

Reacciones adversas a medicamentos de pronóstico grave en ancianos institucionalizados

E. Puche^a, J.D. Luna^b, J. García^c y L. Góngora^d

^aProfesor Titular. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.

^bProfesor Titular. Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.

^cServicio de Geriatría. Hospital Universitario San Rafael. Granada. ^dServicio de Geriatría. Residencia La Milagrosa Armilla. Granada. España.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de pronóstico grave en ancianos institucionalizados.

Metodología: Se realizó un estudio epidemiológico prospectivo durante 12 meses recogiendo, de historias clínicas elegidas al azar de ancianos institucionalizados en 5 residencias de Granada y su área metropolitana, información relativa a edad, sexo, número y tipo de medicamentos, diagnóstico y grado de validez fisicopsíquica de los ancianos, RAM con el fármaco imputado y su pronóstico. Como pruebas estadísticas se usaron la de Wilcoxon para variables numéricas y la de Fisher para las cualitativas, y se empleó para el análisis el paquete estadístico STATA versión 7.0.

Resultados: En las 400 historias clínicas consultadas se detectaron 75 RAM, de las que un 33% fueron graves. Los fármacos más implicados fueron los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidiabéticos y digoxina. Cuatro ancianos requirieron hospitalización por causa de una RAM grave consistente en dos intoxicaciones digitálicas y dos hemorragias digestivas por AINE. No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre RAM graves y edad, sexo, número de diagnósticos o grado de validez fisicopsíquica de los ancianos; en cambio, sí hallamos una débil asociación con el número de medicamentos ($p = 0,061$). El 88% de las RAM graves fueron del tipo A, dependientes de la dosis y previsibles.

Conclusiones: Los ancianos institucionalizados sufren RAM graves en una elevada proporción por AINE, antidiabéticos y digoxina, y en su mayoría son evitables. Destacamos el interés de este tipo de trabajos.

Palabras clave

Ancianos. Residencia. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves.

Adverse drug reactions with poor prognosis in institutionalized elderly

ABSTRACT

Objective: To investigate adverse drug reactions (ADR) with a serious prognosis in institutionalized older persons.

Methodology: This prospective epidemiological study covered a 12-month period (January-December, 2001) during which we collected information from randomly selected medical records of elderly persons living in five nursing homes in Granada, Spain. The variables recorded were age, sex, number and type of drugs, diagnosis, physical and cognitive functioning, ADR, medication involved, and prognosis. Wilcoxon's test was used for numerical variables and Fisher's test was used for qualitative variables. All statistical analyses were performed with the STATA 7.0. program.

Results: Four hundred medical records were reviewed and 75 ADR were found. Thirty-three percent of the ADR were serious. The medications most frequently involved were non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (48%), antidiabetic drugs (16%) and digoxin (12%). Four elderly individuals were hospitalized because of a serious ADR: two due to digoxin-induced cardiac arrhythmia and two due to NSAID-induced digestive tract bleeding. There were no statistically significant differences in serious ADR according to age, sex, diagnoses, or degree of physical disability or cognitive impairment. A weak relationship was found between serious ADR and the number of drugs ($p = 0.061$). Nearly all (88%) ADR were type A, dose-dependent, and preventable.

Conclusions: Serious adverse drug reactions in elderly persons living in institutions are frequent and are often caused by NSAIDs, antidiabetic drugs and digoxin. Most cases can be prevented. We highlight the importance of this type of study.

Key words

Elderly. Nursing home. Serious adverse drug reactions.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema frecuente e importante en la medicina clínica que generalmente se asocia a la polimedición y a la edad avanzada¹⁻³.

Correspondencia: Prof. Emilio Puche Cañas.
Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina.
Universidad de Granada.
Avda. Madrid, 11. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: epuche@ugr.es

Recibido el 29-10-02; aceptado el 2-6-03.

La incidencia de RAM entre la población general es del 15% de promedio⁴, causan el 5% de todos los ingresos hospitalarios⁵ y generan el 8% de todas las visitas médicas ambulatorias⁶. Actualmente las RAM están catalogadas como la cuarta causa global de muerte en países occidentales, después de los accidentes de tráfico, la enfermedad cardiovascular y el cáncer⁷.

Las personas mayores de 65 años, y en mayor medida las institucionalizadas, tienen una incidencia doble de RAM, que a su vez genera el doble de visitas médicas y de hospitalizaciones, respecto del adulto joven^{2-4,6}. Los ancianos son un grupo especialmente predisponente a padecer RAM debido a la polimedición, la comorbilidad de las enfermedades concurrentes, los déficit orgánicos causados por el propio envejecimiento y los errores en la administración de fármacos⁸⁻¹¹.

Además de sufrir el doble de RAM que los adultos jóvenes, los ancianos también presentan RAM de pronóstico grave en proporción más elevada¹²⁻¹⁴, con un riesgo 7 veces mayor de ser hospitalizados por esta causa¹⁴, frente a los adultos menores de 65 años. Más de la mitad de las RAM que tienen lugar entre los ancianos y el 90% de las hospitalizaciones que se producen por esta causa podrían evitarse¹⁵⁻¹⁷.

Dado el interés de las RAM de pronóstico grave o muy grave entre los ancianos y la escasa bibliografía sobre este tema en nuestro medio, realizamos este trabajo de carácter prospectivo en 5 residencias geriátricas de nuestra comunidad basándonos en la información recogida del historial clínico, y cuyos resultados son motivo de esta publicación.

PACIENTES Y MÉTODO

Se escogieron al azar 400 historias clínicas pertenecientes a otros tantos ancianos residentes en 5 instituciones de la ciudad de Granada (España) y su área metropolitana a lo largo de 12 meses (enero-diciembre de 2001), de las que se excluyeron 12 historias por corresponder a pacientes en estadio terminal o por estar incompletas. En todos los centros colaboradores se pidió el oportuno permiso para acceder a las historias clínicas y se firmó el compromiso de confidencialidad para proteger a los pacientes y sus datos personales.

Para la recogida de datos se diseñó un protocolo que fue cumplimentado por un médico que periódicamente visitaba las residencias a lo largo de 12 meses. En dicho protocolo se reflejaban los datos de pacientes que padecieron una RAM tras consultar los datos registrados en el historial clínico. Las RAM graves o muy graves se evaluaron *a posteriori* por un comité de expertos formado por tres médicos —un geriatra, un internista y un farmacólogo clínico— que dictaminaban sobre su imputabilidad aplicando los criterios de Naranjo et al¹⁸.

El protocolo recogía datos relativos a edad, sexo, número y tipo de fármacos, diagnóstico(s), RAM y su pronóstico, fármaco(s) imputado(s) e historia previa de RAM. También se tuvo en cuenta el grado de validez física del paciente medido por el índice de Barthel y si había o no deterioro cognitivo por el Mini-Mental, dos escalas de valoración geriátrica ampliamente usadas. Los fármacos se catalogaron según la clasificación ATC; las enfermedades, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), y las RAM en A y B según estuvieran o no relacionadas con la dosis.

Definimos una RAM como todo signo o síntoma no deseado que aparece tras la toma de fármacos a dosis terapéuticas en un paciente según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS 1972)¹⁹, y como pronóstico grave o muy grave cuando la RAM necesita tratamiento u hospitalización del paciente por alterar de manera importante sus constantes vitales, cuando es causa de muerte o de una lesión irreversible²⁰.

El método estadístico empleado fue un análisis descriptivo de las diferentes variables, seguido de otro analítico de comparación de medias con el test de Wilcoxon para muestras independientes cuando las variables fueron numéricas, y el test exacto de Fisher cuando las variables fueron categóricas, y en todos los casos se tomó como límite de significación estadística un valor de $p < 0,05$. Como paquete estadístico se usó el STATA versión 7.0.

RESULTADOS

El número de historias clínicas revisadas fue de 400, pertenecientes a pacientes de ambos性, con una edad promedio de 79 ± 7 años. El 64% de la muestra presentaba una invalidez física de moderada a total, y el 58% tenía un deterioro cognitivo de moderado a importante. El total de RAM registradas en las historias clínicas fue de 75, de las que 25 (33%) tuvieron un pronóstico grave o muy grave. El número de pacientes que presen-

TABLA 1. Datos generales de la muestra estudiada

N.º de historias clínicas revisadas	400
Edad de la muestra (media \pm DE), años	79 ± 7
N.º de RAM registradas	75
N.º de RAM graves registradas	25/75 (33%)
N.º de pacientes con RAM	25/400 (6,2%)
N.º de pacientes con RAM graves	9/25 (36%)
Edad de los pacientes con RAM graves (media \pm DE), años	75 ± 7
N.º de mujeres con RAM graves	6
N.º de pacientes hospitalizados por RAM graves	4

DE: desviación estándar; RAM: reacciones adversas a medicamentos.

TABLA 2. Relación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de pronóstico grave (total: 25)

RAM graves	N.º de casos	Fármaco (n)
Hemorragia digestiva	12	AINE (10), ácido acetilsalicílico (2)
Hipoglucemia	3	Insulina (2), Tolbutamida (1)
Coma hipoglucémico	1	Insulina retardada (1)
Hipotensión ortostática	2	Roxitromicina (1) y furosemida + nimodipino (1)
Bradicardia	1	Digoxina
Bloqueo auriculoventricular de segundo grado	1	Digoxina
Extrasístoles ventriculares	1	Digoxina
Taquicardia supraventricular	1	Teofilina i.v.
Shock anafiláctico	1	Amoxicilina i.v.
Náuseas y vómitos	1	Paracetamol
Delirio paradójico	1	Levopromacina + haloperidol

El número de casos coincide con el número de veces que se repitió la RAM grave en el mismo o en diferente paciente. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; i.v.: vía intravenosa.

TABLA 3. Comparaciones entre los diferentes grupos de ancianos con y sin reacciones adversas a medicamentos (RAM)

	Total	RAM	RAM graves
Ancianos	400	25 (6,2%)	9 (2,2%)
Edad (media ± DE), años	79 ± 7	73 ± 10	75 ± 7
Fármacos por anciano	5,8	6,4	6,7
Patología por anciano	5,7	5,7	6,7
Dependencia física ^a	256 (64%)	8 (32%)	5 (56%)
Alteración cognitiva ^b	232 (58%)	13 (52%)	8 (89%)
Mujeres	245 (61%)	12 (48%)	6 (67%)
Varones	155 (39%)	13 (52%)	3 (34%)

^aDe moderada a total. ^bDe moderada a importante. DE: desviación estándar.

taron una RAM fue de 25 (6,2%), de los que 9 tuvieron una RAM de pronóstico grave o muy grave (tabla 1). El número de medicamentos promedio de la muestra fue de 5,8 por anciano; el de diagnósticos, de 5,7 por anciano, y el de RAM, de tres por anciano. Todas las RAM registradas se hallaban entre probables y ciertas según la escala de Naranjo et al, de forma mayoritaria.

Los 9 pacientes que presentaron una RAM grave o muy grave tuvieron una edad promedio de 75 ± 7 años, y de ellos 6 eran mujeres (tabla 1). Cuatro requirieron hospitalización debido a la extrema gravedad del cuadro que padecían; dos de ellos por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado y un cuadro de extrasístoles ventriculares, ambos inducidos por una intoxicación digitalítica ($> 2 \text{ ng/ml}^{-1}$), y los otros dos por hemorragias digestivas graves causadas por la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tabla 2). Todos los ancianos se recuperaron y se reintegraron a su residencia respectiva tras una breve estancia hospitalaria.

En cuanto a los fármacos implicados en la aparición de RAM de pronóstico grave, destacaron en primer lugar los AINE (48%), seguidos de los antidiabéticos (16%) y la digoxina (12%); en relación con los órganos y sistemas más afectados, primero fue el digestivo (52%), seguido del cardiovascular (24%) y del endocrino (16%). También registramos dos casos de interacción fármaco-fármaco entre los ancianos estudiados; uno debido a la asociación de furosemida y nimodipino, que originó una hipotensión ortostática durante varios días con mareo e inestabilidad del paciente, y otro por causa de la asociación levopromacina y haloperidol, con un delirio paradójico que cedió tras la retirada de ambos psicofármacos (tabla 2).

De todas las RAM graves registradas en el historial clínico, el 88% fueron catalogadas del tipo A, por tanto, dependientes de la dosis y previsibles, y el 12% restante correspondió al tipo B, no dependientes de la dosis e imprevisibles. Estas últimas fueron delirio paradójico, hipotensión ortostática tras la toma de roxitromicina por vía

oral y anafilaxia a la amoxicilina administrada por vía intravenosa. En cuanto a la historia previa de iatrogenia medicamentosa, fue un dato escasamente reflejado en el historial de los pacientes con RAM, y por tanto no se tuvo en cuenta.

Las causas que desencadenaron las RAM graves o muy graves fueron, por orden de importancia: error en la indicación (56%), error en la dosis (36%), efecto farmacológico (32%) e interacción farmacológica (8%).

Cuando se establecieron comparaciones entre los distintos grupos de ancianos, con y sin RAM, y las diferentes variables, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de una RAM grave con la edad, el sexo, el número de diagnósticos y el grado de deterioro fisicopsíquico de los ancianos, aunque sí apreciamos una tendencia a presentar RAM graves en pacientes con afectación cognitiva y de sexo femenino. El número de medicamentos presentó una débil asociación ($p = 0,061$) con las RAM de pronóstico grave (tabla 3).

DISCUSIÓN

El interés por las RAM en los ancianos, sobre todo las de pronóstico grave, es un problema emergente en la bibliografía médica de los últimos años del que se desconoce su incidencia y su morbilidad. Interesa en especial a médicos y enfermeras relacionados con la geriatría al objeto de conocer los fármacos que están relacionados con la aparición de RAM para evitar su prescripción, en la medida de lo posible.

Los resultados obtenidos demuestran que un tercio de las RAM registradas entre los ancianos institucionalizados lo fueron de pronóstico grave y provocaron la hospitalización en 4 pacientes, si bien este número de pacientes hospitalizados pudo ser mayor, lo que logró evitar el equipo médico de la institución que atendió satisfactoriamente al resto de pacientes que presentaron una RAM grave. En la aparición de la mayoría de las RAM graves estuvieron implicados los AINE, los antidiabéticos y la digoxina, lo que coincide con los resultados de otros autores^{16,17,21,22}.

Los AINE son fármacos que se usan frecuentemente como analgésicos y que causan hemorragias digestivas y perforaciones de estómago, con un riesgo 7 veces mayor cuando se usan en ancianos²³⁻²⁵. En nuestro estudio, casi el 50% de todas las RAM y el 50% de los pacientes con RAM graves estuvieron relacionados con la toma de AINE, incluyendo las dos hospitalizaciones. Entre estos AINE se hallaba el meloxicam, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa 2 presumiblemente menos gastrolesivo. En cuanto a la digoxina, es conocida su habitual implicación en la aparición de RAM graves en ancianos²⁶⁻²⁸; a pesar de que la determinación de sus concentraciones sanguíneas

es un método sencillo y habitual en los pacientes digitalizados, no hallamos referencia alguna a las concentraciones de digoxinemia en la revisión de las historias clínicas de los ancianos con RAM de pronóstico grave recogidas y relacionadas con la toma de este fármaco, salvo en contados pacientes, incluyendo los dos pacientes hospitalizados por una intoxicación digitalica que pasó inadvertida.

Sospechamos que algo similar ocurrió con los pacientes que sufrieron hipoglucemia por un mal ajuste de la dosis de antidiabéticos, donde un control inadecuado de la glucemia dio lugar a las hipoglucemias registradas, sin otra causa que las justificara, incluido el coma hipoglucémico en un paciente diabético en tratamiento con insulina retardada. Una de las causas de RAM en los ancianos detectadas en nuestro estudio fue precisamente el error en la dosis del fármaco, y en este caso fueron los antidiabéticos los que estaban sobredosificados.

Otra causa importante de RAM en ancianos son las interacciones fármaco-fármaco por la polimedication y las peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas del envejecimiento^{10,29,30}. En nuestro estudio hallamos dos interacciones que dieron lugar a otras tantas RAM de pronóstico grave. Una se produjo tras la administración conjunta de un potente diurético (furosemida) más un vasodilatador (nifedipino) que provocó un cuadro de mareo e inestabilidad que incrementó el riesgo de caída en el anciano. La otra fue el delirio paradójico ocasionado por la combinación de levopromacina y haloperidol, que cedió tras la retirada de la medicación. Esta última interacción es rara, pero puede aparecer en personas mayores de 80 años sometidas a tratamiento con neurolépticos que posean una potente actividad anticolinérgica central, como los citados, y puede confundir al médico cuando aparece el cuadro de delirio³¹.

Por otra parte, observamos que los 9 pacientes que presentaron las RAM de pronóstico grave sufrieron entre dos y tres episodios graves a lo largo de un año relacionados con la toma de medicamentos, lo que supone, a nuestro entender, un aumento de la morbilidad por esta causa, entre dos y tres veces más, en un mismo grupo de ancianos. Dado que el número de pacientes detectados en nuestro estudio con este problema fue de sólo 9 en total, no pudimos establecer resultados concluyentes a la hora de determinar la influencia de las diferentes variables estudiadas en este grupo específico de ancianos, si bien cabe plantear la existencia de una asociación entre el número de fármacos, el sexo femenino y la presencia de afectación cognitiva con la presencia de RAM graves en los ancianos. Consideramos que estos resultados son un hallazgo importante que requiere, a nuestro juicio, una mayor atención y estudio.

A pesar de que no aplicamos un programa de monitorización intensiva de RAM, pues sólo se hizo una revisión de historias clínicas elegidas al azar, y de que la informa-

ción contenida en el historial suele ser incompleta³², los resultados obtenidos fueron lo suficientemente demostrativos para detectar porcentajes elevados de iatrogenia grave en ancianos, lo que corrobora los datos procedentes de la bibliografía consultada¹¹⁻¹⁶. Por otra parte, también de acuerdo con diversos autores¹⁴⁻¹⁶, entre el 80 y el 90% de todas las RAM de pronóstico grave detectadas se podrían haber evitado, lo que habría reducido sufrimientos y gastos innecesarios.

Tanto el error en la indicación como en la dosificación de fármacos en los ancianos fueron causa importante de RAM, lo cual está de acuerdo con la bibliografía consultada, donde varios estudios ofrecen porcentajes elevados de medicación inapropiada en ancianos^{33,34}. Éste es un tema en el que nuestro grupo de farmacogeriatría de Granada está especialmente interesado y sobre el que mantiene una línea de trabajo cuyos primeros resultados se publicarán en breve.

Concluimos diciendo que los ancianos institucionalizados son personas con un mayor riesgo de iatrogenia farmacológica grave, lo que nos llevaría a plantear un mejor control en la prescripción de medicamentos en esta población. El equipo médico de las instituciones geriátricas, siempre atento a los problemas de salud de sus pacientes residentes, debería tener presente la posible aparición de las RAM de pronóstico grave que deterioran seriamente la vida del anciano, evitables en su mayoría, participando y promoviendo estudios de farmacovigilancia, al objeto de verificarlas, detectarlas y cuantificarlas, y una vez conocidas, evitar su aparición siempre que sea posible.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestra gratitud al equipo médico y de dirección de las residencias de Granada y su área metropolitana: Santa Bárbara, IAAS, La Milagrosa, Patronato Fray Leopoldo y San Juan de Dios; su estimable y desinteresada colaboración hizo posible llevar a cabo este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hurwitz N, Wade O. Predisposing factors in adverse reactions to drug. *BMJ* 1969;1:536-53.
2. Doucet J, Capet C, Jégo A, Trivalle C, Noel D, Chassagne P, et al. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet agé: épidémiologie et prévention. *Press Med* 1999;28:1789-93.
3. Veehof LJ, Steward PE, Meyboom de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:533-6.
4. Bates D, Cullen D, Laird N, Petersen L, Small S, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995;274:29-34.
5. Einarsson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacoter* 1993;27:832-40.
6. Hutchinson T, Regel KM, Kramer MS, Leduc DG, Hopmokong MS. Frequency, severity and risk factor for adverse drug reactions in adult out patients: a prospective study. *J Chron Dis* 1986;39:533-42.
7. Bonn D. Adverse drug reactions remain a major cause of death. *Lancet* 1998;351:1183.
8. Nolan L, O'Mally K. Prescribing for the elderly. Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Gerontol Soc* 1988;36:142-9.
9. Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:197-202.
10. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:49-64.
11. Gurwitz J, Field T, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109:87-94.
12. Walker J, Wynne H. Review: the frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing* 1994;23:255-9.
13. Cutroneo P, Greco S, Cucinotta G, Arcoraci V, Caputi AP. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in elderly patients in Sicily (Italy). *Pharmacol Res* 1999;40:41-6.
14. Atkin P, Veitch P, Veitch E, Ogle S. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs Aging* 1999;14:141-52.
15. Beijer HJ, De Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24:46-54.
16. Chan M, Nicklasen F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001;31:199-205.
17. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1093-9.
18. Naranjo C, Busto U, Sellers M, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
19. OMS. Technical Report Series n.º 498. Geneve: WHO, 1972.
20. Heeke E, Riley J, Layton D, Wilton L, Shakir SA. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet* 2001;358:1872-3.
21. Fradet G, Legac X, Charlois T, Ponge T, Cottin S. Pathologie iatrogène médicamenteuse après 65 ans, responsable d'une hospitalisation. Etude étioprotective sur 1 an dans une service de médecine interne. *Rev Méd Intern* 1996;17:456-60.
22. Bruneau S, Bruhat C, Lagarce L, Lainé-Cessac P. Etude rétrospective de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet agé: expérience d'un centre régional de pharmacovigilance. *Therapie* 2001;56:785-91.
23. Griffin M, Fliper JM, Daugherty JR, Snowden M, Pay W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-63.
24. Gabriel S, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
25. Tambyn R, Berkson L, Dauphinee D, Gayton D, Grad R, Huang A, et al. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med* 1997;127:429-38.
26. Pahor M, Guralnik J, Gambassi G, Bernabei R, Carosella L, Carbonin P. The impact of age on risk of adverse drug reactions to digoxin. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1305-14.
27. Gosselink M, Van Veldhuisen D, Crijns H. When, and when not, to use digoxin in the elderly. *Drugs Aging* 1997;10:411-20.
28. Marik P, Fromm L. A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. *Am J Med* 1998;105:110-5.
29. Le Jeunne CL, Hugues FC. Interactions médicamenteuses et personnes âgées. *Therapie* 1995; 50:247-52.
30. Seymour RM, Roulledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12:485-94.
31. Simpson G, Edmond HP, Sramek J. Adverse effects of antipsychotic agents. *Drugs* 1981;21:138-51.
32. Lau HS, Florax C, Porsius AJ, De Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:597-603.
33. Aparasu R, Mort J. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria based review. *Ann Pharmacother* 2000;34:338-46.
34. Huang B, Bachmann K, He X, Chen R, McAllister J, Wang T. Inappropriate prescriptions for aging population of United States: an analysis of the National Ambulatory Medical Survey 1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:127-34.