

## Original

# La polimedicación en mayores institucionalizados; su efecto sobre los niveles de vitamina B12, folato y homocisteína

U. Albers, G. Palacios, R. Pedrero-Chamizo, A. Meléndez, K. Pietrzik y M. González-Gross

*ImFINE Research Group. Department of Health and Human Performance. Universidad Politécnica de Madrid. Madrid. Spain.*

### Resumen

**Objetivo:** Determinar qué tipo de medicamentos consume una población de ancianos institucionalizados en la Comunidad de Madrid y valorar la influencia de estos fármacos sobre las concentraciones de vitamina B12 (B12 y holotranscobalamina), folato sérico (FS) y homocisteína (Hcy).

**Metodología:** 167 individuos (32% varones), edad media  $83 \pm 7$  años, fueron categorizados dependiendo de si la variable bioquímica estaba dentro o fuera del intervalo de normalidad. Los medicamentos fueron agrupados según la clasificación ATC. Mediante una prueba exacta de Fisher se estudió la relación entre el consumo de un determinado grupo de fármacos y la alteración de los niveles de las variables bioquímicas.

**Resultados:** El consumo medio diario fue de 5 fármacos diferentes. Los más consumidos fueron psicoflépticos y antiácidos (ambos 53%). Se observaron deficiencias de B12 (mediana 158,2 pg/mL; 10,7%), FS (5,3 ng/mL; 52,1%), holotranscobalamina (11,76 pmol/L; 7,8%) y un 65,9% de hiperhomocisteinemia (19,4  $\mu$ mol/L). La toma de antianémicos normalizaba los valores de B12, los preparados urológicos y los corticosteroides los niveles de folato y los psicoanalépticos los de holotranscobalamina. La medicación contra obstrucciones pulmonares aumentaba los niveles de Hcy (todos  $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** La población estudiada presentaba una alta prevalencia de déficit de FS e hiperhomocisteinemia. El número elevado de medicamentos tomados simultáneamente hace difícil determinar qué fármacos son responsables de estas alteraciones.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:298-302)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5639

Palabras clave: Ancianos institucionalizados. Polimedición. Déficit de folato. Hiperhomocisteinemia.

### POLYMEDICATION IN INSTITUTIONALIZED ELDERLY AND ITS EFFECT ON VITAMIN B12, FOLATE, AND HOMOCYSTEINE LEVELS

### Abstract

**Aim:** To determine drug consumption in institutionalized elderly living in the Region of Madrid (Spain) and to assess the relationship between drug intake and biochemical parameters for vitamin B12 (Cobalamin and Holotranscobalamin), serum folate (SF) and homocysteine (Hcy).

**Methods:** 167 subjects (32% men), mean age  $83 \pm 7$  years, were classified according to biochemical parameter levels (in or out of reference range) and drugs were classified according to ATC system. The relationship between drug intake and biochemical levels was studied by means of the Fisher exact test.

**Results:** The daily mean drug intake was 5. Psycholeptic and antiacid drugs were the most consumed (both 53%). Cobalamin (median 158.2 pg/mL; 10.7% of individuals), SF (5.3 ng/mL; 52.1%) and holotranscobalamin (11.76 pmol/L; 7.8%) deficiencies were observed. Hyperhomocysteinaemia (19.4  $\mu$ mol/L) was present in 65% of population. Antianemic drug intake normalized cobalamin, urologic drug and corticosteroids SF and psychoanaléptics holotranscobalamin levels. Drugs against pulmonary obstruction increased Hcy concentration (all  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There is a high prevalence of SF deficiency and hyperhomocysteinaemia in the studied population. The elevated number of drugs taken simultaneously by each subject makes it difficult to analyze which drugs are responsible for those alterations.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:298-302)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5639

Key words: Institutionalized elderly. Polypharmacy. Folate deficiency. Hyperhomocysteinaemia.

**Correspondencia:** Marcela González-Gross.  
Departamento de Salud y Rendimiento Humano.  
Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (INEF).  
Universidad Politécnica de Madrid.  
C/Martín Fierro, 7.  
28040 Madrid. España.  
E-mail: marcela.gonzalez.gross@upm.es

Recibido: 17-VI-2011.  
Aceptado: 24-XI-2011.

## Abreviaturas

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de medicamentos.

B12: Vitamina B12.

FS: Folato sérico.

HoloTC: Holotranscobalamina.

Hcy: Homocisteína.

## Introducción

El consumo de fármacos en los países industrializados se ha incrementado enormemente en las últimas tres décadas. Así, un estudio del año 1976 mostraba que un 34% de los ancianos consumían un máximo de 3 medicamentos al día, mientras que estudios más recientes estiman que la media diaria está entre 4 y 8 medicamentos por persona<sup>1</sup>. Los ancianos, por muy diversos motivos, son el principal grupo implicado. Representan el 17% de la población pero son los responsables del 70% del gasto farmacéutico<sup>1</sup>. Esta polimedicación no está exenta de riesgos ya que se la considera como el principal factor asociado a la aparición de efectos adversos, como pueden ser artrosis, enfermedades cardiovasculares, incontinencia, pérdida de apetito, problemas de deglución, alteraciones de los órganos de los sentidos, alteraciones cognitivas e incluso interacciones con la absorción de nutrientes<sup>2,3</sup>.

Por otro lado, entre la población mayor se ha puesto de manifiesto la existencia de déficit de folato y vitamina B12 (Cobalamina, Cbl)<sup>4,5</sup> y de niveles altos de homocisteína (Hcy)<sup>6</sup>. Tanto la deficiencia de estas vitaminas como la hiperhomocisteinemia se asocian con el deterioro cognitivo<sup>6,7</sup>, aumento del riesgo de osteoporosis<sup>8</sup>, la rotura de cadera<sup>9</sup> y riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>10</sup>. Por último, la transcobalamina es una proteína de transporte de vitamina B12 en sangre, formando el complejo holotranscobalamina (HoloTC). Este complejo es internalizado por la célula vía un receptor específico, liberando posteriormente la Cbl en el interior de la célula. Estudios han mostrado que valores bajos de HoloTC pueden ser indicadores precoces de déficit de Cbl, que también se asocian con niveles altos de Hcy<sup>11</sup>.

El objetivo principal de este trabajo descriptivo fue determinar el tipo de medicación recibida por personas mayores institucionalizadas en la Comunidad de Madrid y el estado de los parámetros bioquímicos asociados a la vitamina B12 (Cbl y HoloTC) y al folato sérico. Como objetivo secundario estaba el estudiar la posible influencia de esta polimedicación sobre los niveles de las variables bioquímicas anteriormente mencionadas, niveles que pueden a su vez alterar la salud del anciano.

## Métodos

Dentro del contexto de un estudio más amplio de valoración del estado nutricional y vitamínico y su

influencia sobre la salud de ancianos institucionalizados españoles<sup>5</sup>, la muestra del presente estudio estaba constituida por 167 individuos procedentes de cuatro residencias para la tercera edad de la Comunidad de Madrid. 54 eran varones (32%) con una media de edad de  $81 \pm 8,5$  años y 113 mujeres (68%) con una media de edad de  $84 \pm 6,04$  años.

El estudio fue realizado en acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores revisiones, la última realizada en Edimburgo de 2000 y con la Convención sobre los Derechos Humanos y Biomedicina de Oviedo de 1997. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Granada. El consentimiento informado fue obtenido o bien del participante o bien del representante delegado.

Las muestras de sangre fueron obtenidas vía extracción venosa con sistema Vacutainer (Becton Dickinson, Francia) tras 12 horas de ayuno nocturno en la propia residencia. Los tubos se colocaron inmediatamente sobre hielo y una vez coagulados se centrifugaron a 3.000 g. El suero se congeló a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

Las concentraciones en suero de Cbl, HoloTC, folato sérico y Hcy se determinaron mediante inmunoensayo en un autoanalizador AxSYM (Abbott Diagnostics, USA). El intervalo de referencia central del 95% establecido por el fabricante de los inmunoensayos eran los siguientes: HoloTC ( $19,1-119,3$  pmol/L), Hcy ( $4,72-14,05$   $\mu\text{mol/L}$ ), folato sérico ( $7,2-15,4$  ng/mL) y Cbl ( $208-963,5$  pg/mL).

La variable correspondiente a las concentraciones de cada uno de los parámetros bioquímicos a estudio se categorizó en concentración superior (Hcy) o inferior (Cbl, folato sérico, HoloTC) a los valores normales y en concentración dentro de la normalidad. Por su parte los medicamentos se agruparon en 39 grupos siguiendo el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química de Medicamentos ATC<sup>12</sup> de la OMS. La variable correspondiente a los grupos de medicación se clasificó en dos categorías: tomados o no tomados.

Para estudiar la posible influencia de las variables de medicación sobre las variables bioquímicas se utilizaron tablas de contingencia de Chi-cuadrado aplicando la prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas, con el programa SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) y un nivel de significación del 0,05.

## Resultados

La población estudiada consumía un total de 858 fármacos de 292 marcas diferentes, lo que equivale a una media de 5,13 fármacos por residente. Más de la mitad de los residentes (59%) tomaban fármacos pertenecientes a cinco o más grupos ATC diferentes. Los grupos más frecuentemente consumidos fueron psicodélicos (grupo ATC N05), tomados por 83 residentes (53%), antiácidos (A02), tomados por 82 residentes (53%), antitrombóticos (B01) 47% y psicoanalépticos

**Tabla I**  
*Número y porcentaje de ancianos que consumen cada uno de los grupos ATC de medicamentos*

Grupo ATC*	Definición	n	%	Grupo ATC*	Definición	n	%
N05	Psicolépticos	89	53	C07	Beta-bloqueantes adrenérgicos	11	7
A02	Fármacos para alt. relacionadas con la acidez	88	53	M05	Preparados para enfermedades óseas	10	6
B01	Antitrombóticos	78	47	C02	Antihipertensivos	9	5
N06	Psicoanalépticos	65	39	H03	Terapia tiroidea	9	5
C09	Fármacos para sistema renina-angiotensina	62	37	C05	Vasoprotectores	7	4
C03	Diuréticos	56	34	H02	Corticosteroides sistémicos	7	4
N02	Analgésicos	53	32	C04	Vasodilatadores periféricos	6	4
A06	Laxantes	43	26	M04	Antigotosos	6	4
C01	Terapia cardíaca	36	22	L02	Terapia endocrina	5	3
A12	Suplementos minerales	25	15	A03	Fármacos para alt. gastrointestinales	4	2
C08	Bloqueantes de canales de calcio	24	14	J01	Antibacterianos, uso sistémico	3	2
R03	Med. contra alteraciones obst. pulmonares	23	14	A05	Terapia hepatobiliar	2	1
B03	Antianémicos	18	11	N07	Otros fármacos para el sistema nervioso	2	1
A10	Antidiabéticos	17	10	R05	Preparados para la tos y el resfriado	2	1
C10	Agentes modificadores de los lípidos	17	10	A11	Vitaminas	1	1
G04	Preparados urológicos	17	10	D03	Prep. para el tratamiento de heridas y úlceras	1	1
N03	Antiepilépticos	17	10	D06	Antibióticos para uso dermatológico	1	1
S01	Oftalmológicos	17	10	G02	Otros productos ginecológicos	1	1
N04	Antiparkinsonianos	13	8	R06	Antihistamínicos, uso sistémico	1	1
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	12	7				

\*Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System.

(N06) 39%. La tabla I presenta los resultados completos sobre los grupos de medicamentos consumidos.

La tabla II muestra los valores de las variables bioquímicas tanto de la población global como de la población con alguna de estas variables fuera del intervalo de referencia. Se observó déficit de Cbl en el 10,7%, de folato sérico en el 52,1% y de HoloTC en el 8% de los residentes. Un 65,9% presentaba una leve hiperhomocisteinemia (mediana Hcy = 19,31  $\mu\text{mol/L}$ ).

La influencia de las variables de medicación sobre las variables bioquímicas fue significativa para la Cbl y los medicamentos antianémicos (grupo ATC B03,  $p < 0,05$ ). El porcentaje de sujetos con déficit de Cbl era mayor para el grupo que no tomaba antianémicos. La concentración de Hcy aumentaba de forma significativa por la toma de medicamentos contra las alteraciones obstructivas pulmonares (R03,  $p < 0,05$ ), el déficit de HoloTC fue menor cuando se consumían fármacos psicoanalépticos (N06,  $p < 0,05$ ) y el porcentaje de

ancianos que presentaban déficit de folato sérico era menor si tomaban preparados urológicos (G04,  $p < 0,05$ ) o corticosteroides sistémicos (H02,  $p < 0,05$ ). Tanto para Hcy, Cbl y HoloTC el patrón de porcentajes era el mismo, mientras que el folato sérico mostraba un patrón inverso entre toma o no de medicamentos (fig. 1).

## Discusión

La primera contribución que aporta este estudio es una aproximación al tipo de medicamentos que consume al día la población de ancianos institucionalizados de la Comunidad de Madrid, datos que a día de hoy son escasos.

La segunda información es el elevado porcentaje de ancianos con concentraciones consideradas como patológicas, principalmente para la Hcy (hiperhomocisteinemia) y para el folato sérico (déficit). Estos por-

**Tabla II**  
*Concentraciones de las variables bioquímicas en función de la población*

	Población global			Población con concentraciones fuera del intervalo de referencia					
	mediana	p25	p75	Condición*	n	%	mediana	p25	p75
Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	15,91	13,2	20,29	> 14,05	110	65,9	19,31	16,03	21,98
Folato sérico (ng/mL)	6,9	5,3	9,4	< 7,20	87	52,1	5,3	4,45	6,3
HoloTC (pmol/L)	46	29,53	62,26	< 19,10	13	7,8	11,76	7,45	17,43
B12 (pg/mL)	390,35	288,92	499,92	< 208	18	10,7	158,2	139,4	178,8

\*Concentraciones mínimas o máximas a partir de las cuales se considera la variable bioquímica fuera del intervalo de normalidad.

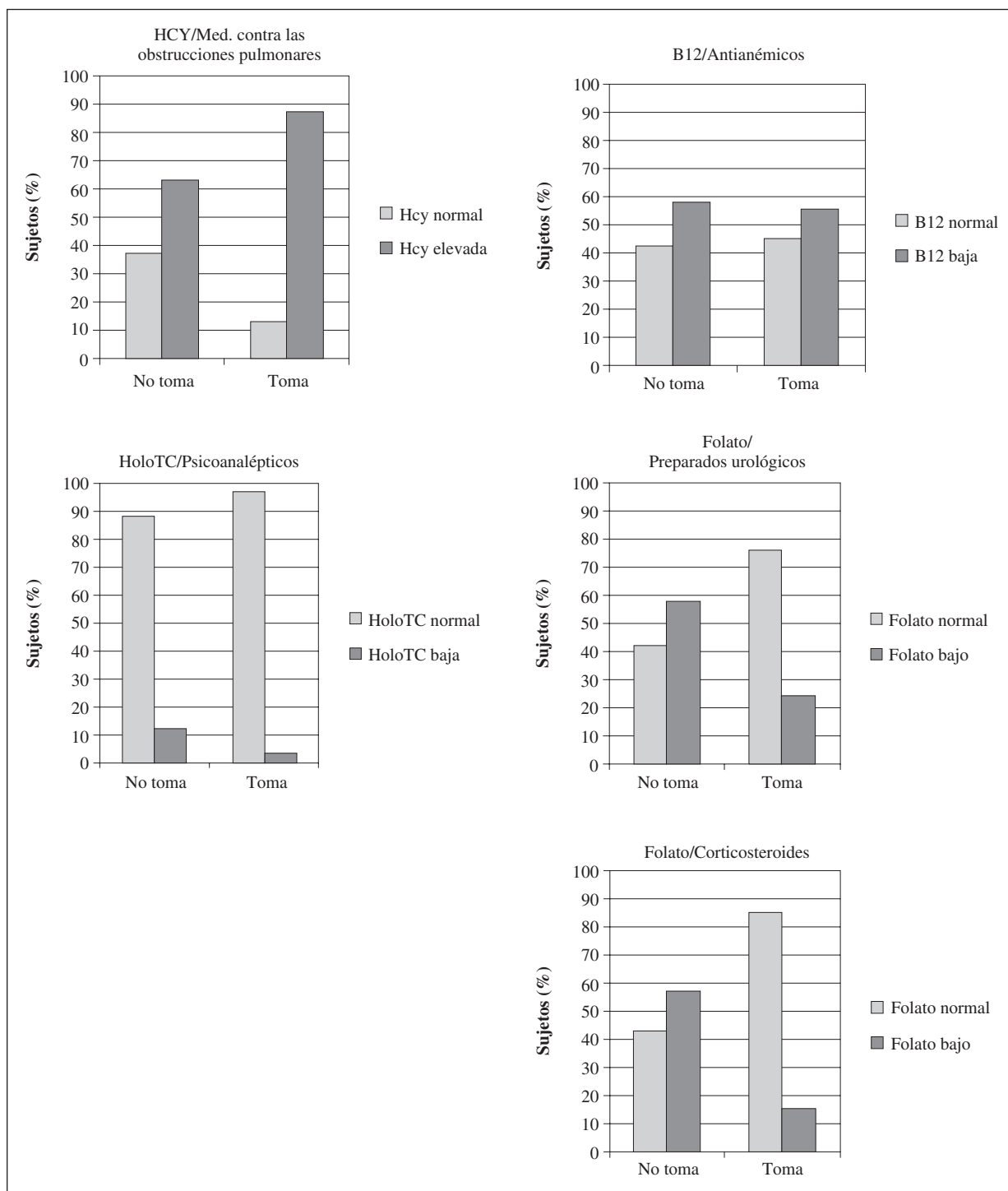


Fig. 1.—Porcentaje de sujetos fuera y dentro del intervalo de referencia de HCY, B12, HoloTC y Folato en función de la toma o no de medicamentos.

centajes son muy similares a los encontrados por otros autores en poblaciones de mayores institucionalizados<sup>5,11</sup>, salvo en el caso de la HoloTC cuyo porcentaje de sujetos con déficit era menor que el descrito en estos trabajos. La razón es la utilización de diferentes puntos de corte del déficit de HoloTC. En nuestro estudio se utilizó el recomendado por el fabricante del inmunoen-

sayo (19,10 pmol/L) mientras que otros autores utilizan puntos de corte más elevados, entre 30 y 40 pmol/L dependiendo del procedimiento de medida utilizado<sup>11</sup>. El déficit de folato puede ser corregido mediante una dieta rica en folato o incluso con suplementación con folato. Sin embargo, la hiperhomocisteinemia, aún siendo leve, tiene más difícil solución, ya que no siem-

pre es debida a una falta de B12 o folato<sup>10</sup>. De ahí la importancia de realizar un seguimiento frecuente de los niveles de homocisteína en este tipo de población, conociendo la relación existente entre hiperhomocisteinemia y aumento del riesgo de evento cardiovascular y otros como se mencionó anteriormente.

Únicamente se encontró una influencia significativa sobre los niveles de Hcy con los medicamentos contra las obstrucciones pulmonares. Varios autores ya han descrito ligeras elevaciones de Hcy en patología obstructiva pulmonar, en particular el EPOC<sup>13</sup>. Por otro lado, también se sabe que los broncodilatadores derivados de la teofilina pueden elevar los valores de Hcy<sup>14</sup>. Por ello, la elevación de los niveles de Hcy en pacientes consumidores de este grupo de medicamentos podría ser debida a las razones expuestas anteriormente.

El grupo de medicamentos antianémicos, formados por compuestos de vitamina B12, folatos, hierro o una combinación de ellos, mostraban una influencia significativa sobre la normalización de los niveles de vitamina B12.

Los niveles de folato tendían a normalizarse bajo la influencia de los medicamentos psicoanalépticos tomados por los residentes, principalmente antidepressivos. Aquí la razón de esta influencia no está tan clara. Algunos estudios muestran que el riesgo de padecer demencia o depresión se acrecienta cuando los niveles de B12 y/o folato son bajos<sup>6</sup>. De hecho, se considera que la suplementación en B12 y folato puede potenciar la acción de los psicoanalépticos<sup>15</sup>. En realidad se desconoce si hay o no relación directa entre niveles de HoloTC y patologías depresivas o cognitivas. Por último, se desconocen los mecanismos o razones por los cuales los preparados urológicos o los corticoides sistémicos podrían aumentar los niveles de folato sérico.

La realización de un estudio estadístico que muestre la influencia de un grupo de medicación determinado sobre un parámetro bioquímico en este tipo de población es compleja. Una mayoría de sujetos consume medicamentos de más de cinco grupos distintos, lo que provoca una interrelación de todos los fármacos, haciendo difícil estudiar relaciones individuales entre fármaco y variable bioquímica. Como ejemplo, aunque exista una relación entre niveles de Hcy y de B12, los medicamentos que influían significativamente sobre una de las variables no influían sobre la otra. Otro problema añadido es la imposibilidad de trabajar con un grupo control de mayores que no tomen medicación alguna.

## Conclusión

Nuestro estudio descriptivo sobre medicación en una población de mayores institucionalizados en la Comunidad de Madrid ha mostrado que la mayoría consumían un número muy elevado de fármacos al día. Gran parte de ellos presentaban niveles de las variables bioquímicas fuera del rango de normalidad, principalmente para Hcy y folato sérico, circunstancia que está relacionada con un mayor o menor riesgo de padecer

enfermedades cardiovasculares o cognitivas. Debido al alto número de medicamentos consumidos, no se puede establecer de forma aislada la influencia de estos sobre los niveles patológicos de vitaminas y Hcy.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con el apoyo financiero de Axis-Shield Diagnostics Ltd (Norway), Abbott Científica SA (Spain). Ulrike Albers disfruta de una beca predoctoral de la Universidad Politécnica de Madrid. Queremos agradecer a Laura Barrios su asesoramiento en el tratamiento estadístico de los datos y a la Asociación Familiares Alzheimer (AFAL, Spain) su apoyo en la realización del proyecto.

## Referencias

1. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez AI. El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29: 152-162.
2. Gavián E, Morales MT, Hoyos JA, Pérez AM. Polimedcación y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmobilizados que viven en la comunidad. *Aten Primaria* 2006; 38: 476-82.
3. Laroche ML, Charms JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63:177-186.
4. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251-59.
5. González-Gross M, Sola R, Albers U, Barrios L, Alder M, Castillo MJ et al. B-Vitamins and homocysteine in Spanish institutionalized elderly. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77: 22-33.
6. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12: 309-313.
7. González-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Brit J Nutr* 2001; 86: 313-21.
8. Hermann M, Widmann T, Herrmann W. Homocysteine – a newly recognized risk factor for osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1111-17.
9. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Eng J Med* 2004; 350: 2042-49.
10. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. A randomized trial. *JAMA* 2010; 303: 2486-2494.
11. Miller JW, Garrod MJ, Rockwood AL, Kushnir MM, Allen LH, Haan M, Green R. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clin Chem* 2006; 52: 278-285.
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos 2007.
13. Seemungal TAR, Lun JCF, Davis G, Neblett C, Chinyepi N, Dookhan C et al. Plasma homocysteine is elevated in COPD patients and is related to COPD severity. *Int J COPD* 2007; 2: 313-321.
14. Fimognari FL, Loffredo L, Di Simone S, Sampietro F, Pastorelli R, Monaldo M et al. Hyperhomocysteinemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Nutr Metabol Cardiovas Dis* 2009; 19: 654-659.
15. Christensen H, Aiken A, Batterham PJ, Walker J, Mackinnon AJ, Fenech M et al. No clear potentiation of antidepressant medication effects by folic acid + vitamin B(12) in a large community sample. *Affect Disord* 2011; 130: 37-45.