280:1249-52.
16. Chia LR, Schlenk, Dunbar-Jacob J. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Ageing* 2006;23:191-202.
17. Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. *JAGS* 2004;52:1934-9.
18. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2008.* Oxford: Update Software.

19. Chobanian A. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357:789-96.
20. Prisant L, Moser M. Hypertension in the elderly: can we improve results of therapy? *Arch Intern Med* 2000;160:283-9.
21. Bowie M, Sallatum P. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:263-303.
22. Mangoni A. Specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations cardiovascular drug therapy in elderly patients. *Drugs Aging* 2005;22:913-41.
23. De la Serna I. *Psicofármacos en Geriatría*. Madrid, Ed Ars Medica, 2006.
24. Huang W, Lai C. Potentially inappropriate prescribing for insomnia in elderly outpatients in Taiwan. *Intern Jour Clin Pharmacol and Therapeu* 2006;44:335-42.
25. Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:362-7.
26. Tariq S, Pulisetty S. Pharmacotherapy for insomnia. *Clin Geriatr Med* 2008;24:93-105.
27. Holm K, Goa L. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;59:865-89.
28. Noble S, Langtry H, Lam H. Zopiclone: an update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 1998;55:277-302.
29. Dooley M and Plosker G. Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;60:413-45.
30. Odegard P, Setter S, Neumiller J. Considerations for the pharmacological treatment of diabetes in older adults. *Diabetes Spectrum* 2007;20:239-47.
31. Zammitt N, Frier B. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005;28:2948-61.
32. White J. Dipeptidyl peptidase-iv inhibitors: pharmacological profile and clinical use. *Clinical Diabetes* 2008;26:53-7.
33. Pergolizzi J, Böger R, Budd K. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step iii opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
34. Harris R, Breyer M. Update on Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:236-45.

CORRESPONDENCIA

Dr. QF Leonardo Arriagada Rivas
 Sección Geriatría, Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8546
 Fax: 735 5826
 Email: larriagada1@yahoo.com

