

Cristina Montesa Lou

Reacciones adversas a
medicamentos en relación a los
criterios de prescripción
potencialmente inapropiada
STOPP/START

Departamento
Farmacología y Fisiología

Director/es
Lanuza Giménez, Francisco Javier
Navarro Pemán, María Cristina

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Tesis Doctoral

**REACCIONES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS EN RELACIÓN A
LOS CRITERIOS DE PRESCRIPCIÓN
POTENCIALMENTE INAPROPIADA
STOPP/START**

Autor

Cristina Montesa Lou

Director/es

Lanuza Giménez, Francisco Javier
Navarro Pemán, María Cristina

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Farmacología y Fisiología

2016

Reacciones adversas a medicamentos en relación a los criterios de prescripción potencialmente inapropiada

STOPP/START

Cristina Montesa Lou

TESIS DOCTORAL 2016

Directores:

Dr. D. Francisco Javier Lanuza Giménez.

Dra. Dña. María Cristina Navarro Pemán.



Universidad
de Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y FISIOLOGÍA

A mis padres, Santiago y Ana, gracias por vuestro esfuerzo en darme una educación, vuestro cariño e inculcarme lo mejor de cada uno, ejemplo de lucha y superación. Regalos que llevaré conmigo toda la vida.

A mi hermana Belén, por tu complicidad y apoyo incondicional. Gracias por enseñarme tanto desde siempre.

A Carlos, mi marido, mi gran compañero y equipo. Gracias por tus ánimos y por entender que muchos de nuestros momentos juntos se hayan convertido en medicina y en esta tesis.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de esta tesis, Cristina Navarro Pemán y Javier Lanuza Giménez. La realización de este proyecto tiene un gran significado vital para mí y sin vosotros nunca podría haberse llevado a cabo. Gracias por estar siempre dispuestos a compartir vuestro tiempo, conocimiento y paciencia.

A Francisca González Rubio, mi Pigmalión, que me enseñó el significado de ser un buen médico de familia, a no dejar de aprender, investigar y crecer.

A mis compañeros del Hospital de Calatayud, por estos años de aprendizaje profesional y fundamentalmente, personal que hemos compartido. Gracias por vuestros ánimos y apoyo.

Y por supuesto, a toda mi familia y amigos. Gracias por todo vuestro cariño, generosidad y confianza, todos estos años.

ABREVIATURAS

AAS: Acido acetil salicílico

ACO: Anticoagulantes orales

ACOVE: Assessing Care of Vulnerable Elders

AINE: Antinflamatorio no esteroideo

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

ATC : Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system

ATC: Antidepresivos triciclicos

DM: Diabetes Méllitus

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Escala HAS- BLED sangrado: Acrónimo Hipertensión, Anormal renal hepatic, Stroke , Bleeding, Labile INR, Elderly and Drugs predisposing to bleeding.

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

IC: Intervalo de confianza

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora angiotensina

IPET: Inappropriate prescribing in older population

ISAR: Seniors at Risk

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

ITU: Infección Tracto Urinario

IVC: Insuficiencia venosa crónica

LDL : Low density lipoproteína

MAI: Medication Appropriateness Index

NACOS: Nuevos anticoagulantes orales.

NORGEP: Norwegian general practice

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds Ratio

PCH: Puesto Clínico Hospitalario

PPI: Prescripción potencialmente inadecuada

PRISCUS: Potentially inappropriate Medication in Elderly

RAM : Reacciones adversas a medicamentos

RAO: Retención aguda de orina

START: Screening Tool to Alert Doctors to Right appropriate, indicated Treatment

STOPP: Screening Tool of Older Person 's Prescriptions

TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico

TEP: Trombo embolismo pulmonar

TVP: Trombosis venosa profunda

CONTENIDO

<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	13-62	
1	<u>Ancianos en situación de vulnerabilidad o anciano frágil</u>	16-22
1.1	Concepto del anciano frágil	
1.2	Metodología proyecto ACOVE	
1.3	Escala para la identificación paciente frágil Senior At Risk (ISAR)	
2	<u>Prescripción inadecuada de medicamentos.....</u>	23-39
2.1	Métodos implícitos de la detección de prescripción inapropiada de fármacos.	
2.1.1	Criterios MAI	
2.1.2	Criterios Hamdy	
2.2	Métodos explícitos de la detección de prescripción inapropiada de fármacos	
2.2.1	Criterios BEERS	
2.2.2	Criterios IPET	
2.2.3	PRISCUS List	
2.2.4	Criterios STOPP/START	
3	<u>Factores asociados a la prescripción potencialmente inapropiada</u>	40-48
3.1	Factores asociados al paciente	
3.1.1	Cambios farmacocinéticos	
3.1.2	Cambios farmacodinámicos	
3.2	Factores asociados al sistema	

4 Proyecto SENATOR/ PIPOPS.....49

5 Reacciones adversas a medicamentos50-62

5.1 Terminología

5.2 Mecanismos de producción de las reacciones adversas

5.2.1 Reacciones adversas relacionadas con la dosis

5.2.2 Reacciones adversas no relacionadas con la dosis

5.2.2.1 Mediadas por mecanismos inmunológicos

5.2.2.2 Mediadas por mecanismos inmunogenéticos

5.2.2.3 Reacciones adversas por fármacos administrados
de forma prolongada

5.2.2.4 Reacciones adversas como fenómeno diferido

5.2.2.5 Reacciones tóxicas directas

5.3 Clasificación de las reacciones adversas

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS **64-67**

III. OBJETIVOS **69**

IV. MÉTODO **71-78**

V. RESULTADO **80-97**

VI. DISCUSIÓN **99-113**

VII. CONCLUSIONES **115-117**

VIII. ANEXO **119-129**

IX. BIBLIOGRAFÍA **131-144**

I. INTRODUCCIÓN

La famosa cita médica, atribuida al Dr. Hahnemann a principios del siglo XVIII que recomienda “tratar enfermos y no enfermedades”, no podría estar más vigente en la práctica médica actual.

En la era de la medicina basada en la evidencia y las guías de práctica clínica, se tiende a compartmentalizar al paciente en distintas patologías, obviando una visión holística del mismo. Ver al enfermo como lo que es, un ser humano en global, con distintas enfermedades relacionadas entre sí, nos obliga como médicos, a hacer un ejercicio de adaptación de la evidencia, a las circunstancias particulares de cada enfermo.

El 17,4% de la población española es mayor de 65 años, presentando la mayor tasa europea de prescripción de fármacos per cápita. Es muy probable que este porcentaje, así como las cifras absolutas, no deje de crecer en los próximos años, estimándose que este grupo de edad llegará a representar el 31,9% del total de la población en el año 2049 ⁽¹⁾.

Es razonable asumir que si la disponibilidad de fármacos es cada vez mayor y la longevidad continúa incrementándose, el consumo de fármacos por los pacientes mayores aumentará, y en consecuencia, la incidencia de prescripción potencialmente inapropiada (PPI) y reacciones adversas a medicamentos (RAM)⁽²⁾.

Según el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la selección de medicamentos es “un proceso continuo, multidisciplinar y participativo que debe desarrollarse basado en la eficacia, seguridad, calidad y coste de los medicamentos, a fin de asegurar el uso racional de los mismos” ⁽³⁾.

Atendiendo a la definición de la OMS sobre el uso racional del medicamento, se puede concluir que para alcanzar el objetivo terapéutico es decisiva la elección del medicamento adecuado para un paciente concreto y una situación clínica específica.

La población rural, polimedicada y con elevada esperanza de vida, en cuanto a la asistencia médica se refiere, suele presentar diversos condicionantes que la caracterizan: limitaciones de acceso a las distintas especialidades médicas por los desplazamientos, no disponibilidad de todas las disciplinas médicas en las comarcas, así como las restricciones de las consultas diarias de atención primaria, dificultan la revisión continua de los tratamientos prescritos, tanto crónicos como agudos. Así mismo, no suelen consultar en los servicios de urgencia, hasta que consideran estrictamente necesario el desplazamiento al punto de salud u hospital. Todo esto hace de los hospitales comarcales el medio ideal para testar la calidad de la prescripción y la salud de nuestros mayores.

El número de consultas a los servicios de urgencias de pacientes en edad geriátrica, con su pluripatología y planes de tratamiento extensos, no para de crecer año tras año. Sin embargo, los efectos adversos a fármacos, que requieren comúnmente tratamiento en dichos servicios, no siempre son identificados.

Tal y como apuntamos anteriormente, las RAM suelen infra-diagnosticarse y no valorarse como posible causa del motivo de consulta. Por este hecho, se ha desarrollado el concepto de diagnósticos alertantes, que constituyen una lista de diagnósticos que pueden tener una RAM como etiología. Esto resulta útil tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes, dado que hacen sospechar al médico de un posible agente medicamentoso causal en el momento del diagnóstico, facilitando así la identificación del mismo y evitando la postergación de su efecto.

Estudios multicéntricos de los servicios de urgencias estadounidenses ⁽⁴⁾ refieren que el número de consultas relacionadas con los efectos adversos a medicamentos, incluidos en listas de prescripción inadecuada, ronda en torno a un 4% y un 33%. La mayoría suelen deberse a tres fármacos fundamentalmente (insulina, warfarina y digoxina), aumentando la posibilidad de padecer una reacción adversa 35 veces más que la toma de cualquier otra medicación incluida las de las listas prescripción inadecuada.

Los citados estudios inciden a su vez en la importancia del control de estos tres principios activos fundamentalmente, para evitar posibles vistazos a urgencias relacionadas con efectos adversos a medicamentos.

Existen varias herramientas para la detección de las prescripciones inadecuadas. La mejor validada y adaptada a nuestro entorno en geriatría son los criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions)/START (Screening Tool to Alert Doctors to Right i.e. appropriate, indicated Treatment), dado que han demostrado una mayor sensibilidad que los criterios de Beers y son una buena herramienta para mejorar la prescripción⁽⁵⁾.

Dada la relevancia médica y económica que conllevan las RAM, creemos importante investigar sobre el grado de responsabilidad de la prescripción potencialmente inadecuada en el desarrollo de las mismas.

1. ANCIANOS EN SITUACION DE VULNERABILIDAD O ANCIANO FRÁGIL

1.1 Concepto

Anciano Frágil es aquél que presenta uno o más de los siguientes factores:

- Mayor de 80 años.
- Vive solo.
- Pérdida reciente de su pareja (menos de 1 año).
- Patología crónica invalidante, fundamentalmente: ACV, Cardiopatía isquémica, Enfermedad de Parkinson, Artrosis o Enfermedad osteoarticular avanzada.
- Déficit auditivo o visual importantes.
- Caídas.
- Polifarmacia.
- Ingreso hospitalario en el último año.
- Demencia u otro deterioro cognitivo o depresión.
- Deficiencia económica.
- Insuficiente soporte social.

1.2 Metodología Proyecto ACOVE

Este listado de indicadores de calidad basados en la evidencia científica para los “mayores vulnerables” fue desarrollado por Wenger y Shekelle ⁽⁶⁾ a partir de la revisión bibliográfica sistemática y de la opinión de expertos.

Esta experiencia se caracterizó por 4 elementos básicos ⁽⁷⁾:

- Desarrollo de la definición de “mayor vulnerable”. Se catalogó como tal a aquella persona de edad igual o superior a 65 años con alto riesgo de muerte o declive funcional.
- Desarrollo de sistemas capaces de identificar a los “mayores vulnerables”.
- Identificación de las condiciones de atención médica que afectan a “los mayores vulnerables”.
- Métodos de prevención y gestión de dichas condiciones médicas

Del mismo modo, se diseñaron una serie de instrumentos y métodos administrativos analíticos a fin de poner en marcha un sistema de indicadores de calidad. Uno de los indicadores de calidad publicado ha sido el correspondiente a la utilización de medicamentos en el paciente mayor⁽⁸⁾. En este caso se definieron 12 indicadores y es destacable la novedad que supone la combinación de criterios que tienen que ver con la recomendación de abstenerse de utilizar medicamentos de alto nivel de riesgo de iatrogenia junto con indicadores que versan sobre el control y revisión de los tratamientos farmacológicos⁽⁹⁾.

En todos los casos se dirige la atención hacia aquellos fármacos o grupos de fármacos que en los estudios de farmacovigilancia se distinguen como responsables de un gran número de RAM (diuréticos, anticolinérgicos); presentan alternativas más seguras (meperidina, barbitúricos); las RAM a que dan lugar son muy graves (anticoagulantes orales); o es imprescindible la monitorización (función renal, control electrolítico)

Tabla I Indicadores de calidad en el paciente geriátrico proyecto ACOVE

1. Indicación correcta de tratamiento
2. Educación al paciente
3. Disponibilidad de un perfil terapéutico exhaustivo del enfermo
4. Evaluación de objetivos terapéuticos
5. Revisión periódica del tratamiento
6. Monitorización de tratamientos con anticoagulantes orales
7. Monitorización de tratamientos diuréticos
8. Evitar el uso de clorpropamida
9. Evitar el uso de medicamentos con acción anticolinérgica
10. Evitar el uso de barbitúricos
11. Evitar el uso de meperidina
12. Monitorización de la función renal y potasio en aquellos pacientes en tratamiento con IECA

Este sistema de evaluación de calidad de la farmacoterapia se centra en los procesos más que en los resultados. En su desarrollo se identificaron 22 patologías o afecciones en las que había que mejorar el cuidado, teniendo en cuenta que los pacientes mayores priorizan la mejora de su funcionalidad y bienestar sobre el tratamiento y la prolongación de la vida.

Para cada una de estas 22 afecciones se desarrollaron unos indicadores de calidad, basados en la evidencia y juicios de expertos, que constituyeron el conjunto de indicadores ACOVE y que cubren los siguientes dominios: 61 (26%) de prevención, 50 (21%) de diagnóstico, 84 (36 %) de tratamiento, 41 (17%) de seguimiento y continuidad del cuidado.⁽¹⁰⁾

En esta línea, la valoración de la calidad del cuidado farmacológico propuesta por Higashi⁽¹¹⁾, a partir de la metodología ACOVE, se basa en la utilización de un total de 43 indicadores que se agrupan en 4 categorías: adecuación del tratamiento (n = 17), medicación inapropiada (n = 9), educación y documentación (n = 8) y monitorización del tratamiento (n = 9). Los autores concluyen que, de entre estas categorías, las que parecen precisar de una mejora sustancial son la adecuación del tratamiento, la monitorización y la educación del paciente.

Así pues los indicadores de calidad del cuidado farmacológico para el paciente mayor frágil son⁽¹¹⁾:

Adecuación del tratamiento (utilización del medicamento indicado)

- Utilización de IBP en paciente en tratamiento con AINE y acenocumarol, con una historia previa de úlcera péptica o factores de riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Tratamiento con IECA si el paciente es diabético y tiene proteinuria.
- Tratamiento con suplementos de calcio + vitamina D para el paciente con osteoporosis.

- Tratamiento con AAS para los pacientes diabéticos que no estén en tratamiento anticoagulante.
- Los pacientes hospitalizados deben llevar profilaxis de úlcera de estrés.
- Tratamiento farmacológico si colesterol LDL > 3,4 mmol/l (> 130 mg/dl) y no responde a dieta.
- β -bloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA I-III) salvo contraindicación (por ejemplo insuficiencia cardiaca congestiva descompensada).
- β -bloqueantes en paciente que ha tenido infarto de miocardio.
- Tras diagnóstico de osteoporosis debe iniciarse tratamiento con bifosfonato o calcitonina antes de 3 meses.
- Utilizar IECA en paciente hipertenso con insuficiencia renal.
- Tratamiento farmacológico de la hipertensión si las medidas no farmacológicas son suficientes.
- IECA en paciente con insuficiencia cardiaca congestiva.
- AAS para pacientes con enfermedad arterial coronaria.
- Calcio + Vitamina D para pacientes en tratamiento prolongado con corticoides.
- Dieta rica en fibra como profilaxis de estreñimiento en pacientes en tratamiento con opiáceos.
- Inicio de terapia con antibiótico en las primeras 8 horas tras el ingreso por neumonía.
- Acenocumarol o AAS si existe alguna razón, para pacientes con fibrilación auricular.
- Paracetamol es el fármaco de primera elección en el tratamiento de la osteoartritis, salvo contraindicación.
- No deben ser de primera o segunda línea de tratamiento antidepresivo: inhibidores de mono-amino oxidasa, ATC, benzodiazepinas o estimulantes.
- La hipertensión deberá tratarse con fármacos de larga duración (1 o 2 dosis /día), salvo que esté documentada la necesidad de utilizar fármacos de dosificación más frecuente.
- Evitar medicamentos con importante actividad anticolinérgica si existe alternativa.

- Evitar barbitúricos excepto para el tratamiento de la epilepsia.
- Evitar meperidina.
- Evitar clorpropamida.
- Evitar antagonistas del calcio de acción corta, de primera y segunda generación, en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.
- Evitar β -bloqueantes en pacientes con asma.

Educación y documentación

- Si el paciente está en tratamiento con AINE y está documentada la historia de úlcera o hemorragia gastrointestinal, debería estar justificado su uso.
- Deben estar documentadas las modificaciones en el tratamiento realizadas por otros médicos.
- Ante el inicio de tratamiento con un AINE debe informarse al paciente de los riesgos del tratamiento.
- El paciente al que se le da el alta debe disponer de la información necesaria para continuar el tratamiento prescrito (al menos durante las siguientes 6 semanas).
- El tratamiento completo deberá revisarse, al menos, una vez al año.
- El tratamiento oftalmológico del paciente deberá continuarse en caso de que ingrese en un hospital salvo que sea suspendido por un oftalmólogo.
- El inicio de un nuevo tratamiento deberá estar documentado.
- Ante el inicio de un nuevo tratamiento, se informará al paciente o cuidador sobre el objetivo del tratamiento, cómo debe administrárselo y los posibles efectos secundarios que puede padecer.
- Monitorización del tratamiento.
- Si el tratamiento antidepresivo no responde, se modificará la dosis o se cambiará el fármaco en la 8^a semana.
- Determinación de niveles de creatinina y potasio sérico al mes de iniciar un tratamiento diurético.
- Determinación de niveles de creatinina y potasio sérico al mes de iniciar un tratamiento con IECA.

- Determinación del INR dentro de los primeros 4 días del inicio del tratamiento con anticoagulantes orales.
- Determinación del INR, al menos cada 6 semanas, en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.
- Si se instaura un nuevo tratamiento crónico deberá valorarse la respuesta dentro de los primeros 6 meses.
- Si se instaura un nuevo tratamiento deberá quedar documentado en la siguiente consulta si el tratamiento se ha iniciado, si han aparecido efectos adversos o si hay algún problema de adherencia.
- Determinación de electrolitos, al menos anualmente, en pacientes con tratamiento diurético.

Este es un ejemplo del distinto enfoque de abordaje del problema del uso adecuado de medicamentos en pacientes mayores, pues no sólo evalúan el uso de medicamentos no adecuados, sino que centran el problema en otros aspectos relacionados con la farmacoterapia al detectar la necesidad de mejorar la utilización de medicamentos indicados y la prevención de eventos adversos, mediante la monitorización de los tratamientos, la documentación, la educación del paciente y la continuidad del cuidado e información entre ámbitos asistenciales.

Oscanoa y Castañeda⁽¹²⁾ en un estudio realizado en 170 pacientes hospitalizados utilizando la metodología ACOVE, concluyeron que los adultos mayores vulnerables en el momento de ser hospitalizados presentan bajos porcentajes de cumplimiento de indicadores de calidad de prescripción farmacológica. Destacaron los siguientes: AAS diario para el paciente diabético (13,3%), uso de fármacos de acción prolongada para el tratamiento de hipertensión (14,7%), revisión de terapia farmacológica anual (11,4%) y revisión de los niveles de potasio y creatinina dentro de 1 mes de haber iniciado un IECA (9,3%).

1.3 Escala para la identificación SEINIORS AT RISK (ISAR)

Se conocen varias escalas para el despistaje del anciano frágil o de alto riesgo de RAM en los servicios de urgencias. La escala Identification Seniors at Risk (ISAR) presenta correlación con una amplia gama de RAM a corto plazo, y es una herramienta para el despistaje de ancianos de alto riesgo dados de alta directamente desde urgencias.⁽¹³⁾ Consta de 6 preguntas cerradas:

- Antes del proceso agudo por el que consulta en urgencias. ¿Necesitaba ayuda para las actividades básicas de forma regular?
- Después de la visita a urgencias. ¿Necesita ayuda para cuidarse?
- ¿Tiene problemas serios de memoria?
- ¿Ve bien?
- ¿Toma más de 3 fármacos distintos?
- ¿Ha estado ingresado en el hospital una o más noches (excluyendo una visita a Urgencias) en los últimos 6 meses?

Un estudio de 667 pacientes mayores de 70 años, realizado en una unidad de corta estancia en hospitalización en Reino Unido, documentó que el punto de corte de 2 tenía una pobre capacidad predictiva de RAM a los 90 días. ⁽¹⁴⁾

En un reciente estudio español, con pacientes dados de alta desde una unidad de corta estancia en urgencias, demostró que los pacientes que presentan una puntuación en la escala ISAR > 3 presentan mayor probabilidad de alguna RAM a los 30 días (OD 7.8: IC 95% : 3,2-18,8 ; p=<0,001). ⁽¹⁵⁾

Esta escala es una herramienta más que puede ser por tanto de utilidad para detectar pacientes ancianos con alto riesgo de sufrir una RAM desde el alta de una unidad de corta estancia y el valor de su puntuación total puede ser de ayuda para la toma de decisiones clínicas y el diseño de un plan de cuidados en el domicilio.

2. PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE MEDICAMENTOS

La prescripción potencialmente inadecuada o PPI de fármacos en la población geriátrica está considerada un problema de salud pública, relacionada con una mayor morbi-mortalidad. Se define como el riesgo de sufrir efectos adversos mayores al beneficio clínico, especialmente cuando existen alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces; también incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o mayor duración que la indicada, el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamentosas, la duplicidad de fármacos de la misma clase, así como la mala selección del medicamento o de su dosis por parte del médico prescriptor.

Desde un punto de vista conceptual, la PPI puede deberse tanto al uso de fármacos que causan daño, como a la omisión de fármacos necesarios para tratar o prevenir una patología o problema de salud; esta omisión también genera costes sanitarios por incremento de las visitas médicas, reingresos hospitalarios o visitas a urgencias.⁽¹⁶⁾

En general un fármaco se considera adecuado o apropiado cuando presenta una evidencia clara que apoya su uso en una indicación determinada, es bien tolerado en la mayoría de los pacientes y es coste-efectivo. Además, la prescripción debe tener en cuenta la esperanza de vida individual del paciente, evitando terapias preventivas en aquellos que la han superado, promoviendo fármacos con relación riesgo-beneficio favorable.

La PPI está determinada por distintos factores asociados al paciente, al prescriptor y al sistema sanitario. Las necesidades clínicas del paciente deben ser el primer determinante en la toma de decisiones sobre la prescripción, por lo que se deben promover terapias basadas en la evidencia y que minimicen el uso de fármacos no necesarios, de evidencia cuestionable o duplicidades, así mismo se deben considerar las percepciones y preferencias del paciente.

El segundo determinante de la PPI es la experiencia clínica del prescriptor y, finalmente, el sistema sanitario en el que se encuentra el mismo, que puede condicionar las decisiones sobre la prescripción.⁽¹⁷⁾

La población geriátrica es especialmente vulnerable a la PPI de medicamentos por muchas razones entre las que se encuentran los cambios fisiológicos de la edad, el diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos, la presencia de comorbilidades, la malnutrición, la caquexia, la polimedición, la atención por múltiples especialistas y en diferentes niveles asistenciales, así como algunas características de la interacción con el paciente en el momento de la prescripción.⁽¹⁶⁾

Por todos estos motivos presentan mayor susceptibilidad para padecer reacciones adversas, interacciones farmacológicas y PPI. Convirtiéndolos en un población que precisa de especial manejo en cuanto a sus tratamientos.

Esta susceptibilidad se da independientemente del lugar donde vivan,^{(18) (19)} por lo que dado el impacto de la PII sobre esta población, se han propuesto a lo largo del tiempo diferentes estrategias para optimizar el uso de medicamentos con resultados variables y limitados.

La mayoría de médicos, exceptuando geriatras, no están familiarizados con las herramientas para la detección PI: Medication Appropriateness Index (MAI), Criterios Hamdy, Inappropriate prescribing in older population (IPET), Beers criteria, ACOVE, CRIME, The Norwegian general practice (NORGEP), Potentially inappropriate Medication in Elderly (PRISCUS), y los recientemente revisados y validados STOPP/ START Criteria.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾

Desde los años noventa todos estos métodos de PPI se pueden clasificar como implícitos, basados en juicios clínicos, y explícitos basados en listas de criterios.⁽²³⁾ La tabla II muestra las características diferenciales entre los métodos de detección de PPI.

Tabla II Ventajas y desventajas de los métodos implícitos y explícitos en la evaluación de las prescripciones

	MÉTODOS EXPLÍCITOS	MÉTODOS IMPLÍCITOS
VENTAJAS	<ul style="list-style-type: none"> • Consistencia en casos individualizados • Permiten sistematización informática • Incorporan información de la literatura y de paneles de expertos • Fáciles de usar 	<ul style="list-style-type: none"> • Permiten individualizar • No requieren que los problemas estén pre-especificados
	MÉTODOS EXPLÍCITOS	MÉTODOS IMPLÍCITOS
DESVENTAJAS	<ul style="list-style-type: none"> • No permiten individualizar • Pueden hacer falsos positivos • Necesidad de problemas pre-especificados • Pérdida de problemas que sólo son identificados en la evaluación íntegra del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Dependen del conocimiento, la experiencia y la capacidad del profesional evaluador. • Peor consistencia • Dificultad para la obtención de medidas válidas y reproductibles

2.1 MÉTODOS IMPLÍCITOS DE DETECCIÓN DE PPI

Los métodos implícitos se basan en juicios clínicos que evalúan cada medicamento considerando las características del paciente y la indicación de la prescripción. Estos métodos son muy fiables, pero resultan extremadamente laboriosos, consumen mucho tiempo y sus resultados dependen en gran medida de los conocimientos del profesional que los está aplicando.

2.1.1 Criterios MAI

Quizás el más utilizado sea el Medication Appropriateness Index (MAI),⁽²²⁾ cuyo propósito fue mejorar la sensibilidad y la potencia para mejorar la calidad de la prescripción contando con la intervención del farmacéutico en el marco de un ensayo clínico controlado aleatorizado.

Los criterios MAI constaban de 10 preguntas (costes, dosis, duración del tratamiento) que permiten tres opciones de clasificación A (apropiada), B (parcialmente apropiada), C (inapropiada). Para aportar claridad y fiabilidad al test, los criterios se completaban con unas normas generales de sobre cómo responder aportando ejemplos, así como definiciones específicas de cada criterio que ayudaban a los encuestados a responder con precisión.

Sin embargo, los MAI no hacen referencia explícita a determinados fármacos que suelen ser problemáticos en el paciente mayor, ni recogen los problemas del bajo uso de fármacos beneficiosos. En rigor no se trata por tanto de una herramienta de detección de PI, sino de mejora de la prescripción de fármacos específicos.

2.1.2 Cuestionario HAMDY

El cuestionario Hamdy⁽⁹³⁾ es otra herramienta implícita que consta de 5 preguntas dicotómicas (sí o no), sin embargo no está validada en trabajos posteriores.

- 1.- ¿La indicación para la cual la medicación fue prescrita sigue estando presente?
- 2.- ¿Hay duplicaciones en la terapia farmacológica (ej: misma clase terapéutica)?
¿La terapia puede ser simplificada?
- 3.- ¿El régimen terapéutico incluye medicamentos prescritos para una reacción adversa? Si es así, ¿puede el medicamento original ser suspendido?
- 4.- ¿Las dosis utilizadas pueden ser subterapéuticas o tóxicas en relación a la edad del paciente o su función renal?
- 5.- ¿Hay alguna interacción significativa medicamento-medicamento o medicamento enfermedad en este paciente?

2.2 METODOS EXPLÍCITOS DE DETECCION PPI

Los métodos explícitos utilizan criterios predefinidos, normalmente basados en datos científicos y consenso de expertos, para definir medicamentos potencialmente inapropiados. Estos métodos son más sencillos de utilizar, son reproducibles, permiten sistematizar la detección de PPI y consumen menos recursos, pero tienen la desventaja de requerir actualizaciones constantes.⁽²⁴⁾

Diversos autores propusieron las siguientes premisas para seleccionar el criterio explícito óptimo ^{(25) (26)}:

- Organización basada en sistemas fisiológicos y rápida aplicación en la práctica diaria.
- Inclusión de los errores más comunes, tanto por prescripción como por omisión en los mayores.
- Que se pueda generalizar a la comunidad global de prescriptores y farmacéuticos.
- Fácil de incluir en los registros informatizados de comorbilidades de los pacientes y listados de fármacos.
- Capaz de disminuir la prevalencia de PPI en poblaciones diferentes de mayores.
- Capaz de disminuir la incidencia y el impacto negativo de las RAM.

2.2.1 Criterios de BEERS

Los primeros criterios explícitos, publicados en 1991, fueron los criterios de Beers, que se han actualizado en varias ocasiones y han sido, en su última edición, asumidos como oficiales por la American Geriatrics Society. Se trata de un consenso de expertos que, mediante método Delphy, describe 53 fármacos a evitar en la población geriátrica.

A pesar de su gran difusión internacional, su aplicación en el ámbito europeo ha sido limitada por varias razones, entre las cuales destacan que no se adaptan al sistema sanitario europeo, dado que esta orientado fundamentalmente al estadounidense por una parte, y por otra, no contempla las interacciones, la duplicidad terapéutica ni las prescripciones inadecuadas por omisión de las mismas.

En el año 2012 la Sociedad Americana de Geriatría⁽²⁷⁾ ha llevado a cabo una actualización de los mismos. Incluyen dos listas de fármacos inadecuados en pacientes mayores; una tiene en cuenta las co-morbilidades del paciente y la otra es independiente del diagnóstico del mismo (**Tabla III y IV**).

También han añadido un tercer listado de fármacos que deben utilizarse con precaución en los mayores de 75 años. Otra mejora de la actualización lo constituye su organización según grupo farmacológico y órgano o sistema fisiológico de actuación y que cada criterio va acompañado de la explicación por la que es necesario evitarlo.

Diecinueve fármacos han desaparecido del listado anterior por haber sido ya retirados del mercado o existir nueva evidencia que avalase su utilización en estos pacientes. Por otro lado, fármacos de reciente aparición, algunos de ellos aún con estudios en marcha, se han añadido al listado, destacando la inclusión de tiazolidindionas en pacientes con fallo cardiaco, inhibidores de acetilcolinesterasa en paciente con historial de mareos e ISRS con caídas y fracturas previas. Algunos de los fármacos incluidos en esta nueva actualización siguen sin estar comercializados en España.

En Estados Unidos, se encontró que entre pacientes mayores hospitalizados el 49% recibió al menos un fármaco potencialmente inapropiado y el 6% recibió 3 ó más, siendo prometazina, difenhidramina, y propoxifeno los fármacos más frecuentemente prescritos de forma inadecuada. ⁽²⁸⁾

Utilizando la versión de 2003 de los criterios de Beers, en otro estudio ⁽²⁵⁾ encontraron que de los 597 ingresos en un Hospital Universitario Irlandés, el 32 % de los pacientes presentaba PPI, el 24% tomaba un fármaco potencialmente inapropiado, el 6% dos y el 2% tres o más.

En la revisión realizada en el 2000, los autores ponen de manifiesto que entre un 5 y un 40% de los pacientes mayores tenía prescrito al menos un fármaco de forma inapropiada.⁽²⁶⁾ Otro estudio multicéntrico, realizado en diversos países europeos, estableció que un 19,8% de 2.707 pacientes que recibían atención domiciliaria eran tratados con PPI.⁽²⁴⁾ Así mismo, en Finlandia y utilizando los criterios de Beers, se describió que en una población de mayores institucionalizados la proporción de pacientes con PPI alcanzaba el 12,5%.⁽²⁹⁾

En España también se han realizado estudios utilizando los criterios de Beers. Ya en 2001, se estudió la prescripción de medicamentos en una serie de residencias de Barcelona y observaron niveles de prescripción de psicofármacos no apropiados, del orden del 26% para neurolépticos y 12,5% para benzodiacepinas.⁽³⁰⁾ Posteriormente, en 126 residencias de Barcelona observaron que la utilización de psicofármacos era inapropiada, destacando un incremento interanual en la utilización de diazepam del 32,5%.⁽³¹⁾

En la Comunidad de Madrid se comparó la prevalencia de PPI entre atención primaria, consultas externas de Geriatría y pacientes institucionalizados utilizando los criterios de Beers y se observó que el porcentaje de pacientes con PPI fue de 24%, 26% y 20%, respectivamente⁽³²⁾. Utilizando los Criterios de Beers, según la American Geriatrics society, la tasa de PI oscila entre un 27% en hospitales y un 47% en los asilos ⁽²⁷⁾.

2.2.2 Criterios IPET

Los criterios IPET fueron validados y publicados por Naugler en el año 2000 (33). Recogen los criterios de Mc Leold (34) y constituyen una lista de los 14 errores de prescripción más frecuentemente identificados de una larga lista de prescripciones inadecuadas diseñadas por un panel de expertos canadiense (**Tabla V**).

Tabla V Medicamentos inapropiados criterios IPET

MEDICAMENTOS INAPROPIADOS, CRITERIOS IPET
β-bloqueantes adrenérgicos y EPOC
β-bloqueantes adrenérgicos y enfermedad cardiaca congestiva
Bloqueantes de los canales de calcio, excepto amlodipino y felodipino y enfermedad cardiaca congestiva
Diuréticos tiazídicos y gota
Benzodiazepinas de semivida de eliminación larga
ATC y glaucoma
ATC y bloqueo cardíaco
ATC con metabolitos activos
Metilfenidato para tratar depresión
AINEs y AAS a dosis superiores a 1300 mg/día y úlcera péptica
AINEs e hipertensión
Utilización prolongada de AINEs para osteoartritis
Anticolinérgicos para el tratamiento de efectos adversos de antipsicóticos
Utilización prolongada de difenoxilato para tratar diarrea

Entre las ventajas que presentan destaca una lista corta, fácil de interpretar y de aplicar, ya que únicamente es necesario conocer los fármacos prescritos y las co-morbilidades del paciente. En cuanto a las limitaciones, al igual que sucede con los criterios de Beers, no están basados en los sistemas fisiológicos ni presentan ninguna organización en su estructura.

Únicamente citan 14 situaciones que deberían evitarse, tres de las cuales están relacionadas con antidepresivos tricíclicos (ATC), cuya utilización no es habitual en la práctica clínica, además consideran peligrosa la asociación de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca congestiva, en contra de lo que establece la evidencia y algunos grupos terapéuticos están infra-representados.

No existe suficiente evidencia que demuestre que los criterios IPET disminuyan la incidencia de RAM, el consumo de recursos sanitarios o la mortalidad. Estos criterios fueron inicialmente validados en un estudio prospectivo en pacientes mayores hospitalizados donde se detectó PPI en el 12,5% de los pacientes. Sin embargo, existen pocos autores que hayan utilizado estos criterios fuera de Canadá, con la excepción de un estudio irlandés que encontró que el 22% de los mayores hospitalizados tomaba al menos un fármaco de forma inadecuada según los IPET en el momento del ingreso,⁽³⁵⁾ y un estudio francés que comparaba la detección de PPI por los criterios de Beers y los IPET encontrando una baja tasa de PPI con ambos, 3,5 y 1,3% respectivamente.⁽³⁶⁾

2.2.3 Potentially Inappropriate Medication In the Eldery: The PRISCUS List

Consiste en una lista de prescripción inadecuada adaptada al mercado Alemán, desarrollada con el método Delpy en el 2010. Consta de 83 fármacos potencialmente inapropiados para pacientes, agrupados en 18 clases de familias.⁽⁴⁶⁾

En un primer momento desarrollaron una lista preliminar adaptable al mercado alemán, creada a partir del análisis de las distintas publicaciones de prescripción inadecuada en el ámbito internacional. La lista final fue desarrollada a partir de la supervisión de distintos expertos en dos rondas, haciéndola comprensible y estructurada, así como aportando recomendaciones a la práctica clínica incluyendo adaptaciones de las dosis y monitorización de parámetros analíticos en los casos que la prescripción potencialmente inadecuada resulta clínicamente necesaria.

Se publicó posteriormente un estudio basado en la lista Priscus que demostraba que un 16,6% de los pacientes diagnosticados en urgencias de un hospital terciario por eventos adversos y errores de medicación, contaban con al menos una prescripción inadecuada incluida en la citada lista.⁽⁴⁷⁾ Así mismo, concluyó que los pacientes mayores son más susceptibles de padecer efectos adversos y los que toman fármacos incluidos en listas de prescripción inadecuada tienen más probabilidades de sufrir un efecto adverso (27% [95% IC:17,5-39,1%] versus 15.17%[95% IC:14,1-17,4%] OR 1.99 [95% IC:1.23-3.52:p=0.018]). Sin embargo, en términos absolutos, la mayoría de eventos relacionados con reacciones adversas se deben a otros fármacos no incluidos en las listas de PPI.

Por todo lo anteriormente citado surgió en Europa la necesidad de desarrollar unos criterios más acordes con las necesidades y con el arsenal terapéutico de este continente.

2.2.4 Criterios STOOP-START

Los criterios STOOP-START (**tabla VI**) fueron publicados por primera vez en el año 2008 en Irlanda y fueron pronto avalados por la European Union Geriatric Medicine Society.⁽²⁵⁾

Posteriormente se publicó su versión traducida al español, lo que ha colaborado de forma significativa a su difusión en los países que usan este idioma, e incluso se ha publicado en 2013 una adaptación para su uso en atención primaria⁽³⁷⁾. Recientemente se ha traducido la nueva actualización de dichos criterios al castellano (84 STOOP 34 START).⁽¹⁶⁾

Los criterios STOOP-START recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción en las personas mayores, son fáciles de relacionar con el diagnóstico (ya que están agrupados por sistemas fisiológicos), están divididos en distintas secciones (STOOP de la A a la N) (START de la A a la I) y pueden integrarse en los sistemas informáticos de prescripción. Fueron creados aplicando una técnica de consenso de Delphi y basados en la evidencia disponible en ese momento.

Para el diseño de los STOOP/START un grupo de investigadores expertos en farmacología geriátrica redactó un borrador inicial mediante recopilación de numerosos ejemplos bien definidos de PPI en mayores, ordenados en función de los principales sistemas fisiológicos afectados por determinados fármacos. Estos ejemplos se verificaron utilizando diversas fuentes incluido el vademecum británico, textos de farmacoterapia geriátrica y una amplia revisión de literatura médica.

El borrador fue consensuado dentro del grupo investigador irlandés, y posteriormente distribuido a un panel de 18 expertos en farmacoterapia geriátrica para su validación mediante la técnica Delphi.

En relación a los criterios de Beers, su aportación más novedosa fue la inclusión de una lista que buscaba detectar la falta de uso de medicamentos potencialmente indicados (criterios START) (**Tabla VII**).

En una aclaración inicial los criterios START aclaran que: “salvo que el paciente esté en situación terminal, y por tanto necesite un enfoque farmacoterapéutico paliativo, deberían de considerarse los siguientes tratamientos cuando se hayan omitido sin una razón clínica clara. Se asume que el prescriptor observará todas las contraindicaciones específicas de estos fármacos antes de recomendarlos en pacientes mayores”

Su aplicación en la revisión del tratamiento farmacológico de pacientes mayores ha encontrado que son superiores a los criterios de Beers en detectar y prevenir eventos adversos y RAM.⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾ Un ejemplo es un estudio realizado en pacientes mayores hospitalizados por patología aguda mostró que las RAM estaban relacionadas 2,5 veces de forma más frecuente con los criterios STOPP que con los criterios de Beers. Las RAM evitables o potencialmente evitables se debieron a medicamentos detectados por los criterios de STOPP en el 67,7% de los casos, frente a sólo un 28% de los medicamentos detectados por los criterios de Beers.

Las PPI detectadas por los criterios STOPP multiplicaban por 1,8% el riesgo de presentar una RAM, algo que no sucedía con los de Beers.⁽⁴¹⁾ Utilizando los criterios STOPP⁽⁴²⁾, encontraron que los pacientes con 2 o más PPI tuvieron 2 veces más riesgo de presentar RAM y de acudir al servicio de urgencias, presentando además una disminución significativa de calidad de vida relacionada con la salud.

En general, los criterios STOPP han mostrado ser superiores a otros criterios explícitos en la detección de pacientes que requieren una hospitalización como consecuencia de una RAM⁽⁴¹⁾⁽²⁵⁾⁽⁴³⁾, si bien la nueva edición de los criterios de Beers podría haber mejorado su rendimiento. Los criterios STOPP, y especialmente los START, también ayudan a predecir el riesgo de reingreso en los 12 meses posteriores al alta hospitalaria.⁽⁵⁾

Es interesante destacar que, en general, la prevalencia de PPI encontrada en España es algo mayor que la encontrada a nivel internacional (**tabla VIII**). Por ejemplo, en hospitales de agudos está en torno a un 25-58%, frente al 16-77% a nivel internacional.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Tabla VIII

Prevalencia de prescripción inapropiada usando los criterios STOPP-START en estudios internacionales y en España en distintos niveles asistenciales

	Prevalencia - criterios STOPP (%) Internacional	España
Comunidad	21-69	21-51
Residencias	24-98	48-79
Hospital de agudos	16-77	25-58
Media estancia		53
	Prevalencia - criterios START (%) Internacional	España
Comunidad	0-26	20-54
Residencias	34-42	29-74
Hospital de agudos	15-65	31-57
Media estancia		46

En la **tabla IX** se muestran los resultados de los estudios sobre la prevalencia de prescripción inapropiada con los criterios STOPP-START.

Tabla IX Resultados de los estudios sobre la prevalencia de prescripción inapropiada con los criterios STOPP-START.

AUTOR	PACIENTES	PREVALENCIA STOPP %	PREVALENCIA START %	OBSERVACIONES Criterios evaluados en las distintas secciones del los STOPP/START
HOSPITAL AGUDOS				
Regueiro et al.(2011) ⁽⁷⁴⁾	97	26		STOPP A3/C1/J1
Delgado et al. (2012) ⁽¹⁶⁾	182	48,9	57,1	STOPP B6/F3/H2 START A5
Gómez Lobón (2012) ⁽⁷⁷⁾	171	15	30	Fármacos cardiovasculares
Iniesta et al. (2012) ⁽⁷⁸⁾	382	25,4		STOPP L1/D5/H2
Galván-Banqueri et al (2013) ⁽¹⁵⁷⁾	244	56	56	STOPP A3/D10/D5 Y START: A6/A5/A3
Yeste-Gómez et al (2013) ⁽⁷⁹⁾	131	35,0	31,3	STOPP: A3/K1/I1 START: A5/A3/E2
Galán et al (2014) ⁽⁸⁰⁾	179	55,5 al ingreso 57,7 al alta		Analiza 26 criterios STOPP
Hudhra et al (2014) ⁽⁸¹⁾	624	38,4		STOPP: A1 (AAS Y AINE sin indicación)
San José A(2015) ⁽⁸²⁾	336	> 85 años 63,3	> 85 años 53,6	STOPP D5 K1 C1 AAS sin indicación START E3A1A3
HOSPITAL MEDIA ESTANCIA				
Sevilla-Sánchez et al(2012) ⁽⁸³⁾	134	53,4	46,5	STOPP: K1/K2/y todos los B START: todos los A E Y F
COMUNIDAD				
Conejos et al (2010) ⁽³²⁾	50	36	28	STOPP: A1(AAS sin CI)K3/K1 START: E3, metformina en DM 2 y síndrome metabólico y A3
Mera et al(2011) ⁽⁸⁴⁾	78	37		STOPP: D5/B6/D4
Candela et al (2012) ⁽⁸⁵⁾	471	34,3	24,2	STOPP: sección A/D5/C4 START: A3/A5/E3/metformina en DM 2 y síndrome metabólico
Hernández et al(2013) ⁽⁸⁶⁾	363	36,1	20,1	STOPP: E4 START: A3 y metforina en DM 2 y síndrome metabólico
Filomena Paci et al (2014) ⁽⁸⁷⁾	467	51,4	53,6	STOPP: A2 con antiagregantes D5 START: Antiagregantes indicados
Blanco-Reina et al (2014) ⁽⁵³⁾	407	35,4		STOPP : AAS sin indicación
Castillo-Páramo et al (2014) ⁽³⁷⁾	272 prescripciones electrónicas	37,5 (criterios originales)	45,9	STOPP: AAS ó IPB sin indicación, A3/H3 START A3/A5/E3
Parodi et al (2014) ⁽⁸⁸⁾	407	32,8	29,6	STOPP: D5 START A5
RESIDENCIA				
Conejos et al(2010) ⁽³²⁾	50	50	46	STOPP: K1/D10/A3 START: A5/A3/A6
Gutiérrez et al (2010) ⁽⁸⁹⁾	21	71,4	52,4	STOPP: Fcos del grupo B y D START: Fcos del grupo A y F
Sotoca et al (2011) ⁽⁹⁰⁾	121	65,3	29,7	STOPP: AAS sin CI A3 y D5 START: E3/A3
García Gollare et al (2012) ⁽⁹¹⁾	94	79	74	STOPP: F2/K1/K2 START: E3/A5/A3
Úbeda et al (2012) ⁽⁹²⁾	81	48	44	STOPP: D10/D4/C1 START: E3/A1/A5

AAS: ácido acetil salicílico, AINE : antiinflamatorio no esteroideo IPB: inhibidores de la bomba de protones, DM: diabetes mellitas, CI: cardiopatía isquémica

En la **tabla X** se muestra un resumen de las distintas herramientas para la detección de prescripción potencialmente inadecuada según diversos estudios.

Tabla X Resumen de distintas herramientas para la detección de la PPI

Herramientas	Origen	Características	Validación	Ventajas	Desventajas
CRIME⁽⁹⁵⁾	Italia	Derivan de un proyecto cuyo objetivo es el de emitir recomendaciones en pacientes ancianos complejos en función de las guías de práctica clínica	No están validados en trabajos posteriores		Desarrollados para una población específica. Evidencia escasa
NORGEP⁽⁹⁶⁾	Noruega	Constan de 36 posibles criterios de fármacos, dosis de fármacos y combinaciones que deben ser evitados en pacientes ancianos	No están validados en trabajos posteriores		Desarrollados para una población específica. Evidencia escasa
PRISCUS⁽⁴⁶⁾	Alemania	Constituida por 83 fármacos a evitar en población geriátrica	Han sido validados en pacientes ancianos en el ámbito hospitalario	Sugiere alternativas farmacológicas a los no recomendados en la población geriátrica	No han sido utilizados fuera de Alemania
STOPP/START⁽²⁵⁾	Irlanda	Consta de 2 grupos de criterios: STOPP (87) y START (34) organizados por sistemas fisiológicos	Ha sido validado en pacientes ancianos en el ámbito ambulatorio y hospitalario (26)	Detectan la prescripción inadecuada y falta de prescripción medicamentos indicados. Asociados al diagnóstico y Agrupados por sistemas	Están basados en evidencias para enfermedades aisladas, que a veces son difíciles de trasladar a pacientes con múltiples comorbilidades.

Tabla X Resumen de distintas herramientas para la detección de la PPI.

Herramientas	Origen	Características	Validación	Ventajas	Desventajas
MAI⁽²²⁾	EEUU	10 criterios implícitos en la prescripción (respuestas según escala de 3 ptos)	Validado en pacientes Crónicos ancianos hospitalizados y en domicilio	Evalúa el tratamiento en sí mismo tomando en consideración todas las características del paciente	Requiere mucho tiempo para su aplicación
Hamdy⁽⁹³⁾	EEUU	Consta de 5 preguntas dicotómicas (sí o no)	No está validado en trabajos posteriores	Demuestra reducción prevalencia polifarmacia, incide en hábitos de prescripción, reduce las interacciones potenciales y coste global	No evalúa la adecuación del tratamiento farmacológico en sí
IPET⁽³⁴⁾	Canadá	Consisten en 14 errores de prescripción más frecuentes en pacientes ancianos	Han sido validados en pacientes ancianos en el ámbito hospitalario	Valoran la adecuación de los fármacos en el contexto de enfermedades concretas	No han sido muy utilizados fuera de Canadá
Beers⁽¹⁹⁾	EEUU	Están constituidos esencialmente por una lista de 30 fármacos que deberían ser evitados en pacientes geriátricos	Han sido validados en numerosas poblaciones de distinto ámbito geográfico y de diferentes niveles asistenciales.	Ampliamente utilizados. Requieren poco tiempo para su aplicación, ya que consisten en una lista de fármacos que se deben evitar	Incluyen fármacos que no están completamente contraindicados y retirados en Europa, son independientes de los diagnósticos del paciente y no están agrupados por sistemas
ACOVE⁽⁹⁴⁾	EEUU	Consisten en 22 indicadores de calidad	Ha sido validado en pacientes ancianos en el ámbito hospitalario	Valoración integral del cuidado al anciano, no centrándose exclusivamente en el tratamiento farmacológico y buscando una mejoría en la calidad asistencial	Contiene sólo un 29% de indicadores sobre el tratamiento, por lo que su utilidad en el contexto de mejora en la adecuación del tratamiento farmacológico sería más cuestionable

3. FACTORES ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA

El 80% de las personas mayores padece alguna enfermedad crónica (diabetes, hipertensión, artrosis, insuficiencia cardíaca). Las principales causas de su hospitalización son los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades respiratorias agudas y crónicas, las fracturas (principalmente de cadera) y las enfermedades neoplásicas. Aproximadamente, el 36% presenta más de tres enfermedades crónicas siendo necesaria la utilización de un número considerable de medicamentos durante largos períodos de tiempo, con el consecuente riesgo de aparición de RAM e interacciones⁽⁴⁸⁾

Además, la pluripatología o multimorbilidad, tan frecuente en el paciente mayor, no sólo dificulta el diagnóstico, sino que el tratamiento de una patología puede empeorar el curso de otra. Por ejemplo, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con diuréticos puede ocasionar incontinencia urinaria. También puede suceder que una situación enmascare o atenúa otra patología, por ejemplo, anemia severa sin astenia en un inmovilizado severo.

Los fármacos prescritos por el médico de familia, los prescritos por diversos especialistas y la propia automedicación, suman al final un número importante de fármacos que el paciente toma de manera más o menos regular. Entre estos fármacos puede haber duplicidades y se pueden producir efectos secundarios, con signos y síntomas que complican el proceso diagnóstico.

Un aspecto fundamental de la farmacoterapia consiste en no confundir una RAM con una nueva patología o atribuirlo al propio proceso de envejecimiento y prescribir para ello un nuevo fármaco, lo que se ha llamado prescripción en cascada⁽⁴⁹⁾.

Algunos autores describen distintos factores, que pueden predisponer a la aparición de problemas relacionados con la medicación (PRM).⁽⁵⁰⁾ Por ejemplo, en una muestra de 9000 pacientes de más de 60 años el porcentaje de RAM aumentaba desde un 1,2% en los que tomaban un solo fármaco hasta un 50% en aquellos que tomaban diez. ⁽⁵¹⁾

En nuestro país, entre el 75,6 y 96% de la población mayor recibe 1 ó más medicamentos, con una media que se sitúa, según los autores, entre 2,1 y 4 fármacos por persona y día⁽⁵²⁾ o entre 4,2 a 8.⁽⁵³⁾

Distintos autores afirman que los pacientes que reciben más fármacos son los que presentan mayor número de PPI. Sin embargo, tal y como indica Gurwitz⁽⁵⁴⁾ no se debe caer en la simplificación de entender la polimedición como un paradigma de no calidad de prescripción en pacientes mayores sin profundizar exactamente en el conocimiento del patrón riesgo/beneficio en la utilización de medicamentos en geriatría. Se debe asegurar que los pacientes mayores se puedan beneficiar de todos y cada uno de los recursos farmacológicos para el tratamiento de sus enfermedades.

3.1 Factores asociados al paciente

3.1.1 Cambios farmacocinéticos

El envejecimiento es una situación biológica normal que se produce dentro de un proceso dinámico, progresivo, irreversible, complejo y variado, que difiere según el individuo y según el órgano. Comienza después de la madurez, ocasiona un descenso gradual de las funciones biológicas y termina con el fallecimiento.

Los cambios fisiológicos dependientes de la edad afectan a la absorción, distribución, metabolismo y, en particular, a la excreción de numerosos fármacos. En definitiva, estos cambios de la edad son determinantes en la concentración que el fármaco alcanza en el lugar de acción, en la amplitud y frecuencia de la respuesta farmacodinámica y en los efectos adversos del fármaco.

No obstante, la relevancia clínica de los cambios farmacocinéticos asociados a la edad es menor que la causada por procesos patológicos y por interacciones con otros fármacos administrados de forma concomitante⁽⁵⁵⁾. Los principales cambios fisiológicos que se producen en el paciente mayor, y su incidencia sobre los distintos procesos farmacocinéticos de los fármacos, se muestran a continuación:

Absorción:

En el envejecimiento disminuye la producción de ácido gástrico, el vaciado gástrico, la motilidad y el flujo sanguíneo gastrointestinal así como la superficie de absorción del intestino delgado⁽⁵⁶⁾.

El retraso en el vaciado gástrico permite un mayor tiempo de contacto del fármaco con la mucosa gástrica potenciando así el efecto ulcerogénico de fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o incrementando la absorción de fármacos poco solubles en el estómago. Los fármacos con actividad anticolinérgica, como los opioides, pueden alterar la absorción de otros fármacos ya que disminuyen la motilidad gastrointestinal.

Distribución:

En los pacientes mayores disminuye la masa total del organismo, la concentración de albúmina plasmática y el agua corporal total. Como consecuencia, disminuye el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y, por tanto, aumentan sus concentraciones plasmáticas. Además, se altera la perfusión tisular y aumenta la grasa corporal, aumentando el volumen de distribución de los fármacos liposolubles y produciéndose un retraso en la aparición de su efecto máximo y una acumulación con el uso continuo⁽³⁾.

La disminución de la albúmina plasmática conduce a un incremento de la fracción de fármaco libre en plasma⁽⁵⁷⁾. Además, al ser habitual la polimedication en los pacientes mayores, la reducción de la capacidad de unión del fármaco a la albúmina es particularmente importante, debido al desplazamiento de la albúmina producida por otro u otros fármacos, con la consiguiente aparición de RAM.

Metabolismo:

Con el envejecimiento se reduce la masa del hígado, el flujo sanguíneo hepático (disminución del 0,3-1,5% cada año, y del 40% a los 65 años) y la capacidad metabólica hepática.

El proceso de oxidación (reacciones de fase I) disminuye con la edad, y los fármacos que utilizan este sistema se metabolizan más lentamente y tienden a acumularse en el organismo ⁽³⁾. Las reacciones de conjugación (fase II) no parecen verse afectadas por la edad.

Excreción:

Con la edad, se producen cambios renales que alteran el proceso de excreción, disminuye la filtración glomerular (gradualmente un 35% entre los 20 y 90 años), la función tubular y el flujo plasmático renal.

La vida media de eliminación de un gran número de fármacos aumenta, siendo necesario extremar las precauciones con el uso de fármacos nefrotóxicos. Si el aclaramiento de creatinina (ClCr) es inferior a 30 ml/min, las concentraciones séricas del fármaco se incrementarán significativamente ⁽⁵⁵⁾.

La **tabla XI** muestra algunos ejemplos de los cambios farmacocinéticos asociados al envejecimiento.

Tabla XI Ejemplos de cambios farmacocinéticas asociados al envejecimiento.

PROCESO	CAMBIO FISIOLÓGICO	CONSECUENCIA	FÁRMACOS AFECTADOS
Absorción	pH gástrico: reducción de la producción de ácido gástrico	Absorción de fármacos básicos	Absorción: anfetaminas, efedrina, metadona, quinina, flecainida, ATC, atenolol
		Absorción de fármacos ácidos	Absorción: cimetidina, fenitoína, fluoroquinolonas, digoxina y ketoconazol
		Hidrólisis ácida de algunos fármacos	Niveles de clorazepato
	Velocidad de vaciamiento gástrico	Tiempo de concentración del fármaco en el estómago	Efecto ulceroso de algunos fármacos: AINEs
		Degradación por dopa-descarboxilasa	Biodisponibilidad de levodopa
Distribución	Agua corporal	Volumen de distribución de fármacos hidrosolubles	Concentración plasmática de: paracetamol, litio, digoxina, etanol, gentamicina, meperidina, fenitoína, quinina y teofilina
	Grasa corporal	Volumen de distribución de fármacos liposolubles	Concentración plasmática: diazepam, oxazepam, prazosina, salicilatos, tolbutamida y tiopental
		Semivida de fármacos lipófilos	Semivida de benzodiazepinas, fenotiazidas y barbitúricos
	Albúmina plasmática	Fracción libre de fármacos ácidos	Fármaco disponible para producir actividad y aumento de los efectos tóxicos: salicilatos, amitriptilina, fenitoína, furosemida, ácido nalidíxico, warfarina, acenocumarol, acetazolamida, diazepam, tolbutamida, fenilbutazona, naproxeno
	α -globulinas plasmáticas	Fracción libre de fármacos básicos	Fármaco disponible para producir actividad: lidocaína, propranolol, meperidina, imipramina
Metabolismo	Metabolismo hepático	Metabolismo fase I	Concentración plasmática de: paracetamol, amitriptilina, barbitúricos, diazepam, alprazolam, antipirina, clordiazepóxido, clobazam, fenilbutazona, midazolam, propranolol, triazolam, difenhidramina, flurazepam, ibuprofeno, nortriptilina, quinidina, acenocumarol, labetalol, fenitoína, salicilatos, lidocaína, prazosina, teofilina, meperidina, propranolol, tolbutamida.
		No se altera metabolismo fase II	lorazepam, oxazepam y temazepam
Excreción	Aclaramiento renal	Eliminación renal de los fármacos y de sus metabolitos	Si ClCr < 30 ml/min: ajustar dosis de fármacos de elevada excreción renal

3.1.2 Cambios farmacodinámicos

Son frecuentemente impredecibles y provocan fallos en la terapia, apareciendo como consecuencia RAM (58). Estas modificaciones están menos estudiadas que las farmacocinéticas y sólo se conocen para determinados fármacos. Los aspectos biológicos que alteran el comportamiento de los fármacos en personas mayores son:

1. Variabilidad interindividual en la respuesta, e incluso en el mismo individuo. Puede variar dependiendo del órgano diana. Es necesario individualizar la dosis de cada fármaco.
2. Disminución de la capacidad de homeostasis interna y de adaptación externa a los cambios. Hay un enlentecimiento de las respuestas complejas que requieren la coordinación entre diferentes sistemas orgánicos (equilibrio hidroelectrolítico, glucemia, temperatura, presión arterial, etc.) y por tanto las personas mayores son más sensibles a los cambios en la termorregulación que producen fármacos.
3. Aumento de la sensibilidad a los fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC). En mayores se recomienda empezar con dosis menores a las recomendadas en más jóvenes.
4. Disminución de la sensibilidad del centro de la sed y de los osmorreceptores, con la consecuente tendencia a la deshidratación. Por ello, la primera y más eficaz de las medidas terapéuticas a tomar es la hidratación del paciente, siendo necesario tener especial cuidado con el uso de diuréticos. La administración de suero fisiológico produce sobrecarga cardiaca o renal con mayor frecuencia. Debido a la alteración del sistema renina-angiotensina se pueden agravar las consecuencias de la depleción de volumen producidas por la restricción de sodio o la administración de diuréticos.

5. Disminución del número y afinidad de receptores específicos. El descenso en la sensibilidad de β -receptores puede originar una menor intensidad en la respuesta clínica de β -bloqueantes y β -agonistas ⁽⁵⁹⁾. Esto sucede también con los receptores α adrenérgicos, mientras que la sensibilidad de los receptores α no parece verse afectada.
6. Aumento de sensibilidad a opiáceos, warfarina y digoxina. El incremento en la sensibilidad al efecto de anticoagulantes orales se ha relacionado con cambios farmacodinámicos, aunque el mecanismo no se conoce bien. Los mayores son más sensibles a las RAM desencadenadas por digoxina pero no a sus efectos cardíacos ⁽⁵⁹⁾
7. Cambios en el sistema colinérgico. Aunque los efectos de la edad sobre el sistema colinérgico son poco conocidos, se ha observado que los efectos anticolinérgicos inducidos en el SNC, como delirio y alteración de la memoria, pueden ser más pronunciados en mayores y producen RAM por sobre-sedación. Los fármacos con efectos anticolinérgicos dificultan la micción y agravan la situación de aumento del tamaño de la próstata por hiperplasia nodular benigna, que presenta una incidencia del 75% en los pacientes mayores.
8. Los mecanismos reflejos responden con mayor lentitud y menor intensidad. Así, los reflejos barorreceptores son menos sensibles, convirtiéndose en menos eficaces y, por ello, la incidencia de hipotensión ortostática por la administración de cualquier fármaco hipotensor es superior en los pacientes mayores

3.2 Factores asociados al sistema sanitario

En la actuación asistencial que proporciona cualquier organización sanitaria intervienen un gran número de bienes y servicios. La integración de todos sus elementos debe aspirar a ofrecer una asistencia de la mayor calidad posible, en la que el paciente tenga la garantía de que se lleva a cabo un procedimiento correcto y seguro en aras del resultado deseado. Sin embargo, la creciente complejidad de los sistemas sanitarios puede favorecer la proliferación de sucesos adversos como consecuencia de fallos del sistema y/o de errores humanos. Del conocimiento de los mismos dependerá que se puedan establecer las medidas necesarias para evitarlos y/o minimizarlos cuanto sea posible ⁽⁶⁰⁾.

La prescripción llevada a cabo por los profesionales sanitarios se basa habitualmente en la experiencia clínica propia, y es por ello que, uno de los factores que puede contribuir a la aparición de PPI en mayores es una escasa formación en farmacoterapia geriátrica. Una mala elección de la medicación por el prescriptor es, sin duda, la mayor causa de RAM en pacientes mayores. Desafortunadamente, el sistema en el que trabaja el prescriptor puede afectar a las decisiones en la prescripción, y así por ejemplo, en las unidades de agudos no se suele estimular la revisión de los fármacos pautados de forma crónica ⁽⁶¹⁾.

La sobrecarga sanitaria hace que, en ocasiones, cada facultativo prescriba sin tener en cuenta las patologías de base del paciente o los tratamientos previos, “es más fácil prescribir que escuchar” ⁽⁶²⁾, produciéndose un uso ineficiente de los recursos sanitarios: “cada fármaco es el resultado de actos médicos aislados” ⁽⁶³⁾.

Otro factor destacable en las PPI es el conocido como “ageísmo” que se define como actitudes terapéuticas inertes en el paciente mayor debido a una percepción de expectativa de vida limitada y/o de baja calidad ⁽⁶⁴⁾. Así mismo, el sistema al que pertenezca el paciente, puede carecer de infraestructura tecnológica que le aporte información relacionada con los fármacos en la transición entre los distintos niveles asistenciales, comprometiendo así la calidad del proceso ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾.

Además, el paciente puede tener distintos lugares de residencia, llegando a disponer de una historia abierta en cada uno de ellos, por lo que resultaría muy complicado llevar a cabo un adecuado seguimiento de su historia farmacoterapéutica⁽⁶³⁾.

En diversos estudios, la pobre comunicación entre paciente y profesional se ha considerado un factor fundamental contribuyente a la aparición de RAM. Wilson y Sheikh⁽⁶⁶⁾ lo consideran un síntoma de problemas organizativos más que una verdadera causa de RAM.

La infraestructura y política hospitalaria en relación al proceso de conciliación en el momento del ingreso y del alta son cruciales en las discrepancias de medicación documentadas como problemáticas. Coleman⁽⁶⁷⁾ encontró que el 14% de pacientes experimentaron discrepancias en las dos semanas posteriores al alta hospitalaria y que más de la mitad de éstas estaban relacionadas con el sistema, destacaron instrucciones al alta incompletas o ilegibles, información confusa entre los diferentes sistemas de documentación y duplicidad. Además, si el ensayo clínico controlado es el instrumento que ofrece mayores posibilidades de estudio de los medicamentos, habitualmente se asiste a una situación paradójica que implica que el colectivo de mayor consumo de fármacos es excluido de dichos ensayos.⁽⁶⁸⁾

Las principales razones para excluir a los mayores de los ensayos clínicos incluyen: factores médicos (alto riesgo de RAM en relación al beneficio esperado), científicos (en este grupo de pacientes es más difícil el seguimiento), y socioeconómicos (cuidado comprometido, dificultades de transporte, responsabilidades de algunos médicos en la prescripción de fármacos, no interés directo del paciente en el estudio).

Actualmente, las sociedades de geriatría, tanto europea como americana, y las agencias reguladoras están trabajando al unísono para proponer nuevas definiciones, diseños de estudio y tecnologías dirigidas a mejorar la evaluación de fármacos en las personas mayores que poseen múltiples comorbilidades y están polimedicatedas⁽⁶⁹⁾

4. PROYECTO SENATOR

En la actualidad está en marcha un proyecto multicéntrico europeo financiado por medio del programa Marco de investigación que, para el 2017 aproximadamente, pretende desarrollar un software capaz de testar el estado clínico y tratamiento farmacológico más eficiente para las personas mayores, así como prestar asesoramiento sobre el uso de determinados fármacos y medidas no farmacológicas en geriatría (Senator, www.senator-project.eu). El programa esta dividido en 12 paquetes de trabajo llevados a cabo en distintos centros hospitalarios con distintos objetivos respectivamente.

El primer grupo de trabajo investiga sobre los factores de riesgo significativos para el desarrollo de una RAM, diseña una nueva escala validada de riesgo de RAM en los pacientes ancianos y pretende introducir la interfaz en el software SENATOR para esta nueva escala. El segundo grupo de trabajo realiza la búsqueda de revisiones sistemáticas basada en evidencia, para evaluar las terapias no farmacológicas más interesantes para su aplicación en las 15 patologías crónicas que mas frecuentemente afectan a la población geriátrica.

El tercer grupo de trabajo recopila datos sobre los fármacos en Europa, su coste, disponibilidad y política de prescripción según las guías clínicas. Tiene como objetivo realizar un estudio farmacoeconómico, codificar cada compuesto e incluirlo en el software SENATOR. El cuarto grupo de trabajo diseña el software y desarrolla la aplicación web en distintos idiomas, el quinto grupo de trabajo aplicará las pruebas piloto de la herramienta SENATOR y realizará la validación clínica interna y externa.

El sexto grupo de trabajo se dedica a la traducción de la herramienta y el resto de grupos se dedica a la monitorización de la aplicación, la política de comunicación y marketing de la misma, el estudio económico, el de seguridad clínica y el de ética médica.

5. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Se define reacción adversa a medicamentos (RAM) como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada. Este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.

5.1 TERMINOLOGÍA

- Efecto colateral: Efecto que forma parte de la misma acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación.
- Efecto secundario: Efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (por ejemplo, la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral; en ocasiones la distinción es simplemente académica.
- Reacción alérgica: Es una reacción de naturaleza inmunológica, debida a que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se exige un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.
- Reacción idiosincrásica: Es una reacción particular provocada por la singular dotación enzimática de un individuo. Si el enzima es responsable de la metabolización del fármaco, la reacción consistirá en una exageración o disminución del efecto terapéutico o tóxico. Pero si el enzima está relacionado con otro aspecto de la biología, su afectación inducirá un efecto nuevo, independiente de la acción terapéutica normal.

- Reacción adversa grave: Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.
- Reacción adversa inesperada: Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica del medicamento.
- Alerta o señal: Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

5.2 MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos⁽⁷⁰⁾

5.2.1 Reacciones adversas relacionadas con la dosis:

Son consecuencia inseparable de la acción del fármaco, aparecen incluso con dosis estrictamente terapéuticas y aumentarán con la dosis. Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. Generalmente se debe a un exceso de dosis, o a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas. Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana de intensidad creciente según la dosis suministrada. Son, en general, predecibles y evitables y entre las causas que la originan, se encuentran las modificaciones farmacocinéticas y las farmacodinámicas.

5.2.2. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis:

Se dividen en dos subtipos, las que aparecen por mecanismos inmunológicos y las que surgen por mecanismos farmacogenéticos.

5.2.2.1 Mecanismos inmunológicos: Reacciones de hipersensibilidad que ocasionan la alergia medicamentosa. Presentan determinadas características:

- a) No guardan relación con los efectos farmacológicos habituales de ese fármaco.
- b) Generalmente hay un periodo de latencia entre la primera vez que el enfermo queda expuesto al fármaco y la aparición de la reacción.
- c) El efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves.
- d) La reacción desaparece al suspender la medicación.

e) La reacción toma la sintomatología característica de una reacción inmunológica: fiebre, erupciones cutáneas de tipo muy diverso, alteraciones sanguíneas, angioedema, shock anafiláctico o alteraciones respiratorias.

Las personas pueden desarrollar alergia a un solo fármaco, a fármacos de estructura molecular parecida (alergia cruzada), o a múltiples fármacos de estructura muy diferente, siendo más propensos los pacientes con historia de enfermedad atópica.

Mecanismos y tipos. Clásicamente se diferencian cuatro tipos:

- *Reacciones tipo I, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata.* El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, generalmente mastocitos o leucocitos basófilos. Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, kininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.). Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncoespasmo, angioedema o shock anafiláctico.
- *Reacciones tipo II, de carácter citotóxico.* Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM, IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentran unido a la membrana de una célula, que generalmente es un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a ello se suma el complemento que es activado y genera la lisis celular, produciéndose hemólisis, trombopenia o agranulocitosis.
- *Reacciones tipo III o por complejos inmunes.* El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y deposita en las paredes vasculares y, al activarse el complemento, se induce una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre,

urticaria, artritis, adenopatía, erupción maculopapular), glomerulonefritis y poliartritis.

- *Reacciones tipo IV o de hipersensibilidad diferida.* El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular. A este tipo pertenecen las dermatitis por contacto.

5.2.2.2. Mecanismos farmacogenéticos:

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos que se puede establecer sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Es probable que reacciones adversas de carácter alérgico tengan una causa inicial genética, pero aquí se estudian sólo aquellas reacciones adversas denominadas idiosincráticas, en las que la herencia juega un papel patente a nivel de la producción de determinados enzimas. La influencia farmacogenética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado. En cuanto a los mecanismos farmacogenéticos, se distinguen dos tipos: modificaciones farmacocinéticas y modificaciones farmacodinámicas.

Las farmacocinéticas, en su mayor parte, se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los sujetos.

Casos particularmente conocidos son:

- *Acetilación por parte del enzima N-acetil transferasa.*

Este enzima tiene la función de acetilar las aminas aromáticas y heterocíclicas con la finalidad de detoxificar sustancias

potencialmente cancerígenas. La mayor o menor cantidad de enzima en un individuo da lugar a los acetiladores rápidos o lentos; la acetilación rápida se hereda como carácter autosómico dominante, mientras que la lenta es recesivo. Es más fácil que el acetilador lento presente mayor toxicidad por mayor acumulación de fármaco, o por inducir algún efecto tóxico específico. Esto sucede con la isoniacida, hidralicina y procainamida, que en los acetiladores lentos provocan un mayor índice de reacciones tipo lupus, o en la neuropatía propia de la isoniacida. Pero si el metabolito es tóxico, la mayor toxicidad se verá en los acetiladores rápidos como puede ser el caso de la toxicidad hepática de la isoniacida.

- *Hidrólisis de la succinilcolina producida por la pseudocolinesterasa.*
Esta hidrólisis es generalmente tan rápida que la acción paralizante de la succinilcolina sólo dura 3-4 minutos. Hay personas, sin embargo, cuya pseudocolinesterasa tiene muy baja afinidad por el fármaco, por lo que el fármaco no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular que se prolonga varias horas.
- *Hidroxilación de los fármacos tales como la difenilhidantoína y debrisoquina.*
La alteración consiste en que el enzima posee menor actividad hidroxilante, aumentando la toxicidad.

Las modificaciones farmacodinámicas, consisten en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas. El tipo de enzima que se encuentra alterado no tiene que ver con el metabolito del fármaco administrado sino con algún aspecto de la biología celular que se ve alterado por dicho fármacos.

- *Fenómenos relacionados con la biología del hematíe.* Se conocen bien las reacciones tóxicas producidas por ciertos fármacos en enfermos cuyos hematíes muestran déficits en alguno de estos tres enzimas: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), glutation reductasa y metahemoglobin reductasa.
- *Resistencias a efectos farmacológicos.* Existe una forma de resistencia a los anticoagulantes orales del tipo cumarina por la que se necesitan dosis hasta 20 veces superiores de la dosis habitual. El mecanismo de esta resistencia es desconocido y muy raro, transmitiéndose de forma autosómica dominante.
- *Porfirias.* En algunos pacientes, determinados fármacos inductores enzimáticos (pirazolonas, sulfamidas...)pueden desencadenar ataques de porfiria aguda.

5.2.2.3. RAM por administración prolongada

Aparecen como consecuencia de una interacción permanente, abundante y mantenida de un fármaco con los órganos diana.

En ocasiones se deben a fenómenos adaptativos celulares. Así, algunos ejemplos serían: los efectos adversos conocidos con el nombre de farmacodependencia, la discinesia tardía tras la administración prolongada de neurolépticos, las discinesias y otras alteraciones motoras inducidas por la levodopa, los que ocurren en los diversos cuadros de abstinencia al suspender bruscamente ciertos psicofármacos (opiáceos, alcohol, etc.), la hipertensión al suspender la administración de ciertos antihipertensivos (clonidina), o el espasmo coronario al suspender el contacto prolongado con nitratos.

Existe un conjunto de reacciones adversas que sólo se observan si la administración es prolongada: nefotoxicidad crónica por analgésicos-antitérmicos, la retinopatía pigmentaria por cloroquina, los depósitos corneales por amiodarona, etc.

5.2.2.4 Reacciones adversas como fenómenos diferidos.

Aparecen de forma diferida, días, meses e incluso años después del tratamiento. Se trata de interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta. Es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis.

La carcinogénesis: Existe un temor constante a que las sustancias químicas utilizadas como fármacos puedan, a la larga, producir cáncer. Salvo casos excepcionales, resulta difícil predecir con seguridad en las pruebas pre- comercialización la actividad carcinógena de un fármaco, ya que la acción requiere un contacto prolongado.

Sólo los estudios epidemiológicos de farmacovigilancia, expresamente dirigidos a detectar este problema, pueden ir determinando el potencial carcinógeno de un fármaco.

Existen dos grupos de fármacos a los que se responsabiliza de producir algunos tipos de cáncer:

a) Ciertas hormonas, especialmente los estrógenos.

El tratamiento con terapia hormonal sustitutiva provocan un aumento de la incidencia cáncer de mama con un nivel de evidencia Ia.

b) Algunos fármacos antineoplásicos que se utilizan como anticancerosos (agentes alquilantes) y como inmunosupresores (azatioprina):

En el primer caso se trata de tumores hormono-dependientes localizados en órganos genitales. En el segundo, la acción se debe a la modificación de la dotación y acción del genoma en un grupo celular determinado, o modificaciones en su expresión, o a alteraciones producidas en las señales intercelulares relacionadas con el crecimiento celular.

La teratogénesis : La toxicología prenatal estudia todos los tipos de efectos tóxicos que llegan a interferir el normal desarrollo prenatal. Es mejor reservar el término “teratogénesis” a la inducción de anormalidades estructurales visibles.

A partir del desastre de la talidomida ocurrido en 1961, que produjo en Alemania alrededor de 10.000 niños con malformaciones, se ha cobrado plena conciencia de la potencialidad de los fármacos para alterar el desarrollo del embrión y del feto. Por eso es ahora es obligatorio estudiar la actividad teratogénica de todo nuevo fármaco en animales durante la fase preclínica. Sin embargo, la acción teratógena en animales no es enteramente extrapolable al ser humano, pues son muy diferentes las dosis del fármaco, las vías metabólicas que originan intermediarios que pueden ser los agentes teratógenos, la sensibilidad de las células, órganos, y el propio mecanismo de desarrollo.

Los ensayos en animales son sólo indicativos en tanto que no se puede extraer su índice de teratogenicidad a los humanos. Sólo el análisis epidemiológico post-comercialización es capaz de detectar y definir el potencial teratógeno real de un fármaco.

Algunos de los fármacos con un alto riesgo de teratogénesis durante las fases iniciales del embarazo son: antineoplásicos, hormonas sexuales, talidomida, tetraciclinas, warfarina, barbitúricos, fenitoína, litio, cloranfenicol, nitrofurantoína, sulfamidas, etc. La acción química sobre los órganos en desarrollo puede provocar alteraciones no visibles sino funcionales, que sean detectables en los primeros días de vida o un tiempo variable después del nacimiento.

5.2.2.5 Reacciones tóxicas directas.

Ocasionalmente surgen reacciones adversas a fármacos que se caracterizan por la acción tóxica lesiva sobre un órgano o un grupo de células dentro de un determinado órgano. Esta acción tóxica supone una grave perturbación que puede ser de gravedad variable en el individuo, de carácter reversible o irreversible, o incluso letal.

Las reacciones de tipo tóxico suelen aparecer con dosis supraterapéuticas aunque en ocasiones, y por mecanismos no siempre identificables, aparecen después de dosis terapéuticas; además, si el índice terapéutico de un fármaco es pequeño la probabilidad de que surja dicha acción tóxica es elevada.

En cuanto a los órganos que con más frecuencia son lesionados, destacan aquellos en donde el fármaco y sus metabolitos alcanzan mayores concentraciones, muy en particular el hígado en donde existe una intensa dinámica metabólica, el riñón y el pulmón. Pero a veces hay un particular tropismo por algún órgano que origina toxicidad peculiar (neurotoxicidad de los aminoglucósidos a nivel de VIII par, cardiotoxicidad de la adriamicina, etc.).

Este proceso tóxico de la molécula farmacológica está en estrecha relación con la acción tóxica de un gran número de productos químicos, no útiles en terapéutica pero ampliamente utilizados en la sociedad moderna como elementos integrantes de la tecnología industrial.

La forma y el grado de toxicidad producida por un producto químico, farmacológico, viene determinado por varios factores:

- a) Tipo de especie o producto iniciador de la reacción, su concentración y persistencia a nivel del receptor diana.
- b) Papel de dicho receptor en la función de la célula y tejido, y grado de irreversibilidad de su modificación.
- c) Naturaleza y cantidad de productos tóxicos liberados de la célula o tejido lesionados.
- d) Eficacia de los mecanismos celulares de defensa para eliminar los productos tóxicos para compensar y reparar la lesión celular.

5.3 CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Las RAM se han intentado clasificar por su mecanismo de producción, lo que ha supuesto una gran dificultad, porque se superponen factores del mecanismo de acción, el tipo de lesión (anatómica, bioquímica, funcional, etc.) y de la localización de la misma, y el subgrupo de población afectado, entre muchos otros.

Actualmente se emplea la clasificación alfabética, que se basa en los tipos de efectos que presentan los pacientes. Ésta se originó a partir de la clasificación propuesta en 1991 por Rawlins y Thompson⁽⁷¹⁾, en la cual las subdividían en dos grandes grupos: las tipo A o Augmented, que corresponden a efectos farmacológicos normales pero aumentados, y las tipo B o Bizarre, que corresponden a efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento.

Posteriormente, se propuso incluir otros tipos de efectos a esta clasificación, ya que, si bien la mayoría encaja en este esquema, algunos pueden ajustarse a más de una categoría, mientras que otros pueden ser difíciles de clasificar.

a) RAM tipo A (Augmented). Son aquéllas que guardan relación con el mecanismo de acción del fármaco y se deben a la propia actividad farmacológica de la molécula, de etiopatogenia conocida ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento. Suelen ser habitualmente dependientes de la dosis. Son ejemplos de este tipo: la hemorragia debida a anticoagulantes y la bradicardia debida a antagonistas receptores beta-adrenérgicos.

b) RAM tipo B (Bizarre). Son un tipo de efecto extraño, farmacológicamente imprevisible e independiente de la dosis. El mecanismo implicado suele ser de hipersensibilidad (reacción inmunológica) o idiosincrasia del paciente. Simulan habitualmente a una patología orgánica cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que caracterizan al medicamento y tienen a menudo una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. Estarían contempladas en este tipo de RAM la anafilaxia debida a la penicilina y la supresión de la médula ósea producida por cloranfenicol.

c) RAM tipo C (Chronic). Son efectos que sólo se presentan durante tratamientos largos y no están relacionados con dosis aisladas. Aparecen tras la administración prolongada o continua de un fármaco, son conocidas y previsibles. Se deben a la aparición de fenómenos adaptativos celulares (farmacodependencia, discinesia tardía o síndrome de Cushing iatrogénico con prednisona).

d) RAM tipo D (Delayed). Corresponden a efectos diferidos que parecen ajenos al tratamiento y aparecen un tiempo después de la administración del fármaco en los propios pacientes e incluso en sus hijos. Son poco frecuentes. Las más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis, y pueden aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.

e) RAM tipo E (End of treatment). Corresponden a aquellas reacciones que surgen ante la retirada brusca de un medicamento. Son consecuencia de los denominados efectos de supresión y de rebote tras la interrupción de la toma prolongada de un fármaco. Son un ejemplo de este tipo de RAM la insuficiencia renal después de interrumpir los glucocorticoides y las convulsiones por supresión cuando se interrumpen anticonvulsivantes como el fenobarbital o la difenilhidantoína.

f) RAM tipo F. Son aquéllas en los que los efectos son causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes). También la letra F hace referencia al término failure explicando este tipo como un fallo inesperado de la terapia (unexpected failure of therapy).

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

Las reacciones adversas a fármacos contribuyen de manera sustancial al número de pacientes que ingresan en los hospitales españoles, no sólo mermando la calidad de vida de los mismos, sino que además consumen una gran cantidad de recursos farmacológicos y médicos.

Incluso las RAM menos graves tienen implicaciones económicas, ya que incrementan el número de visitas al médico de atención primaria, el número de medicamentos para tratar los síntomas de RAM no reconocidas y el gasto de medicamentos de venta sin receta. ⁽¹⁶⁾

Un estudio realizado con datos de 6 años del ministerio de salud y política social de España, determinó que aproximadamente un 1.67% de los ingresos en los hospitales del sistema público estaban relacionados directamente con RAM como causa facilitadora o causal del propio ingreso, y esta cifra aumenta a medida que aumenta el grupo de edad alcanzando el 30% si se trata de pacientes mayores de 75 años ⁽⁷⁵⁾.

Así mismo, en el estudio quizás más citado por otros autores, ⁽⁷⁶⁾ Pirmohamed demostró que el 6'5% de las admisiones a urgencias fueron por RAM, de las cuales el 80% requirieron hospitalización y presentaron una mortalidad del 0,15% siendo la mayoría evitables.

La utilización de manera sistemática de un fármaco a priori inadecuado, puede desencadenar un problema derivado del uso del medicamento e influir sobre la salud de la población, por lo que la investigación sobre los métodos mas adecuados para optimizar una adecuada prescripción están mas que justificados.

Las escalas de prescripción potencialmente inadecuada, son comúnmente conocidas en el ámbito de la geriatría y de la farmacología clínica, pero no tanto en otras especialidades médicas. Así mismo, el grado en el cual la PPI contribuye al desarrollo de RAM no ha sido estudiada en su globalidad, limitándose a determinados fármacos o determinadas RAM en singular.

Estudios en Europa y Estados Unidos, han utilizado métodos diferentes de evaluación de la tasa de PPI obteniendo valores que oscilan entre 11 y 73,1%, dependiendo del tipo de población (2,24,25,29,61,109)

En este sentido, y como hemos nombrado con anterioridad, la escala STOPP/START es la que mejor se adecua a la población europea. La PPI constituye un problema importante que afecta a pacientes mayores y que conlleva un incremento de la aparición de RAM, de los ingresos hospitalarios, de la prolongación de la estancia, e incluso de la mortalidad⁽²⁾.

La fragmentación del sistema sanitario público español donde los pacientes son atendidos a la vez por varios médicos diferentes, incluyendo especialistas y superespecialistas, que prescriben fármacos muchas veces sin conocer realmente la historia y el tratamiento actual del enfermo, son un aspecto importante a la hora de incidir en la importancia del médico de familia como base del sistema sanitario. Dado que a su vez, los médicos de urgencias poseen una formación en medicina general, es importante destacar la relevancia de estos como nexo de unión entre los dos sistemas (atención primaria y especializada).

En el medio hospitalario se dan las condiciones ideales para la detección, recogida de información y seguimiento de los cuadros específicos sospechosos de RAMs de un modo adecuado y completo. La relevancia clínica de las reacciones que requieren asistencia médica urgente, y sobre todo de aquellas que motivan ingreso hospitalario, justifica el interés que tiene el ámbito hospitalario como fuente de información de efectos indeseados que cumplen criterios de gravedad.

En este contexto, los servicios hospitalarios de Urgencias tienen características intermedias entre las de las salas de hospitalización y las de la Atención Primaria constituyendo una interfase o punto de contacto entre la Atención Primaria y el hospital. Suelen recibir una cantidad importante de enfermos, causa de la sobrecarga de trabajo que habitualmente padecen pero que a la vez, da lugar a la concentración de un número elevado de pacientes con diagnósticos graves en poco tiempo.⁽¹¹³⁾

Todo ello los convierte en observatorios ideales de los problemas clínicos más graves de la Atención Primaria. Estas consideraciones, traducidas a la farmacovigilancia, permiten imaginar que las reacciones adversas más graves, sobre todo si son agudas, producidas por medicamentos prescritos o tomados en Atención Primaria pueden concentrarse en servicios de Urgencias. Estas características hacen que el conocimiento del uso de los medicamentos y de sus consecuencias sea más completo que en Atención Primaria.

Diferentes grupos han puesto en marcha sistemas de detección y evaluación clínica de las RAM que son motivo de consulta en servicios de Urgencias de hospitales de diferentes niveles y grados de especialización⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁸⁾.

Estas experiencias han demostrado que, si se usan cuestionarios estructurados para realizar la anamnesis farmacológica, se puede reunir un número elevado de casos en un tiempo relativamente breve, a un coste muy bajo y que la documentación clínica que se puede reunir sobre cada caso es de mayor calidad que la obtenida por notificación espontánea, ya que se dan las condiciones ideales para la detección, recogida de información y seguimiento de los cuadros específicos sospechosos de RAM.

Así mismo, y dado que los servicios de urgencias son la puerta de entrada en muchas ocasiones al sistema sanitario, investigar sobre qué criterios STOPP/START son más relevantes en este medio para evitar RAM, supondría un gran avance en cuanto a seguridad para los pacientes, así como un gran ahorro de recursos y tiempo .

No hemos hallado estudios en España ni en Aragón sobre la tasa de PPI en urgencias y el grado de responsabilidad de las mismas en el desarrollo de RAM.

A nivel nacional e internacional numerosos estudios hablan de la prevalencia de prescripción potencialmente inadecuada, pero se limitan a evaluar la presencia o no determinados criterios Stopp o Beers, nunca a evaluarlos todos en su totalidad en cada uno de los pacientes. Este hecho nos daría una visión más global sobre el problema al que nos estamos enfrentando, no sólo en cuanto a la polimedición de los ancianos y el grado de aplicación de la medicina basada en la evidencia, sino también al grado de adecuación de los tratamientos a la idiosincrasia particular de los pacientes geriátricos.

Por todo ello se decide estudiar la asociación entre PPI y las RAM en los servicios de urgencia de los hospitales de Aragón.

HIPÓTESIS

Los pacientes en tratamiento con fármacos incluidos en la lista de prescripción potencialmente inadecuada STOPP/START tienen más posibilidades de desarrollar una RAM.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

1. Analizar la relación de la prescripción potencialmente inadecuada de fármacos incluidos en la lista STOPP/START y la aparición de reacciones adversas en urgencias hospitalarias de Aragón.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

2. Conocer los grupos farmacológicos de los criterios STOPP más frecuentemente implicados en la prescripción potencialmente inapropiada.
3. Analizar la prevalencia de exposición de los pacientes de nuestro medio a la prescripción potencialmente inapropiada según los criterios STOPP.
4. Conocer las secciones de los criterios STOPP más frecuentemente implicados en la prescripción inadecuada en nuestro medio.
5. Conocer qué criterios STOPP son especialmente relevantes en los servicios de urgencias en cuanto a el hecho de desarrollar una RAM y analizar si hay asociación entre ellos.
6. Describir las características médicas y epidemiológicas generales de los pacientes mayores de 65 años que acuden a urgencias.
7. Conocer la prevalencia en urgencias de un hospital comarcal, de los diagnósticos alertantes susceptibles de enmascarar una reacción adversa.
8. Analizar la prevalencia de las reacciones adversas diagnosticadas y las no identificadas como tales en urgencias.
9. Conocer los principios activos y grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en la aparición de RAM en urgencias.
10. Conocer qué signos y síntomas son referidos por los pacientes cuando consultan por una RAM en urgencias.
11. Conocer si las RAM influyeron o motivaron en algún modo el ingreso del paciente.
12. Investigar que antecedentes personales y características epidemiológicas intervienen aumentando el riesgo de aparición de RAM.

IV. MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo tipo caso control de los pacientes mayores de 65 años que consultaron al servicio de urgencias del hospital Ernest Lluch de Calatayud (Zaragoza) durante el primer semestre del 2014.

El hospital Comarcal de Calatayud, dispone de 122 camas, presta servicio a unos 56.500 habitantes en un total de 115 municipios dispersos en 4065 Km cuadrados. Abarca a la comarca del Aranda, Valdejalón, Campo de Daroca, Jiloca, Calatayud propiamente dicho y municipios de la provincia de Guadalajara como Maranchón y sus pedanías.

Está englobado dentro del sistema público de salud, en el sector III de Zaragoza, y tiene como hospital de referencia de tercer nivel el “Clinico Universitario Lozano Blesa”. Ambos hospitales tienen acreditación docente para la formación de residentes de medicina de familia y comunitaria.

La atención sanitaria de esta población se complementa con 10 centros de salud de atención primaria que componen el sector sanitario de Calatayud.

El servicio de urgencias atiende de media unas 21.000 consultas al año y un tercio de ellas son protagonizadas por ancianos de áreas rurales con limitaciones para el control de su plan de tratamiento (desplazamiento desde domicilio a centro de salud, restricción de acceso a especialidades sólo presentes en la capital de provincia, limitación de consultas de atención primaria en los pueblos a sólo varios días a la semana), hechos que los hacen especialmente vulnerables a presentar una PPI y/o una RAM.

Sólo el 1% de las consultas a urgencias requieren traslado a otros centros y un 20% aproximadamente acaban siendo ingresos. El servicio de Urgencias se distribuye en cuatro boxes de atención urgente, dos salas de observación (con capacidad para 14 personas) y dos camas de monitorización intensiva.

Dado el volumen de población que atiende este hospital y la similitud organizativa que comparte con el resto de hospitales de referencia de nuestra geografía, se le considera muy adecuado para obtener los datos que permitan la estimación de la prevalencia de RAM y PPI en los servicios de Urgencias de nuestra Comunidad

4.1 PACIENTES.

La población diana de nuestro estudio son los pacientes mayores de 65 años que fueron atendidos en urgencias del Hospital Ernest Lluch de Calatayud, durante el primer semestre del 2014.

Definición de caso

- Pacientes que han sido dados de alta con un diagnóstico de sospecha de reacción adversa a medicamentos, registrado en PCH como “efecto adverso a fármacos, efecto adverso a antibióticos y efecto adverso a anticoagulantes”.
- Pacientes que han sido dados de alta, con un diagnóstico alertante de sospecha de RAM, posteriormente confirmado tras la revisión exhaustiva de la historia clínica.
- Diagnósticos alertantes investigados:
 - Alergia inespecífica
 - Hipo e hipertotasemia
 - Hipo e hipernatremia
 - Hipoglucemia
 - Trombocitopenia
 - Alteración hidro- electrolítica
 - Intoxicación digitálica
 - Ataxia
 - Mialgia

- Hemorragia digestiva
- Prurito y urticaria
- Púrpura
- Neutropenia
- Pancreatitis
- Náuseas o vómitos
- Exantema inespecífico

Todos los pacientes con sospecha de RAM fueron notificados al centro regional de farmacovigilancia en Aragón.

Definición de control

Pacientes apareados por sexo, que fueron dados de alta desde urgencias por patologías sin relación con reacciones adversas a medicamentos o diagnósticos alertantes.

4.2 CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

Para obtener la muestra de pacientes que deberán ser incluidos en el estudio para obtener unos resultados que representen a los servicios de urgencias de Aragón, se realizan los siguientes cálculos:

- Proporción de controles expuestos a PPI: según la literatura revisada se asume aproximadamente un 45% de pacientes con PPI en población geriátrica.
- Odds ratio a detectar: 2
- Número de controles por caso: 1
- Nivel de confianza: 95%.
- Potencia: 80%

Introduciendo esta serie de parámetros en el programa EPIDAT 4.1, se obtiene que la muestra, para conseguir datos extrapolables a cualquier hospital de nuestra Comunidad, deberá ser unos 145 casos y 145 controles.

4.3 RECOGIDA DE DATOS

Los servicios de urgencias de Aragón utilizan el programa informático PCH (Puesto Clínico Hospitalario) para el registro digital de todas las historias clínicas realizadas. A través de este programa es posible conectarse a su vez a la historia clínica informatizada, a las prescripciones de la receta electrónica y al historial farmacoterapéutico de los pacientes. Dicho programa fue utilizado para la revisión sistemática de la historia médica y farmacoterapéutica de cada sujeto de estudio.

A fin de corroborar que la información que constaba en el PCH de urgencias se ajustaba a la realidad, se revisó el historial clínico electrónico y la receta electrónica de cada uno de nuestros pacientes. La elección de los controles fue mediante un muestreo aleatorio simple.

4.3.1. Variables recogidas

Se recogieron las variables estocásticas y las consideradas relevantes según los criterios STOPP/ START

- | | | | |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--|
| • Edad | • Síntoma de sospecha de RAM | • Diagnósticos al alta | • Número de fármacos |
| • Sexo | • Nombres de principio activo | • Destino al alta | • Hipopotasemia |
| • Grandes ancianos >85 | • sospechoso | • Centro de destino | • Hipopotasemia |
| • Alergia a fármacos | • IVC | • Asma | • Hiponatremia |
| • HTA | • Predisposición a caídas | • Gota | • Incontinencia |
| • DM | • Polimedición>5 | • ETEV | • Prostatismo RAO |
| • Temblor esencial | • Alto riesgo de sangrado HASBLED | • Parkinson | • Demencia delirium |
| • Glaucoma | • Trastorno sueño | • Insuficiencia cardiaca | • N° criterios STOPP |
| • EPOC | • Diagnóstico alertante | • ICTUS | • Familia de fármacos STOPP causa de la PPI |
| • Arritmia | | • Enfermedad ulcerosa | • Insuficiencia renal |
| • PPI si no | | | • Tipo fármaco duplicado |
| | | | • PPI desde la sección A3 a la N1 de los STOPP 85 en total |

El PCH aportó directamente los datos de identificación del paciente, la fecha del ingreso y alta de urgencias, el sexo, diagnóstico final, el síntoma de consulta, la edad (creándose la variable anciano y gran anciano, definida por los >85 años) y el destino al alta de cada paciente.

En los sujetos “casos” del estudio, se codificó el síntoma de la RAM y si presentaba antecedentes previos de ellas.

Se registró en una base de datos Excel cada uno de los medicamentos y el número de fármacos que los pacientes tomaban, así como el número de PPI de cada uno junto con los antecedentes personales relevantes según los criterios STOPP.

Se consideró polimedición la toma de 5 o más fármacos simultáneos durante 240 días al año.

Los medicamentos implicados se clasificaron según el sistema ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) de sustancias farmacéuticas para uso humano. La clasificación ATC es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. A cada producto o medicamento le corresponde un código ATC, y éste se especifica en la ficha técnica, que resume sus características.

En la base Excel se incluyeron a su vez, 85 criterios STOPP recientemente ampliados en el 2014, revisándose en la historia clínica si presentaban la patología y el fármaco implicado en cada uno de los criterios para considerarlo PPI. (Tabla VI del Anexo)

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Todas las variables registradas obtenidas de cada caso y cada control apareados por sexo, han sido introducidas en una base de datos en formato Excel.

En el análisis descriptivo calculó la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa dicotómica. Las variables cuantitativas fueron exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov-Smirnov (K-S, prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se calcularon los indicadores de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar).

Explorada la base de datos, al no haber datos perdidos, ni al parecer erróneos, todas las variables, tienen valores atípicos y aplicando el test de Kolmogorov- Smirnov, ninguna variable fué normal, asumiendo la normalidad en base al teorema central del límite, puesto que el tamaño muestral (N) superar los 30. En todos los test estadísticos utilizados se verificaron las condiciones de aplicación.

En el análisis bivariante para determinar la relación entre las variables cualitativas dicotómicas y la variable principal “caso o control”, y siempre verificando las condiciones de aplicación (frecuencia mínima esperada mayor de 5 y todos los marginales mayores de 10), se utilizaron tablas de contingencia 2 por 2 y el estadístico χ^2 junto con el test de Pearson con corrección por continuidad de Yates.

Para estudiar el grado de asociación entre las variables cualitativas dicotómicas se aplicó la odds ratio con su intervalo de confianza al 95%. Para la comparación entre variables cuantitativas o entre cuantitativas y dicotómicas se utilizó el test de Student.

Para evaluar la relación de la variable dependiente dicotómica (caso = RAM, control = no RAM) con otras variables explicativas se realizó una regresión logística binaria, utilizando el método introducir y eliminando las variables que no contribuían significativamente al ajuste del modelo. Se verificaron las condiciones exigidas para su aplicación y se analizaron las correlaciones (tau-b de Kendall) y las variables de control (confusión o interacción).

En el modelo final elegido para realizar la regresión logística binaria se decidió dejar, como covariables explicativas, la presencia de criterios STOPP/START de prescripción inpropia, las arritmias, el alto riesgo de sangrado según la escala Has Bled y la presencia de predisposición a caídas.

El análisis se realizó mediante el software SPSS v.14 y como nivel de significación, para la aceptación o rechazo de las hipótesis, se ha tomado $p<0,05$.

V. RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Durante el primer semestre del 2014 se atendieron 10842 consultas en urgencias, de las cuales, un tercio (3678) fueron realizadas por mayores de 65 años (34%).

Se incluyeron en el estudio 141 casos de RAM y 141 controles (apareados por sexo), dado que no se encontraron más pacientes que cumplieran los criterios de inclusión de caso de los pacientes inicialmente seleccionados.

De los 282 pacientes a estudio, 117 fueron varones (41,5%) y 165 mujeres (58,5%). Dado que los casos y los controles se aparearon por sexo, la distribución de esta variable en ambos grupos, resultó igual que en la población total a estudio.

La edad media fue de 78 años (mediana 79,6 y desviación típica 7,9) con un mínimo de 65 y un máximo de 99 años. En los casos la edad media fue ligeramente superior , 80 años (desviación típica 7,6) con respecto a los 77 de los controles (desviación típica 8,07) .

La toma media de farmacos en los casos fue de $\bar{x}= 7'74$ con una (desviación típica=3'82 mínimo=0 máximo =19) y en los controles de $\bar{x}= 5'62$ (desviación típica=3'44 mínimo=0 máximo =15).

La toma media de fármacos en los varones fue $\bar{x}= 6'32$ (desviación típica=3'5 mínimo=0 máximo=18) y en las mujeres $\bar{x}= 6'93$ (desviación típica =3'39 mínimo=0 máximo=19).

Los grandes ancianos, definidos como los > de 85 años, constituyen el 51'8% (población=146) de nuestra muestra, siendo el 54'6% (población=77) en los casos y el 45'4% (población=69) en los controles.

La t de Student se realizó para valorar la existencia de diferencia de medias entre las siguientes variables:

- Relación de edad media de los casos con respecto los controles. Se obtuvo un valor de $p=0,013$, por lo que hay diferencias con respecto a la edad en dependencia del grupo caso (pacientes RAM) o grupo control (No RAM).
- Relación de toma media de fármacos en los casos con respecto a los controles. Se obtuvo un valor de $p = 0,00$ por lo que hay diferencias significativas de número de fármacos que toman los pacientes con RAM con respecto a los que no presentan RAM.
- Relación de media de toma de fármacos en los varones con respecto a mujeres. Se obtuvo un valor de $p =0,18$ por lo que no hay diferencias significativas entre el número de fármacos que toman los varones con respecto a las mujeres.

Los pacientes presentan de uno a tres diagnósticos en el informe de alta de urgencias. Nuestro estudio objetivó un mayor número de codificaciones diagnósticas en los pacientes “caso” con respecto a los controles, ya que en los primeros se identificaron 285 diagnósticos con respecto a los 180 de los controles, demostrando el mayor número de complejidad de los primeros dado el mayor número de patologías diagnosticadas.

En los pacientes con RAM destacó el diagnóstico de “efecto adverso a farmacos”(46%) seguido de la insuficiencia renal (22%) hemorragia digestiva (14%), melenas (4%) y de la hiperpotasemia (14%).

En los controles el AIT (8'3%), la neumonia e infección respiratoria (8'3%) y la insuficiencia cardiaca (8'9%) constituían el grueso de las codificaciones diagnósticas.

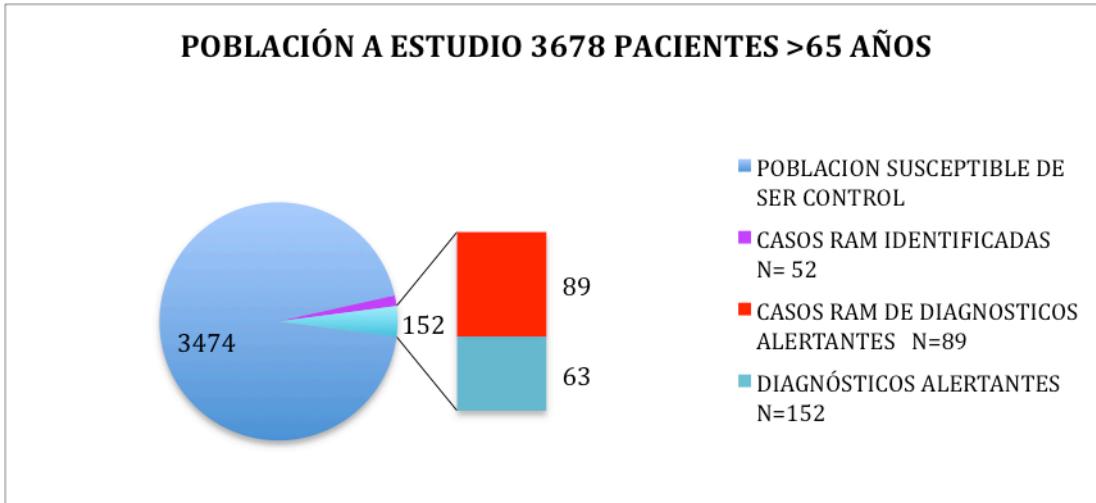
En la **tabla XII** se describe la relación de diagnosticos más frecuentemente registrados en el informe de alta de urgencias tanto en los casos como en los controles.

Tabla XII Diagnósticos más frecuentes en el informe de alta en urgencias

DIAGNÓSTICO	CASO (PACIENTES CON RAM) 285 Diagnósticos	DIAGNÓSTICO	CONTROL (PACIENTES SIN RAM) 180 Diagnósticos
Alergia inespecífica	7 (2,5%)	AIT	15 (8,3%)
Alteración INR	6 (2,1%)	Contusión	7 (3,9%)
Anemia	5 (1,8%)	ITU	6 (3,3%)
Arritmia	6 (2,1%)	Neumonía	15 (8,3%)
Dolor abdominal	5 (1,8%)	Artrosis	5 (2,2%)
Efecto adverso fármacos	46 (16%)	Nauseas y Vómitos	5 (2,8%)
Hemorragia digestiva	14 (4,9%)	Anemia	6 (3,3%)
Hiperpotasemia	14 (4,9%)	Hiponatremia	6 (3,3%)
Hipopotasemia	12 (4,2%)	Insuficiencia cardíaca	16 (8,9%)
Hipoglucemia	5 (1,8%)	Dolor torácico	5 (2,2%)
Infección respiratoria	8 (2,8%)	Vértigo	4 (1,4%)
Insuficiencia cardíaca	8 (2,8%)	Ansiedad	5 (2,2%)
Insuficiencia renal	22 (7,7%)	Colecistitis	4 (1,4%)
Neutropenia	5 (1,8%)	Epoc	5 (2,2%)
Prurito	6 (2,1%)	TCE	2 (1,1%)
Urticaria	7 (2,5%)	Inf. respiratoria	2 (1,1%)
Rectorragia	12 (4,2%)	Derrame pleural	2 (1,1%)
Síncope	6 (2,1%)	Crisis hipertensiva	2 (1,1%)
DM descompensada	4 (1,4%)	Bronquitis	2 (1,1%)
Edema	4 (1,4%)	Otros	75 (41'6%)
Melenas	4 (1,4%)		
Otros	79 (27'7%)		

En nuestra población de referencia (N=3678), 52 pacientes fueron diagnosticados de RAM, y de los 152 con diagnósticos alertantes identificados, se confirmaron como RAM 89 de ellos . Figura 1

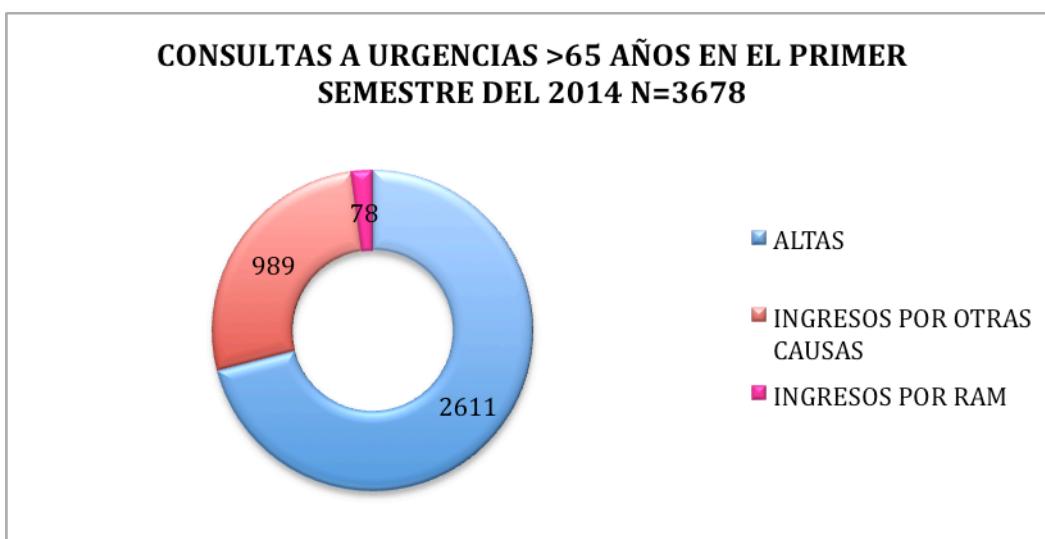
Figura 1 Población a estudio



Según nuestro estudio (N=3678), 152 pacientes consultaron por diagnosticos alertantes, por lo que la prevalencia de éstos en urgencias, es de un 4'13%. El 58'2% de ellos, ocultaba una RAM.

De todos los pacientes que acudieron a urgencias durante éste periodo de tiempo, 1067 fueron ingresados, por lo que el 29% de los ancianos que consultan estos servicios son hospitalizados, siendo las RAM motivo de ingreso en un 7'3 % de ellos (78 ingresos por RAM). Figura 2

Figura 2 Destino de los pacientes >65 años que consultan en urgencias



En 52 pacientes se identificó, codificó y registró correctamente al alta “efecto adverso a fármacos” como diagnóstico. Así pues, sólo un 36’8 % de las 141 RAM presentes, fueron identificadas como tal y 78 de ellas (el 55’3%) acabó siendo ingresada.

La tasa de RAM en urgencias fue de un 3’8%, (141 casos de los 3678 pacientes ancianos que consultaron al servicio de urgencias).

En cuanto a los síntomas que referían los pacientes con RAM destaca el sangrado (31’9%), seguido de las alteraciones de la coagulación como signo analítico, y las diarreas junto con las alteraciones del potasio en tercer lugar. En la tabla XIII se describen los signos y síntomas que presentaban los pacientes con RAM.

Tabla XIII Signos o Síntomas de la RAM

SÍNTOMA	FRECUENCIA Y %	SÍNTOMA	FRECUENCIA Y %
Sangrado	45 (31,9%)	Bloqueo AV	2 (1,4%)
Alteración de la coagulación	26 (18,4%)	Cuadro pseudogripal	2 (1,4%)
Hipopotesemia	13(9’2%)	Mialgias	2 (1,4%)
Diarrea o vómitos	13 (9,2%)	Púrpura	2 (1,4%)
Hiperpotasemia	12 (8,5%)	Edemas	2 (1,4%)
Urticaria	12 (8,5%)	Hipotensión	1 (7,8%)
Insuficiencia renal	10 (7%)	Hiper glucemia	1(0,7%)
Hiponatremia	9 (6,3%)	Tos	1 (0,7%)
Dolor abdominal	8 (5.6%)	Extrapiramidalismo	1 (0,7%)
Bradicardia	6 (4,3%)	Estreñimiento	1 (0,7%)
Prurito	6 (4,3%)	Xerostomia	1 (0,7%)
Síncope y presíncope	6 (4,3%)	Bradipsiquia	1 (0,7%)
Mareo	5 (3,5%)	Dolor lumbar	1 (0,7%)
Hipoglucemia	5 (3,5%)	Ansiedad	1 (0,7%)
Hiporexia	5(3,5%)	Trombocitopenia	1 (0,7%)
Somnolencia	4 (2,8%)	Ataxia o temblor	1 (0,7%)
Neutropenia	4 (2,8%)	Aftas	1 (0,7%)
Náuseas	4 (2,8%)	Pesadillas	1 (0,7%)
Bradicardia	2 (1,4%)	Edema uvula	1 (0,7%)
Edema palpebral	2 (1,4%)	Alucinaciones visuales	1 (0,7%)

Del total de la muestra (N=282) un 41% precisó de hospitalización, un 4'3% precisó ser trasladado a otro centro y el 54% fue dado de alta a su domicilio. En los casos, un 49'6% fue ingresado, un 5'7% trasladado a otro centro y un 44'7% se fue dado de alta. En los controles un 32'6% fue ingresado, un 2'8 % trasladado y el 64'5% fue dado de alta.

De todas las familias de fármacos citadas en la escala STOPP/START de prescripción inadecuada los anticoagulantes constituyen el 28'7% de los fármacos envueltos en la misma, seguida de los antihipertensivos (26'3%) y de los antiagregantes 8'9%.

La **tabla XIV** muestra los tipos de familias farmacológicas halladas en nuestro estudio, involucradas en la PPI según lista STOPP.

Tabla XIV Familias de fármacos involucradas en la PPI según la escala STOPP

FAMILIA STOPP	FRECUENCIA	% DEL TOTAL
Anticoagulantes	48	28'7%
Antihipertensivos	44	26'3%
Antiarrítmicos	5	2'9%
Antiagregantes	15	8'9%
IBP	1	0'5%
ATC	3	1'7%
Neurolépticos y antipsicóticos	5	2'9%
Benzodiacepinas	2	1%
ISRS	1	0'5%
Colinesterásicos	3	1'7%
Antihistamínicos	1	0'5%
AINES	10	5'9%
Corticoides	2	1%
Bifosfonatos	1	0'5%
Alpha bloqueantes	3	1'7%
ADO e insulinas	11	6'5%
Antibióticos	8	4'7%
Opiáceos	2	1%
Antimuscarínicos	1	1%
Estrógenos	1	1%
Total de fármacos incluidos en PPI	167	

Destacan como responsables de las RAM (según clasificación ATC de fármacos), los agrupados en el grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos), siendo el acenocumarol su máximo exponente, seguidos del grupo C(aparato cardiovascular) con la espirinolactona como protagonista y los fármacos del grupo N (sistema nervioso).

La **tabla XV** se muestra los fármacos relacionados con las RAM según la clasificación anatómica terapéutica o clínica ATC.

Tabla XIV Fármacos relacionados con las RAM según clasificación ATC en los casos

GRUPO TERAPÉUTICO	PRINCIPIO ACTIVO	FRECUENCIA	TOTAL
A- Aparato digestivo y metabolismo	Metformina Omeprazol Insulina Liraglutida Cinitraprida Glicacida	5 2 5 1 1 1	15 8'3%
B-Sangre y órganos hematopoyéticos	Acenocumarol Acido acetil salicílico Clopidogrel Rivaroxaban Eritropoyetina	48 9 2 1 1	62 34'4%
C- Aparato cardiovascular	Furosemida Digoxina Diltiazem Amlodipino Olmesartán Losartán Espirinolactona Eplerenona Atorvastatina Doxazosina Torasemida Hidrosmrina Hidroclorotiazida Indapamida Clortalidona Nitratos Bisoprolol	2 4 2 2 2 4 8 1 2 2 2 1 1 1 1 2	39 21'6%
H- Preparados hormonales sistémico	Prednisolona	2	2 1'1%
J- Antinfectiosos para uso sistémico	Fosfomicina Cefuroxima Levofloxacino Cefditirem Doxiciclina Metronidazol	1 2 2 1 1 1	8 4'4%
L- Antineoplásicos e inmunomoduladores	Metrotexate Leflunomida Dasatinib Abiraterona	6 1 1 1	9 5%
M-Sistema músculo-esquelético	Alopurinol Ibuprofeno Diclofenaco Celecoxib Dexketoprofeno Ac. zolendrónico	3 5 2 3 1 2	17 9'4%

GRUPO TERAPÉUTICO	PRINCIPIO ACTIVO	FRECUENCIA	TOTAL
N- Sistema nervioso	Galantamina Buprenorfina Tramadol Metamizol Clorpromazina Donepecilo Levopromacina Indapamida Amitriptilina Mirtazapina Oxcarbamacepina Pregabalina Escitalopram Venlaflaxina Haloperidol Zucoplentixol Rivastigmina	1 1 2 2 1 1 1 4 1 2 1 3 1 1 1 1 1	25 13'8%
R- Sistema respiratorio	Desloratadina	1	1 0'5%
S- Órganos de los sentidos	Tropicamida	1	1 0'5%
V- Varios	Contraste yodado	1	1 0'5%

ANALISIS BIVARIANTE

Se compararon los pacientes de cada grupo (caso/control) con el destino al alta, resultando una OR=2,25 (IC 1'4-3'6), por lo que se deduce que las personas con reacciones adversas medicamentosas tienen 2'25 mas posibilidades de ingresar que las que no la presentan. Así mismo, se realizaron tablas de contingencia para medir la asociación entre los casos (pacientes con RAM)/controles (pacientes sin RAM) y los antecedentes personales descritos en la **tabla XVI**.

Demuestra ser significativa la relación de las siguientes variables y la presencia de sospecha de RAM.

- Gran anciano OR 1'6 (IC 1'1-2'6).
- Insuficiencia renal <30 OR 2'6 (IC 1'4-4'5).
- Predisposición a caídas OR 4'5 (IC 2'7-7'5).
- Insuficiencia cardíaca OR 2'7 (IC 1'6-4'6).
- Gota OR 4'3 (IC 1'7-11).
- ETEV OR 8'4 (IC 1'1-68).
- Demencia delirium OR 1'8 (IC 1'1-3'2).
- Hiponatremia OR 3'7 (IC 1'2-11'7).
- Hiperpotasemia OR 3'2 (IC 1'2-8'5).
- Arritmia OR 3 (IC 1'7-5'1).
- Polimedición OR 2'3 (IC 1'3-2'8).
- Alto riesgo de sangrado OR 3'5 (IC 2'5-2'8).
- Presencia de criterios STOPP con el desarrollo de una RAM OR 13'1 (IC 4'5-37'8)

En la **tabla XVI** se muestran los antecedentes personales recogidos , con sus frecuencias, medidas de asociación y significación estadística.

Tabla XVI Análisis de la asociación de los distintos antecedentes personales y la presencia o no de RAM

	Gran Anciano >85	Parkinson	Insufic Renal <30	Predisposición Caídas	Asma	Insufic Cardíaca	Gota	ETEV	STOPP Presente	Incontinencia	Demencia Delirium	Tremblor Esencial	DM	K<3
OR	1'6	1'4	2'6	4'5	2'5	2'7	4'3	8'4	13'1	1'7	1'8	0'4	1'4	-
IC 95%	1'1-2'6	0'5-3'9	1'4-4'5	2'7-7'5	0'4-13	1'6-4'6	1'7-11	1'1-68	4'5-37'8	0'9-3'3	1'1-3'2	0'08-2'7	0'8-2'5	-
P valor	4'6	0'5	10'9	36'1	1'3	15'8	11'1	5'6	33'6	3	4'1	0'6	2'1	-
X²	0'032	0'4	0'001	0'00	0'2	0'00	0'001	0'018	0'00	0'07	0'04	0'4	0'13	-
Casos 141 RAM	77 54'6%	10 7'1%	47 33'3%	105 74'5%	5 3'5%	66 46'8%	23 16'6%	16 11'34%	137 97'1%	29 20'6%	37 26'2%	2 1'4%	43 30'5%	17 12'1%
Controles NO RAM	69 45'4%	7 5%	23 16'3%	55 39%	2 1'4%	34 24'1%	6 4'3%	2 1'4%	102 72'3%	18 12'8%	23 16'3%	4 2'8%	32 22'7%	0 0%
Total N=282	146 51'8%	17 6%	70 24'8%	160 56'7%	7 2'5%	100 35'5%	29 10'3%	18 6'4%	239 84'7%	47 16'7%	60 21'3%	6 2'2%	75 26'6%	17 6%

	NA <130	Alergia Fármacos	Glaucoma	EPOC	Prostatismo RAO	HTA	IVC	Arritmias	Enf Ulcerosa	Riesgo Sangrado HASBLED	Trastono Sueño Texto	ICTUS	Polimedicado >=5	K>5
OR	3'7	1'2	1'1	1	1'3	1'6	-	3	1'5	3'5	1'7	1'8	2'3	3'2
IC 95%	1'2-11'7	0'6-2'2	0'5-2'3	0'5-1'7	0'7-2'3	0'9-2	-	1'7-5'1	0'8-2'7	2'1-5'8	0'8-3'3	0'9-3'4	1'3-3'8	1'2-8'5
P valor	5'9	0'3	0'13	0'00	0'8	3'4	-	16	2'11	26'5	2'6	3'6	10	6'5
X²	0'015	0'5	0'7	1	0'3	0'06	-	0'00	0'14	0'00	0'1	0'057	0'001	0'01
Casos 141 RAM	14 9'9%	28 19'9%	18 12'8%	37 26'2%	30 21'3%	108 76'6%	3 2'1%	57 40'4%	35 28'4%	100 70'9%	27 19'1%	30 21'3%	109 77'3%	18 12'8%
Controles NO RAM	4 2'8%	24 17%	16 11'3%	37 26'2%	24 17%	94 66'7%	0 0%	26 18'4%	25 17'7%	57 40'4%	17 12'1%	18 12'8%	84 59'6%	6 4'3%
Total N=282	18 6'4%	52 18'4%	34 12%	74 26'2%	54 19'1%	202 71'6%	3 1'1%	83 29'4%	60 21'3%	157 55'7%	44 15'6%	48 17%	193 68'4%	24 8'5%

Se recogieron a su vez la presencia o no de los distintos criterios STOPP de prescripción potencialmente inadecuada, y caben destacar 8 de ellos como los mas prevalentes identificados en urgencias (**Tabla XVII**):

- Criterio C3: pacientes que toman AAS, clopidogrel, antagonistas de la vit K o NACOS en presencia de un riesgo significativo de sangrado.
- Criterio K1: Toma de benzodiazepinas en personas mayores, dado que aumentan el riesgo de caídas por deterioro de equilibrio y reducción del nivel de conciencia.
- Criterio F2: IBP para la enfermedad ulcerosa péptica no complicada o la esofagitis péptica erosiva a dosis terapéuticas plenas durante >8 semanas(esta indicada la disminución previa de la dosis o la retirada).
- Criterio D5: Benzodiazepinas durante > 4semanas (no hay indicación para tratamientos mas prolongados, dado que aumentan el riesgo de sedación prolongada, confusión, caídas, todas deberían suspenderse de forma gradual)
- Criterio H2: AINE con hipertensión grave o con insuficiencia cardiaca grave
- Criterio H3: AINE a largo plazo (>3 meses) para el tratamiento sintomático de la artrosis cuando no se ha probado el paracetamol (los analgésicos simples son preferibles y efectivos para dolor)
- Criterio F3: Medicamentos que suelen causar estreñimiento, en pacientes con estreñimiento crónico cuando existan otras alternativas.
- Criterio C11: AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP (aumenta riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)
- Criterio F3: Medicamentos que suelen causar estreñimiento en pacientes con antecedentes del mismo y existen otras alternativas.

En la muestra total de pacientes (N=282) se identificaron 239 prescripciones potencialmente inadecuadas, 137 en los casos y 102 en los controles. En el 84'7 % de los pacientes (n=282) se identificaron al menos una PPI. En los casos (pacientes con RAM) la tasa de PPI alcanzó 97'2%, mientras que en los controles fue de un 72,3%.

Tabla XVII Frecuencias y análisis de la asociación de los distintos criterios STOPP y las RAM

Criterios STOPP	OR IC 95%	P Valor	Casos RAM N=141	Controles NO RAM N=141	Total N=282
A3	2'1 1'1-4,2	0'022	29 20'6%	15 10'6%	44 15'6%
B1	2'55 0'4-13	0'2	5 3'5%	2 1'4%	7 2'5%
B2	5'88 1'6-20	0'04	16 11'3%	3 2'1%	19 6'7%
B3	5'1 0'5-44	0'2	5 3'5%	1 0'7%	6 2'1%
B4	-	-	9 6'4%	0	9 3'2%
B5	1'5 0'2-9'1	1	3 2'1%	2 1'4%	5 1'8%
B6	4 1'6-12	0'02	20 14'2%	5 3'5%	25 8'9%
B7	-	-	1 0'7%	0	1 0'4%
B8	-	-	10 7'1%	0	10 3'5%
B9	3 1'3-6'7	0'04	24 17%	9 6'4%	33 11'7%
B10	1 0'6-16	1	1 0'7%	1 0'7%	2 0'7%
B11	2'7 0'9-7	0'51	13 9'2%	5 3'5%	18 6'8%
B12	3'8 1-14	0'55	11 7'8%	3 2'1%	14 5%
B13	-	-	2 1'4%	0	2 0'7%
C1	0'7 0'2-2	0'58	6 4'6%	8 5'7%	14 5%
C2	2'2 0'9-5	0'05	19 13'5%	9 6'4%	28 9'9%

Criterios STOPP	OR IC 95%	P Valor	Casos RAM N=141	Controles NO RAM N=141	Total N=282
C3	3'8 2'2-7	0'00	64 45'4%	25 17'7%	89 31'6%
C4	1 0'1-7	1	2 1'4%	2 1'4%	4 1'4%
C5	2 0'1-22	1	2 1'4%	1 0'7%	3 1'1%
C6	5'1 0'5-44	0'2	5 3'5%	1 0'7%	6 2'1%
C7	-	-	0	0	0
C8	-	-	4 2'8%	0	4 1'4%
C9	-	-	2 1'4%	0	2 0'7%
C10	16 2-127	0'001	15 10'6%	1 0'7%	16 5'7%
C11	8'6 3'7-20	0'00	44 31'2%	7 5%	51 18'1%
D1	-	-	3 2'1%	0	3 1'1%
D2	3 0'3-29	0'6	3 2'1%	1 0'7%	4 1'4%
D3	-	-	0	1 0'7%	1 0'4%
D4	8'4 1'1-68	0'04	8 5'7%	1 0'7%	9 3'2%
D5	1'1 0'6-2	0'5	36 25'5%	32 22'7%	68 24'1%
D6	0'4 0'1-1'6	0'3	3 2'1%	7 5%	10 3'5%
D7	-	-	1 0'7%	0	1 0'4%
D8	-	-	3 2'1%	0	3 1'1%

Criterios STOPP	OR IC 95%	P Valor	Casos RAM N=141	Controles NO RAM N=141	Total N=282
D9	1 0'2-4	1	4 2'8%	4 2'8%	8 2'8%
D10	1 0'3-3	1	6 4'3%	6 4'3%	12 4'3%
D11	6 0'7-51	0'1	6 4'3%	1 0'7%	7 2'5%
D12	3'1 0'3-29	0'6	3 2'1%	1 0'7%	4 1'4%
D13	-	-	0	0	0
D14	0'8 0'3-2	0'8	9 6'4%	10 7'1%	19 6'7%
E1	-	-	3 2'1%	0	3 1'1%
E2	-	-	0	0	0
E3	-	-	0	0	0
E4	1'6 0'8-3	0'1	24 17%	16 11'3%	40 14'2%
E5	-	-	1 0'7%	0	1 0'4%
E6	2'8 0'9-9	0'1	11 7'8%	4 2'8%	15 5'3%
F1	-	-	0	0	0
F2	0'7 0'4-1	0'4	33 23'4%	39 27'7%	72 25'5%
F3	2'2 1'2-4	0'006	40 28'4%	21 14'9%	61 21'6%
F4	5 0'5-44	0'2	5 3'5%	1 0'7%	6 2'1%
G1	-	-	0	0	0

Criterios STOPP	OR IC 95%	P Valor	Casos RAM N=141	Controles NO RAM N=141	Total N=282
G2	- -	-	1 0'7%	0	1 0'4%
G3	0'7 0'1-3	0'9	3 2'1%	4 2'8%	7 2'5%
G4	2 0'1-22	1	2 1'4%	1 0'7%	3 1'1%
G5	1 0'3-2	1	9 6'4%	9 6'4%	18 6'4%
H1	1'7 0'5-6	0'5	7 5%	4 2'8%	11 3'9%
H2	2'2 1'2-4	0'007	41 29'1%	22 15'6%	63 22'3%
H3	2'1 1'1-4	0'01	40 28'4%	22 15'6%	62 22%
H4	- -	-	- -	1 0'7%	1 0'4%
H5	3 0'3-29	0'6	3 2'1%	1 0'7%	4 1'4%
H6	- -	-	1 0'7%	0	1 0'4%
H7	7'3 0'8-60	0'07	7 5%	1 0'7%	8 2'8%
H8	1'3 0'4-4	0'5	8 5'7%	6 4'3%	14 5%
H9	- -	-	4 2'8%	0	4 11'4%
I1	2 0'3-11	0'6	4 2'8%	2 1'4%	6 2'1%
I2	6 0'7-52	0'1	6 4'3%	1 0'7%	7 2'5%
J1	6'2 0'7-52	0'1	6 4'3%	1 0'7%	7 2'5%
J2	- -	-	4 2'8%	0	4 11'4%

Criterios STOPP	OR IC 95%	P Valor	Casos RAM N=141	Controles NO RAM N=141	Total N=282
J3	2 0'7-10	0'3	8 5'7%	3 2'1%	11 3'9%
J4	- -	-	0	0	0
J5	- -	-	0	1 0'7%	1 0'4%
J6	- -	-	0	0	0
K1	0'9 0'5-1'5	0'7	39 27'7%	41 29'1%	80 28'4%
K2	2'1 0'8-5	0'08	16 11'3%	8 5'7%	24 8'5%
K3	8 3'2-19	0'00	37 27'2%	6 4'3%	43 15'2%
K4	1'1 0'4-3	0'7	8 5'7%	7 5%	15 5'3%
L1	0'7 0'2-2	0'6	7 5%	9 6'4%	16 5'7%
L2	0'9 0'4-2	0'8	14 9'9%	15 10'6%	29 10'3%
L3	1 0'2-3	1	5 3'5%	5 3'5%	10 3'5%
N1	3 0'8-11	0'1	9 6'4%	3 2'1%	12 4'3%
PPI TOTALES	- -	-	137	102	239

Según nuestro estudio, existe una asociación estadísticamente significativa en doce criterios STOPP con respecto al desarrollo de una RAM:

- Criterio A3: Prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase como AINE ISRS, diuréticos... (debe optimizarse la monoterapia antes de considerar uno nuevo)
- Criterio B2: Veramapilo o diltiazem en la insuficiencia cardiaca III IV según NYHA.
- Criterio B6: Diuréticos del asa como tratamiento de primera línea de la HTA.
- Criterio B9: Diuréticos del asa para el tratamiento de la HTA cuando existe incontinencia urinaria.
- Criterio C3: AAS, clopidogrel , antagonistas de la vitamina K o nuevos anticoagulantes en presencia de un riesgo significativo de sangrado.
- Criterio D4: ISRS con hiponatremia significativa concurrente o reciente
- Criterio C10: AINE en combinación con antagonista de vitamina K o inhibidor directo de la trombina o Xa (riesgo de hemorragia digestiva grave)
- Criterio C11: AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP.
- Criterio K3: Vasodilatadores con antecedentes de hipotensión postural persistente.
- Criterio H2: AINE con hipertensión grave o con insuficiencia cardiaca.
- Criterio H3 AINE a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento sintomático de la artrosis cuando no se ha probado el paracetamol.
- Criterio F3: Medicamentos que suelen causar estreñimiento en pacientes con antecedentes del mismo y existen otras alternativas.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

Aquellos pacientes con prescripción potencialmente inadecuada tienen 8,26 veces más posibilidades de tener una reacción adversa a medicamentos, ajustado por la predisposición o antecedentes de caídas, la presencia de arritmias y el riesgo de sangrado alto según la escala Has Bled, que aquellos sin prescripción inadecuada (OR 8,261, IC95% 2,755 a 24,771) y esta asociación es significativa.

En la regresión logística binaria realizada, se obtuvo: -2LL 314,178 y R cuadrado de Nagelkerke 0,318 (el modelo explica el 31,8% de la variabilidad). Prueba de Hosmer y Lemeshow χ^2 4,175 (p 0,759, no significativo, el modelo se ajusta bien). El modelo clasifica correctamente de forma global al 72,7%, con una especificidad del 67,4% y una sensibilidad del 78,0%.

Las variables en la ecuación con el parámetro estimado (B), su error estándar (E.T.), su significación estadística con el test de Wald y la estimación de la OR (Exp(B)) con su intervalo de confianza al 95% quedan reflejadas en la siguiente tabla (**Tabla XVIII**)

Tabla XVIII Variables en la ecuación

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: criteriosstooppresentes, caidasopredisposicionalasmismas, Arritmias, riesgosangradoalto.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1(a)	criteriosstoopresentes(1)	2,112	,560	14,205	1	,000	8,261	2,755 24,771
	caidasopredisposicionalasmismas(1)	1,094	,287	14,505	1	,000	2,985	1,700 5,242
	Arritmias(1)	,708	,317	4,998	1	,025	2,029	1,091 3,774
	riesgosangradoalto(1)	,636	,288	4,884	1	,027	1,889	1,075 3,322
	Constante	-3,059	,560	29,844	1	,000	,047	

VI. DISCUSIÓN

Prescripción potencialmente inapropiada y reacciones adversas a medicamentos

La hipótesis planteada en esta tesis doctoral, que propugna que **los pacientes con criterios de prescripción potencialmente inapropiada (PPI) STOPP/START tienen más posibilidades de desarrollar una reacción adversa a medicamentos (RAM)**, ha sido aceptada. Según el modelo multivariante, ajustado a la predisposición o antecedentes de caídas, la presencia de arritmias y el alto riesgo de sangrado, se ha hallado una estrecha relación. Afirmando, por tanto, que los pacientes con PPI, tienen ocho veces más posibilidades de presentar una RAM que los que no tienen PPI.

En nuestra investigación, destaca la alta **prevalencia detectada de prescripciones potencialmente inapropiadas (84'7%)**, **(alcanzando un 97'2% en los pacientes con RAM y un 72'3% en los que no presentaban RAM)**, resultados superiores a los descritos en la bibliografía, que oscilan entre un 11 y 73,1% (109,61,38,29,24, 80). Esto pone de manifiesto la alta prevalencia de PPI en España en comparación con otros países de Europa. La variabilidad de esta prevalencia⁽¹⁵¹⁾, puede atribuirse a su vez, a distintos factores; como los criterios de detección de RAM utilizados, la duración del estudio, las características de los ancianos, el lugar de procedencia de los pacientes (domicilio, hospitalización o urgencias) y fundamentalmente el hecho de que, en la mayoría de ellos, **sólo se valoran algunos criterios STOPP y no todos en conjunto, como en nuestra investigación.**

En el estudio de Hamilton⁽³⁹⁾, en el que se describe la asociación de los criterios STOPP con el desarrollo de RAM en ancianos, mostró un nivel de asociación mucho menor que el encontrado en el nuestro (OD 1'87 IC 1'5-2'2 p<0'001), describiendo que la probabilidad presentar una RAM, aumenta un 85% por cada prescripción potencialmente inadecuada STOPP.

La diferencia en cuanto al nivel de asociación, se debe a que se halló una cifra global de PPI muy inferior (67'7%), a que el tamaño muestral es mucho mayor, así como que existen diferencias metodológicas importantes, dado que el estudio Irlandés se ciñe exclusivamente a casos confirmados de RAM con criterios de inclusión muy estrictos. Las RAM incluidas, debían haber sido codificadas y sospechadas por el clínico según la metodología de la World Health Organization–Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC), posteriormente sólo se incluían los casos de RAM agudas causa directa de la admisión a urgencias y finalmente los que cumplían los criterios de Hallas de evitabilidad. Por todo esto, el grado de asociación de los STOPP en el desarrollo de RAM puede estar disminuida, dado que no se tienen en cuenta las RAM de menor gravedad, las no evitables, las que no contribuyen directamente a la asistencia urgente y las no identificadas por el clínico.

En nuestra investigación se analizaron, no sólo las RAM sospechadas y notificadas, sino también las descubiertas a posteriori, tras un estudio exhaustivo de los diagnósticos alertantes, la medicación prescrita, las historias clínicas informatizadas y los datos analíticos de cada sujeto a estudio.

El grado de asociación de las PPI y las RAM en nuestro estudio, es mayor que la mostrada en estudios anteriores⁽⁹⁸⁾⁽¹¹⁰⁾⁽¹¹¹⁾, y en alguno de ellos no se llegó a demostrar. Así, un estudio del 2006 de pacientes hospitalizados⁽¹¹⁰⁾, hablaba de que sólo el 9% de las reacciones adversas se atribuían a la PPI. Ese mismo año, otro estudio⁽¹¹¹⁾ encontró que la prevalencia de aparición de RAM fue más elevada en los pacientes con PPI que en los que no tenían PPI (20'5% vs 16'4% p<0'03). Sin embargo, el análisis multivariante demostró que sólo en el 5'9% de los pacientes que desarrollaron RAM ésta se atribuía a la propia PPI. El motivo fundamental de la discrepancia de datos, es que todas estas investigaciones se basaban exclusivamente en los criterios de Beers y no en los STOPP, por lo que las conclusiones no son comparables.

A tenor de los datos obtenidos en nuestro estudio, cabe pensar que la PPI según los criterios STOPP, está mucho más relacionada con las RAM de lo que muestra la literatura actual. Existen otros estudios que valoran la presencia de los criterios STOPP en la población anciana, pero normalmente evalúan algún criterio aislado y no todos en conjunto. Destacan los que inciden en el abuso de las benzodiacepinas de vida media larga, la duplicidad de medicación y el uso de AINES sin analgésicos simples previos (paracetamol o similares).

Así mismo, sería de gran importancia ahondar en el hecho de que no existen estudios prospectivos que evalúen el beneficio clínico del uso de los criterios STOPP como herramienta para prevenir RAM en la población anciana⁽³⁹⁾. Sin embargo, según los datos hallados, creemos que el uso rutinario de esta herramienta mejoraría la adecuación de los tratamientos y la incidencia de RAM en ancianos. Si bien es cierto que dichas conclusiones deben ser completadas con estudios clínicos aleatorizados en la población anciana.

En cuanto a los **criterios de prescripción potencialmente inadecuada STOPP más frecuentes**, nuestro estudio mostró cifras similares a investigaciones previas donde se analizaban secciones idénticas^(16,37,39,79,78,80,82,83,85,91,92). Las diferencias halladas en cuanto al tipo de criterios STOPP más prevalentes se deben, en gran medida, a la variabilidad de la prescripción en dependencia del país de origen de estudio.

Por lo que respecta a las **benzodiazepinas**, grupo farmacológico de interés en el paciente mayor, las tasas de detección de los STOPP en nuestro estudio fueron de un **24'1%** para el criterio D5 (utilización >4 semanas) y de un **28'1%** para el K1 (en pacientes con riesgo caídas). Este tipo de fármacos, constituyen un grupo farmacológico esencial en las estrategias de detección de PPI⁽⁹⁷⁾ cuyos valores, en otros estudios, se sitúan entre el 5,1 y 20,4% utilizando los criterios STOPP, en consonancia con nuestros resultados^(2, 16, 39,78). Sin embargo, es necesario distinguir entre los fármacos que no deben iniciarse y aquéllos que deben suspenderse en las etapas finales de la vida, cuyo manejo no está estandarizado⁽¹⁵⁶⁾.

Recientemente se ha empezado a utilizar el concepto de *represcripción*, como un proceso singular continuo (prescripción-deprescripción) que necesariamente debe adaptarse a cada persona y circunstancia y que concluye con la modificación de dosis, sustitución o eliminación de unos fármacos y la adición de otros que están siendo infráutilizados⁽⁶⁸⁾. Así, aunque debe evitarse la administración de benzodiazepinas de larga semivida de eliminación, en un paciente que ya las tenga prescritas, no es adecuado su suspensión brusca debido al elevado riesgo del síndrome de retirada⁽¹³⁸⁾.

En relación a las **caídas**, probablemente el síndrome geriátrico del que más se conocen los factores de riesgo y donde más rentables resultan las diferentes estrategias preventivas, observamos que el 6,1% de los criterios STOPP hacían referencia a esto⁽⁵⁸⁾. En este sentido, **nuestros resultados se sitúan entre los obtenidos en otros estudios en cuanto a los criterios de la sección K de los STOPP** (fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores) y oscilan entre 5'3% (criterio K4 hipnóticos y riesgo caídas) y 28,4% (K1 benzos y riesgo caídas)^(25,39,16). Los criterios STOPP indican que en un paciente con caídas previas es inadecuada la utilización de benzodiazepinas, neurolépticos, antihistamínicos de primera generación y vasodilatadores que causen hipotensión postural.

Como hemos comentado previamente, los **antihistamínicos de primera generación** constituyen otro grupo farmacológico de difícil manejo en el paciente mayor debido a la toxicidad y a los efectos anticolinérgicos que pueden producir. En nuestro estudio, **los criterios STOPP detectaron un 6'7 % de PPI asociadas a los mismos**. No obstante, dichos resultados son algo superiores a los que encuentran otros autores también a nivel hospitalario, cuyos valores oscilan entre un 0,3 y 2,7% aplicando los criterios STOPP^(2, 16, 39,78). Nuestro resultado puede explicarse por una elevada utilización de hidroxizina y la dexclofeniramina, antihistamínicos con marcado efecto sedante, como antipruriginosos.

Evaluando la presencia del criterios STOPP referentes a la **inadecuación de los anticoagulantes orales (ACO) (criterio C3 o uso de ACO con alto riesgo de sangrado)**, nuestro estudio manejó cifras en torno a un **31%**. En este sentido, nuestros resultados son similares a los obtenidos en otras investigaciones ^(74,156,85,37,90), donde oscilan entre un 26 % y un 65%. Hay que destacar que los criterios STOPP, especifican que la prescripción inadecuada puede no serlo en cada paciente en particular, debiéndose individualizar cada criterio a cada enfermo. Un ejemplo de esto, sería que el tratamiento anticoagulante en pacientes con alto riesgo de sangrado (sección C3 de los STOPP) en determinadas patologías, como la fibrilación auricular, siguiera estando indicado ya que el riesgo de trombosis sería mayor al riesgo hemorrágico.

La prescripción potencialmente inapropiada que hace referencia a la toma de IBP para la enfermedad ulcerosa péptica no complicada, a dosis terapéuticas plenas >8 semanas (Criterio F2), se presentó en nuestro estudio en un 25% de los pacientes, siendo una cifra similar a estudios previos ⁽³⁹⁾.

El uso generalizado de los IBP de manera inapropiada (criterio A1 Y A2), se eleva a cifras de hasta un 79%, según la bibliografía consultada. Esto pone de manifiesto, el abuso de este tipo de fármacos mal denominados “protectores gástricos”. Como todo medicamento, presentan indicaciones específicas terapéuticas y no carecen de contraindicaciones. El hecho de que la disminución del pH ácido del estomago, sea inherente a los cambios farmacocinéticos asociados a la edad y que se prescriban los inhibidores de la bomba de protones sin indicación, hace a la población anciana más vulnerable de padecer una RAM, dado que se altera la capacidad de absorción de muchos otros medicamentos.

Uno de los aspectos más relevantes de nuestro estudio, y sobre el que existe escasa literatura al respecto⁽³⁹⁾, es que se ha evaluado la relación de cada uno de los diferentes criterios STOPP con el hecho de presentar una RAM en urgencias. En este sentido, el estudio de Hamilton⁽³⁹⁾, destacó el criterio K1 (que relaciona caídas y benzodiacepinas) y los criterios K3, A3, B6 y F3, presentes también en nuestra investigación.

Esta asociación resulta de gran utilidad, dado que discrimina qué criterios de PPI son especialmente relevantes para urgencias, permitiendo evaluar la adecuación de los tratamientos y detectar la presencia de RAM. Además, disponer de **estos 12 criterios STOPP específicos**, resulta de gran utilidad, ya que se suele carecer de tiempo para realizar una completa historia farmacoterapéutica en las urgencias hospitalarias.

Según nuestro estudio, los criterios STOPP relacionados con RAM en urgencias son muy variados, y están especialmente relacionados con problemas hidroelectrolíticos, sangrados y predisposición a caídas. Por esto, se debería difundir en estos servicios una lista de prescripciones a evitar similar a la subsiguiente:

- Criterio A3: Prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase como AINE, ISRS, diuréticos... (debe optimizarse la monoterapia antes de considerar uno nuevo).
- Criterio B2: Veramapilo o diltiazem en la insuficiencia cardiaca III IV según NYHA.
- Criterio B6: Diuréticos del asa como tratamiento de primera línea de la HTA.
- Criterio B9: Diuréticos del asa para el tratamiento de la HTA cuando existe incontinencia urinaria.
- Criterio C3: AAS, clopidogrel, antagonistas de la vitamina K o nuevos anticoagulantes en presencia de un riesgo significativo de sangrado.
- Criterio D4: ISRS con hiponatremia significativa concurrente o reciente.
- Criterio C10: AINE en combinación con antagonista de vitamina K o inhibidor directo de la trombina o Xa (riesgo de hemorragia digestiva grave).
- Criterio C11: AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP.
- Criterio K3: Vasodilatadores con antecedentes de hipotensión postural persistente.
- Criterio H2: AINE con hipertensión grave o con insuficiencia cardiaca.
- Criterio H3 AINE a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento sintomático de la artrosis cuando no se ha probado el paracetamol.
- Criterio F3: Medicamentos que suelen causar estreñimiento en pacientes con antecedentes del mismo y existen otras alternativas.

La mejora de la prescripción y disminución de la prescripción inadecuada es, sin duda, el pilar fundamental en la prevención de las RAM en el anciano. Creemos por tanto recomendable aplicar las siguientes premisas a la hora de recetar cualquier medicación:

- Prescribir el menor número de posible de fármacos;
- Prescribir a las dosis adecuadas;
- Revisar periódicamente su tratamiento;
- Evitar duplicidades;
- Valorar de forma constante la posibilidad de reacciones adversas o interacciones.

Para que todo ello sea realizado de forma eficaz, se debe realizar al mismo tiempo una adecuada historia farmacoterapéutica, usar los medicamentos de mayor eficacia demostrada y menor riesgo de toxicidad, con amplia experiencia de uso, a la menor dosis eficaz, el menor tiempo posible, suspendiendo los medicamentos con bajo-nulo beneficio terapéutico y simplificando los tratamientos y posologías.

Fortalezas del estudio

La presente investigación nos ha permitido realizar un análisis en profundidad de las PPI y de su magnitud. Se han revisado con detalle un **gran número de prescripciones y pacientes**, así mismo la identificación rápida de los criterios STOPP especialmente relevantes para el desarrollo de RAM en urgencias, resulta de gran utilidad, dado que en estos servicios, el tiempo es limitado y la realización en profundidad de una historia farmacoterapéutica puede ser dificultosa.

La revisión retrospectiva ha permitido analizar las prescripciones sin ninguna influencia de los investigadores y refleja de manera real la situación respecto a **la decisión de los fármacos prescritos**.

Por otro lado, **la receta electrónica y los registros comunes de historia clínica informatizada** minimizan la existencia de posibles sesgos en la estimación de la PPI.

Por último, se debe resaltar que el **modelo estadístico** utilizado es **consistente** con la población de estudio y presenta relevancia clínica. La reproducibilidad de nuestro modelo debería confirmarse en otras poblaciones mediante su evaluación.

Limitaciones del estudio

Una limitación a considerar en nuestro estudio, es que la identificación de la reacción adversa, se basa en el juicio clínico del médico que firma el alta, seguido de la confirmación mediante revisión del informe a posteriori por el investigador y la revisión de los diagnósticos alertantes de RAM más frecuentes según la bibliografía⁽¹²⁵⁾.

El estudio de Abajo⁽¹⁰⁸⁾ y otros autores como Sánchez Cuervo⁽¹²⁴⁾, demostraron que la detección de RAM mediante este método, infraestima en gran medida la incidencia real de RAM (solo el 37'4% de los **casos encontrados fueron notificados** como tal por los médicos) presentando cifras similares a las halladas en nuestro estudio (36'8%). Aún así, se consideró el único método viable de realizar este tipo de investigaciones, al no tratarse de un seguimiento prospectivo en el que se pudieran contrastar a tiempo real todos los factores que pudieran haber influido en la aparición de cada reacción adversa.

Según una revisión sistemática publicada en el 2006 las tasas de prevalencia más altas y fiables tienden a mostrarse en los estudios prospectivos⁽¹²⁸⁾, ya que a veces algunos medicamentos no aparecen en la historia clínica, figuran de manera incompleta o existe medicación no controlada. Por este motivo, un estudio retrospectivo como el nuestro, puede perder validez debido a sesgos a la hora de relacionar medicamentos como responsables de las manifestaciones clínicas del paciente. En un intento minimizar este sesgo, se revisó no sólo la historia de urgencias, sino también la receta electrónica y la historia médica informatizada de atención primaria.

Otro de los sesgos del estudio a valorar, es que la detección de determinados criterios se vio limitada como consecuencia del diseño y del desconocimiento de la situación real del paciente en circunstancias transitorias como estreñimiento, incontinencia, hipoglucemia, presencia de sonda vesical. Por otro lado, para algunos controles, no existían pacientes con determinados criterios STOPP, hecho que imposibilitó la realización de todas las tablas de contingencia para un estudio como el que nos ocupa.

Datos globales

Las RAM suponen la cuarta causa de muerte en el anciano tras la cardiopatía isquémica, el cáncer y el ictus ⁽¹⁴⁹⁾. Es una causa frecuente de dependencia, en su mayor parte reversible ⁽¹³⁷⁾, por lo que expertos geriatras propugnan que “cualquier síntoma en un paciente mayor debería ser considerado, hasta que se demuestre lo contrario, como un efecto secundario a un fármaco” ⁽¹¹²⁾⁽³⁾.

En nuestra población estudiada, la distribución por sexos, la edad media, **la tasa de polimedición (68'4%) y toma media de fármacos**, son similares a las halladas en trabajos anteriores españoles y europeos ⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽¹¹³⁾⁽¹³⁶⁾.

En nuestro estudio, se estimó que **la tasa de RAM en ancianos** diagnosticados en urgencias alcanzaba un **3'8%** (141 RAM de las 3778 consultas a urgencias). En otros estudios, esta tasa puede elevarse hasta un 30%^(157,146-149), aunque existe un amplio abanico en cuanto a prevalencia, tanto en el medio comunitario (2 al 30%, con riesgo de hospitalización 4 veces superior)⁽¹⁰⁸⁾ como en el medio hospitalario (1,5-35% de los pacientes mayores hospitalizados)⁽¹²³⁾.

La escasa cantidad de RAM detectadas en nuestra investigación (n=141), en comparación con otros estudios, se explica por el hecho de que nos ceñimos exclusivamente a la población geriátrica. Así en un estudio publicado por Abajo y cols (108) en el que se revisaron todas las reacciones adversas durante 4 meses en urgencias del Hospital La Paz (adultos y ancianos) se encontraron 438 casos, mientras que el estudio publicado por Medina y cols (126) llevado a cabo en un hospital de Granada reveló 354 casos de RAM en 3 meses.

Tomando como referencia la metodología llevada a cabo en el estudio de Corral y cols (127), cabe pensar que la implantación de un sistema codificado de registro de los episodios de urgencias, en el que quedaran reflejados como tal todos los casos considerados por el juicio clínico como RAM, sería una medida útil que permitiría evaluar de manera retrospectiva la frecuencia real de estos eventos.

Un metanálisis de 2002 (137) sobre las hospitalizaciones causadas por RAM, mostró que los ancianos tienen 4 veces más posibilidades de ser hospitalizados por este motivo que los jóvenes. Así mismo, concluyeron que los pacientes que sufren un efecto adverso, tienen 3 veces mas **posibilidades de ser ingresados** que los que no lo sufren, siendo una cifra similar a la hallada en nuestro estudio.

En cuanto a la responsabilidad de las reacciones adversas en el ingreso de los pacientes ancianos, nuestro estudio mostró que un **7'3% de los ingresos en esta población, se deben a este motivo**. Se estima que son responsables de hasta un 30% en dependencia la edad de los pacientes y de la bibliografía consultada⁽¹¹⁶⁾ (129-131). Así mismo, el según Pirmohamed⁽⁷³⁾ el 80 % de las consultas a urgencias debidas a RAM son ingresadas, cifra que supera la nuestra, donde el **55'3%** de las mismas precisaron hospitalización. Esta discordancia se debe presumiblemente, a la diferencia de tamaño muestral (1220 vs 141), la heterogeneidad en la definición de RAM, así como que incluye a toda la población adulta y no sólo a los ancianos.

En nuestra investigación, **la mitad de diagnósticos alertantes ocultaban una sospecha de reacción adversa** como posible agente causal. Esta cifra es superior a estudios previos analizados⁽¹²⁴⁾, donde la tasa no alcanzaba un 30%, diferencia comprensible dado que se tuvieron en cuenta distintos diagnósticos alertantes, a tenor de los distintos modos de codificación que permite cada sistema informático hospitalario.

Los **diagnósticos alertantes** más frecuentemente detectados como RAM en nuestro estudio, fueron los relacionados con **las hemorragias gastrointestinales y el empeoramiento de la función renal**, sin embargo otros estudios destacan los protagonizados por alteraciones endocrino-metabólicas⁽¹²⁴⁾, esto puede deberse a que las poblaciones no son comparables, dado que nuestra investigación se limita a los ancianos y la mayoría de investigaciones sobre RAM se ciñen a la población en general, con otro tipo de patología y tratamiento.

Factores de riesgo asociados a las reacciones adversas a medicamentos

En nuestro estudio, los principales factores de riesgo asociados de manera significativa al desarrollo de una RAM en el anciano, son similares a investigaciones previas, destacando la polifarmacia (factor que más se repite), la prescripción inadecuada, la comorbilidad, y la edad avanzada^(111, 116,123, 131,150-154). Además de estos factores, la insuficiencia renal y cardiaca, los antecedentes o predisposición a caídas, la ETEV, las arritmias, las alteraciones hidroelectrolíticas, el alto riesgo de sangrado y la demencia, se relacionan con el hecho de desarrollar una RAM, características en muchos casos especialmente asociadas a la edad.

Todas estas variables, previamente relacionadas en mayor o menor grado con las RAM, son destacables, aunque en los diferentes estudios (incluidos los realizados en el medio geriátrico) la demencia no es un factor de riesgo independiente, si favorece los factores de riesgo anteriormente descritos.

En cuanto a el número de diagnósticos en los informes de alta de urgencias, el hecho de que los pacientes con RAM presenten muchos más registrados (285 versus 180), nos da una idea de la mayor complejidad y vulnerabilidad de los pacientes pluripatológicos. A este respecto, numerosos estudios relacionan el grado de comorbilidad y la predisposición a reacciones adversas medicamentosas^(118,122).

Un reciente metanálisis, que analiza los 90 estudios de mayor calidad entre 9000 referentes a este tema⁽¹¹⁷⁾, demuestra que esta asociación es especialmente estrecha en los ancianos ya que poseen características inherentes a la edad (cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos) que inciden en el aumento de las RAMs.

Entre la población de más de 65 años no institucionalizada, **nuestro estudio mostró una prevalencia de polimedición de un 68'4%**, a pesar de que en estudios similares nacionales, esta prevalencia no alcanza el 50%⁽¹¹⁴⁾. Esta variabilidad se explica en dependencia de los grupos de edad estudiados, las diferentes procedencias de los pacientes a estudio (institucionalizados o no) y la discrepancia entre regiones y países. Un ejemplo de esto, es un estudio multicéntrico reciente español⁽⁸²⁾ (N=672), donde la toma media de fármacos fue 10, y la tasa de polimedición alcanzó el 93'4%.

En este sentido, creemos que no sólo se debería investigar sobre la tasa de polimedición como factor de riesgo para el desarrollo de RAMs, sino también, sobre la complejidad en las prescripciones, ya que entre las causas potenciales de polifarmacia, figura la prescripción de regímenes terapéuticos complicados. Sin embargo, por lo que conocemos, no existen formas o métodos validados de evaluación de la complejidad (o sencillez) del régimen terapéutico.

A pesar de esto, la tendencia de crecimiento de la polimedición es constante en todos los estudios; así por ejemplo, el porcentaje de polimedicados en países como Suecia se ha casi triplicado en tan solo 10 años, siendo la tasa anual de crecimiento en torno al 1%⁽¹¹⁵⁾.

Tal y como se demuestra en nuestro estudio, revisiones sistemáticas que categorizan las variables en factores inherentes al paciente, antecedentes patológicos y medicación, concluyen que: la edad está estrechamente asociada a las RAM siendo un factor de riesgo independiente⁽¹³⁰⁾⁽¹³⁸⁾, la polimedición⁽¹²⁹⁻¹³⁹⁾⁽¹³⁵⁾⁽¹³⁹⁾, la complejidad de los planes terapéuticos y las comorbilidades anteriormente expuestas⁽¹³²⁻²³⁴⁾.

Una constatación muy importante, es que a pesar de que gran parte de las RAM graves se producen en ancianos, son muy escasos los ensayos clínicos aleatorizados realizados en esta población. También tenemos que tener en cuenta que en general, los ensayos clínicos no se diseñan para detectar RAM inesperadas (esto se realiza en la fase de post comercialización mediante la farmacovigilancia), y que en fases iniciales se realizan mayoritariamente en adultos jóvenes. Esta tendencia no parece que se esté modificando en las últimas décadas. De hecho la proporción de ensayos clínicos aleatorizados realizados exclusivamente en población mayor de 65 años en el quinquenio 1976-1980 fue del 2,7%, proporción que sólo ha ascendido hasta el 4% en el quinquenio 1996-2000 y un 7% hasta el 2010⁽¹³⁹⁾

Los 4 **grupos farmacológicos** mayoritariamente relacionados con PPI en los pacientes con RAM de nuestro estudio, fueron los **anticoagulantes y antiagregantes que causaron el 37'6%** de todas las PPI detectadas, seguidas por los **antihipertensivos (26'3%)**, **los antidiabéticos orales e insulinas (6'5%)** y **los AINES (5'9%)**. Otros autores, han descrito grupos farmacológicos distintos responsables de los ingresos hospitalarios y de las RAM (93,155,129-135), los fármacos psicoactivos como benzodiazepinas de vida media larga, los ATC, los antihistamínicos de primera generación y los IBP han sido alguno de ellos. Esta diferencia, puede deberse a que en nuestro estudio muchos de pacientes presentaban insuficiencia cardíaca, arritmias o HTA, aumentando por tanto la utilización de diuréticos y antiagregantes.

Una revisión sistemática de 14 estudios prospectivos ⁽¹⁵⁵⁾ muestra que los fármacos responsables del 51% de las RAM que motivan hospitalización pertenecen básicamente a cuatro grupos farmacológicos: antiagregantes (16%), diuréticos (16%), AINE (11%) y anticoagulantes (8%). Los fármacos que suelen provocar las RAM más graves también pueden agruparse en cuatro categorías ⁽¹⁵⁵⁾ : los cardiovasculares (diuréticos y digoxina, principalmente), AINE, antiagregantes y anticoagulantes y fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos y anticomiciales).

Los grupos terapéuticos mas frecuentemente implicados en las RAM de nuestro estudio fueron los clasificados en **el grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos) y C (aparato cardiovascular)**, a diferencia de otros trabajos donde suelen predominar los del grupo A (aparato digestivo y metabolismo)⁽¹²⁴⁾. La causa de esta discrepancia, puede deberse a la no estratificación por edades, siendo mas prevalentes los diagnósticos relacionados con las insulinas y los antidiabéticos orales en pacientes más jóvenes que en ancianos, dado que la diabetes disminuye en gran medida la esperanza de vida y en nuestra muestra no representaba un número significativo.

La complicación más importante de la anticoagulación oral es la hemorragia y las alteraciones de la coagulación, siendo por tanto, el signo y síntoma más frecuente en nuestro estudio. Según distintas investigaciones⁽¹⁴⁶⁾, el riesgo de sangrado se incrementa con el INR (aumentando dramáticamente si es >4) y si se asocian más patologías como la hipertensión, la insuficiencia renal, la enfermedad cerebrovascular, la edad (mayor riesgo en pacientes mayores de 75 años) o la asociación de determinados medicamentos (AAS, AINES, ACOS).

El riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores (p.e. hemorragia intracraneal) es mayor en ancianos, cuando existe historia de ACV o hemorragia gastrointestinal, FA, anemia o insuficiencia renal. No obstante, cuando aparece hemorragia con un INR dentro del rango terapéutico se debe buscar otra causa subyacente.

La interacción entre los IECA o ARA II con los diuréticos ahorradores de potasio y al mismo tiempo con los complementos de potasio está bastante bien documentada⁽¹⁴⁵⁾ y muy demostrada. Su incidencia no está clara, pero si se presenta, puede ser grave y potencialmente mortal. Debido a que los IECA y los ARA II poseen efectos ahorradores de potasio no habría, por lo general, que administrar simultáneamente diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona, amiloride o triamtereno, ni complementos de potasio como el Boi-K. No obstante, si se cree que el uso de ambos fármacos es apropiado, habría que supervisar con mucho rigor las concentraciones plasmáticas de potasio para detectar rápidamente cualquier problema.

Tanto los anticoagulantes como los diuréticos, tienen una gran toxicidad innata en los pacientes geriátricos requiriendo estrecha monitorización para su uso seguro. En definitiva, las RAM constituyen una importante causa de ingreso, y son un punto clave en la utilización de recursos de los sistemas sanitarios⁽⁷⁵⁾. Es necesario, por tanto, minimizar la aparición de RAM y, especialmente, aquéllas que puedan estar relacionadas con PPI, evitables por tanto.

VII. CONCLUSIONES

1. La hipótesis planteada en esta tesis doctoral, que afirma que **los pacientes con criterios de prescripción potencialmente inapropiada STOPP/START, tienen más posibilidades de desarrollar una reacción adversa a medicamentos (RAM)**, ha sido aceptada, concluyendo a su vez que dichos pacientes presentan ocho veces más posibilidades de presentar una RAM que los que no la tienen.
2. Los grupos farmacológicos de los criterios STOPP más relacionados con la prescripción potencialmente inapropiada (PPI) son los anticoagulantes, los antiagregantes, los antihipertensivos, y los AINES.
3. La prevalencia de exposición a prescripciones potencialmente inapropiadas en ancianos, según los criterios STOPP, asciende a un 84'7% en nuestro medio.
4. Las secciones de los criterios STOPP más frecuentemente implicadas en la prescripción potencialmente inapropiada fueron las de la sección C (relacionadas con anticoagulantes y antiagregantes), la F (prescripciones asociadas con el sistema gastrointestinal), la sección H (referentes a patologías del sistema musculoesquelético) y las relacionadas con la toma de benzodiacepinas (sección K1 y D5).
5. Se han descrito los 12 criterios STOPP especialmente relevantes a la hora de desarrollar una RAM en los servicios de urgencias, demostrando que presentar alguna de estas prescripciones, aumenta la probabilidad de desarrollarlas.

6. En términos epidemiológicos, la población geriátrica que acude a los servicios de urgencias, presenta una edad media de 78 años, más de la mitad supera los 85, está polimedicada, es pluripatológica y el sexo femenino es el predominante. En cuanto a sus características médicas, destacan los antecedentes de insuficiencia renal y cardiaca, predisposición a caídas, presencia de prescripciones potencialmente inapropiadas, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, arritmias y presentar alto riesgo de sangrado.
7. La prevalencia de diagnósticos alertantes en los informes de alta de urgencias es de un 4'13%. Aproximadamente la mitad de éstos enmascaran una reacción adversa como agente causal, destacando los relacionados con las hemorragias gastrointestinales y el empeoramiento o desarrollo de insuficiencia renal.
8. La prevalencia en urgencias de reacciones adversas a medicamentos en ancianos es de un 3'8%, de las que sólo aproximadamente un tercio, son identificadas y registradas en los informes de alta. Este hecho hace que el infradiagnóstico y la infranotificación constituyan un gran problema de salud pública, ya que se infravalora la incidencia real de las RAM, dificultando por tanto medidas para su control.
9. Los fármacos más comúnmente relacionados con el desarrollo de RAMs en urgencias, según la clasificación ATC, pertenecen al grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos), en especial el acenocumarol y el AAS. Destacaron a su vez, los incluidos en el grupo C (aparato cardiovascular) tales como la espirinolactona.
10. Los signos y síntomas que más frecuentemente refieren los pacientes con reacciones adversas en urgencias, son el sangrado, las alteraciones de la coagulación, las diarreas o vómitos y las referidas a las alteraciones del potasio.

11. Un 7'3% de los ingresos protagonizados por pacientes ancianos, son debidos a RAM como agente causal o facilitador de la hospitalización. Así mismo, estos pacientes tienen 2'25 veces más posibilidades de ingresar, con respecto a los pacientes sin RAM.
12. Los antecedentes personales relacionados con el desarrollo de RAM son: ser un gran anciano (>85 años), tener insuficiencia renal, predisposición a caídas, insuficiencia cardiaca, gota, ETEV, demencia, hiperpotasemia, hiponatremia, arritmia, alto riesgo de sangrado, estar polimedicado y presentar prescripciones potencialmente inadecuadas incluidas en los criterios STOPP.

VIII. ANEXOS

Tabla III Criterios Beers independientes del diagnóstico

CRITERIOS DE BEERS INDEPENDIENTES DEL DIAGNÓSTICO	
ID 1	Propoxifeno y asociaciones
ID 2	Indometacina
ID 3	Pentazocina
ID 4	Trimetobenzamida
ID 5	Relajantes musculares y antiespasmódicos: metocarbamol, carisoprodol, oxibutinina (no liberación prolongada), cloroxazona, metaxalona y cyclobenzaprina.
ID 6	Flurazepam
ID 7	Amitriptilina, clordiazepóxido-amitriptilina y perfenazina-amitriptilina
ID 8	Doxepina
ID 9	Meprobamato
ID 10	Benzodiazepinas de acción corta: dosis superiores de lorazepam 3 mg, oxazepam 60 mg, alprazolam 2 mg, temazepam 15 mg y triazolam 0,25 mg
ID 11	Benzodiazepinas de acción larga: clordiazepóxido, clordiazepóxido-amitriptilina, clidinium-amitriptilina, diazepam, quazepam, halazepam y clorazepato
ID 12	Disopiramida
ID 13	Digoxina (no exceder 0,125 mg/día excepto en el tratamiento de arritmias auriculares)
ID 14	Dipiridamol de acción rápida
ID 15	Metildopa y metildopa-hidroclorotiazida
ID 16	Reserpina a dosis mayores a 0,25 mg
ID 17	Clorpropamida
ID 18	Antiespasmódicos gastrointestinales: dicyclomina, hiosciamina, propantelina, alcaloides de belladona y clindinium-clordiazepóxido
ID 19	Anticolinérgicos y antihistamínicos: clorfeniramina, difenhidramina, hidroxizina, ciproheptadina, prometazina, tripeleannamina y dexclorfeniramina
ID 20	Difenhidramina
ID 21	Mesilatos de ergotamina y cländelato
ID 22	Hierro sulfato a dosis superiores 325 mg/día
ID 23	Todos los barbitúricos (excepto fenobarbital), excepto en el tratamiento de epilepsia
ID 24	Meperidina (petidina oral)
ID 25	Ticlopidina
ID 26	Ketorolaco
ID 27	Anfetaminas y agentes anorexígenos
ID 28	Uso a largo plazo de AINEs no-cox a dosis plenas, o de vida media larga: naproxeno, oxaprozina y piroxicam
ID 29	Fluoxetina diaria
ID 30	Uso a largo plazo de laxantes estimulantes: bisacodilo, cáscara sagrada y Neoloid excepto en presencia de analgésicos opiáceos
ID 31	Amiodarona
ID 32	Orfenadrina
ID 33	Guanetidina
ID 34	Guanadrel
ID 35	Cyclandelato
ID 36	Isoxsurpina
ID 37	Nitrofurantoína
ID 38	Doxazosina
ID 39	Metiltestosterona
ID 40	Tioridazina
ID 41	Mesoridazina
ID 42	Nifedipino de acción corta
ID 43	Clonidina
ID 44	Aceite mineral
ID 45	Cimetidina
ID 46	Ácido etacrínico
ID 47	Extracto tiroideo
ID 48	Anfetaminas (excluyendo metilfenidato hidrocloruro y anorexígenos)
ID 49	Estrógenos orales en monoterapia (por ejemplo sin progestágenos cíclicos)

Tabla IV Criterios Beers Dependientes del diagnóstico

CRITERIOS DE BEERS <i>DEPENDIENTES DEL DIAGNÓSTICO</i>	
CD A: Fallo cardiaco	Disopiramida y fármacos con alto contenido en sodio (ejemplo sodio y sales de sodio: alginato, bicarbonato, bifosfato, citrato, fosfato, salicilato y sulfato)
CD B: Hipertensión	Fenilpropanolamina hidrocloruro, pseudoefedrina, adelgazantes y anfetaminas
CD C: Úlceras gástricas o duodenales	AINEs y ácido acetil salicílico (AAS) (dosis mayores > 325 mg, coxibs excluidos)
CD D: Epilepsia o ausencias	Clozapina, clorpromazina, tioridazina y tiotixeno
CD E: Trastornos de la coagulación o en tratamiento con anticoagulantes	AAS, AINEs, dipiridamol, ticlopidina y clopidogrel
CD F: Obstrucción vejiga	Anticolinérgicos y antihistamínicos, antiespasmódicos gastrointestinales, relajantes musculares, oxibutinina, flavoxato, anticolinérgicos, antidepresivos, descongestionantes y tolterodina
CD G: Incontinencia de estrés	α-bloqueantes, anticolinérgicos, ATC (imipramina hidrocloruro, doxepina hidrocloruro y amitriptilina hidrocloruro) y benzodiazepinas de acción larga
CD H: Arritmias	ATC (imipramina hidrocloruro, doxepina hidrocloruro y amitriptilina hidrocloruro)
CD I: Insomnio	Laxantes, teofilina, metilfenidato, Inhibidores de la monoaminoxidasa y anfetaminas
CD J: Enfermedad de Parkinson	Metoclopramida, antipsicóticos convencionales y tacrina
CD K: Fallo cognitivo	Barbitúricos, anticolinérgicos, antiespasmódicos, relajantes musculares, estimulantes SNC: dextroanfetamina, metilfenidato, metanfetamina y pemolina
CD L: Depresión	Benzodiazepinas de acción larga. Agentes simpaticolíticos: metildopa, reserpina y guanetidina
CD M: Anorexia y malnutrición	Estimulantes SNC: dextroanfetamina, metilfenidato, metanfetamina y pemolina.
CD N: Caídas, síncope	Benzodiazepinas de acción corta-intermedia y ATC (imipramina hidrocloruro, doxepina hidrocloruro y amitriptilina hidrocloruro)
CD O: Síndrome de hipersecreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina
CD P: Trastornos epilépticos	Bupropion
CD Q: Obesidad	Olanzapina
CD R: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Benzodiazepinas de acción larga: clordiazepóxido, clordiazepóxido-amitriptilina, clidinium-clordiazepóxido, diazepam, quazepam, halazepam y clorazepam, β-bloqueantes: propranolol
CD S: Estreñimiento	Bloqueantes de canales de calcio, anticolinérgicos ATC (imipramina hidrocloruro, doxepina hidrocloruro y amitriptilina hidrocloruro)

Tabla VI Criterios STOPP*Sección A. Indicación de la medicación*

1. Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica
2. Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento esté bien definida
3. Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase, como dos AINE, ISRS, diuréticos de asa, IECA, anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de fármacos antes de considerar un nuevo fármaco)

Sección B. Sistema cardiovascular

1. Digoxina para la insuficiencia cardiaca con función sistólica ventricular conservada (no hay evidencia clara de su beneficio)
2. Verapamilo o diltiazem en la insuficiencia cardiaca grado III o IV de la NYHA (pueden empeorar la insuficiencia cardiaca)
3. Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem (riesgo de bloqueo cardíaco)
4. Betabloqueantes con bradicardia (< 50 lpm), bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado (riesgo de bloqueo cardíaco completo o asistolia)
5. Amiodarona como tratamiento antiarrítmico de primera elección en las taquiarritmias supraventriculares (mayor riesgo de efectos secundarios que betabloqueantes, digoxina, verapamilo o diltiazem)
6. Diuréticos de asa como tratamiento de primera línea de la hipertensión (existen alternativas más seguras y efectivas)
7. Diuréticos de asa para los edemas maleolares sin evidencia clínica, bioquímica o radiológica de insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico o insuficiencia renal (la elevación de los miembros inferiores o las medias de compresión son generalmente más apropiadas)
8. Diuréticos tiazídicos cuando existe hipopotasemia (potasio sérico < 3,0 mmol/l), hiponatremia (sodio sérico < 130 mmol/l) o hipercalcemia (calcio sérico corregido > 2,65 mmol/l) significativas o con antecedentes de gota (las tiazidas pueden producir hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia y gota)
9. Diuréticos de asa para el tratamiento de la hipertensión cuando existe incontinencia urinaria (pueden empeorar la incontinencia)
10. Antihipertensivos de acción central (p. ej., metildopa, clonidina, moxonidina, rilmenidina, guanfacina), salvo que exista intolerancia clara o falta de eficacia de otras clases de antihipertensivos (los antihipertensivos de acción central son generalmente peor tolerados por los mayores que los jóvenes)
11. IECA o ARA-II en pacientes con hiperpotasemia

12. Antagonistas de la aldosterona (p. ej., espironolactona, eplerenona) junto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej., IECA, ARA-II, amilorida, triamtereno) sin monitorizar el potasio (riesgo de hiperpotasemia grave > 6,0 mmol/l; el potasio sérico debería monitorizarse periódicamente, al menos cada 6 meses)
13. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) en insuficiencia cardiaca grave con hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o asociados al tratamiento de la angina de pecho con nitratos (riesgo de colapso cardiovascular)

Sección C. Antiagregantes/anticoagulantes

1. AAS en tratamiento crónico a dosis superiores a 160 mg al día (aumento del riesgo de sangrado sin evidencia de mayor eficacia)
2. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin uso concomitante de IBP (riesgo de recurrencia de la úlcera péptica)
3. AAS, clopidogrel, dipiridamol, antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de un riesgo significativo de sangrado (p. ej., hipertensión grave no controlada, diátesis hemorrágicas, sangrado reciente espontáneo significativo) (alto riesgo de sangrado)
4. AAS más clopidogrel para la prevención secundaria del ictus, salvo que el paciente tenga un stent coronario implantado en los 12 meses previos, un síndrome coronario agudo o una estenosis carotídea grave y sintomática (no hay evidencia de beneficios respecto al clopidogrel en monoterapia)
5. AAS combinada con un antagonista de la vitamina K, un inhibidor directo de la trombina o un inhibidor del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular crónica (el AAS no aporta beneficios)
6. Antiagregante con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica estables (el tratamiento combinado no aporta beneficios)
7. Ticlopidina en cualquier circunstancia (clopidogrel y prasugrel tienen eficacia similar, mayor evidencia y menores efectos adversos)
8. Antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa para un primer episodio de trombosis venosa profunda sin que persistan los factores desencadenantes (p. ej., trombofilia) durante > 6 meses (no se han demostrado beneficios)
9. Antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa para un primer episodio de tromboembolismo pulmonar sin que persistan los factores desencadenantes (p. ej., trombofilia) durante un periodo > 12 meses (no se han demostrado beneficios)
10. AINE en combinación con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa (riesgo de hemorragia digestiva grave)
11. AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)

Sección D. Sistema nervioso central y psicótropos

1. Antidepresivos tricíclicos (ATC) en presencia de demencia, glaucoma de ángulo estrecho, trastornos en la conducción cardiaca, prostatismo o antecedentes de retención urinaria (riesgo de empeoramiento de estas enfermedades)
2. Introducción de ATC como tratamiento antidepresivo de primera línea (mayor riesgo de efectos secundarios con ATC que con ISRS o ISRN)
3. Neurolépticos con efectos antimuscarínicos moderados-graves (clorpromazina, clozapina, flupentixol, flufenazina, pipotiazina, promazina, zuclopentixol) con antecedentes de prostatismo o retención urinaria (alto riesgo de retención urinaria)
4. ISRS con hiponatremia significativa concurrente o reciente (sodio sérico < 130 mmol/l) (riesgo de precipitar o exacerbar una hiponatremia)
5. Benzodiazepinas durante ≥ 4 semanas (no hay indicación para tratamientos más prolongados; riesgo de sedación prolongada, confusión, pérdida de equilibrio, caídas, accidentes de tráfico; todas las benzodiazepinas deberían suspenderse de forma gradual si el tratamiento ha superado las 4 semanas, ya que al suspenderse de forma brusca existe riesgo de síndrome de abstinencia)
6. Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o enfermedad demencia por cuerpos de Lewy (riesgo de efectos extrapiramidales graves)
7. Anticolinérgicos/antimuscarínicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica)
8. Anticolinérgicos/antimuscarínicos en pacientes con delirium o demencia (riesgo de empeoramiento de la cognición)
9. Neurolépticos en pacientes con síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, salvo que estos sean graves y no respondan a otros tratamientos no farmacológicos (aumento del riesgo de ictus)
10. Neurolépticos como hipnóticos, salvo que el trastorno del sueño se deba a psicosis o demencia (riesgo de confusión, hipotensión, efectos secundarios extrapiramidales, caídas)
11. Inhibidores de la acetilcolinesterasa con antecedentes de bradicardia persistente (< 60 lpm), bloqueo cardíaco o síncope recurrentes de etiología no explicada o tratamiento simultáneo con fármacos que bajan la frecuencia cardíaca como betabloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (riesgo de trastornos de la conducción cardíaca, síncope o lesiones)
12. Fenotiazinas como tratamiento de primera línea, ya que existen alternativas más seguras y eficaces (las fenotiazinas son sedantes y producen toxicidad antimuscarínica relevante en los mayores, con la excepción de la proclorperazina para el tratamiento de náuseas/vómitos/vértigo, clorpromazina para el hipo persistente y levomepromazina como antiemético en cuidados paliativos)
13. Levodopa o agonistas dopamínergicos para el temblor esencial (no hay evidencia de eficacia)
14. Antihistamínicos de primera generación (existen muchos antihistamínicos más seguros y menos tóxicos)

Sección E. Sistema renal. Los siguientes medicamentos son potencialmente inapropiados en personas mayores con enfermedad renal aguda o crónica por debajo de determinados umbrales de TFGe (consultar fichas técnicas de los medicamentos y vademeca locales)

1. Digoxina en tratamiento crónico a dosis superiores a 125 µg/día con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² (riesgo de intoxicación digitalica si no se monitorizan los niveles plasmáticos)
2. Inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán) con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² (riesgo de sangrado)
3. Inhibidores del factor Xa (p. ej., rivaroxabán) con TFGe < 15 ml/min/1,73 m² (riesgo de sangrado)
4. AINE con TFGe < 50 ml/min/1,73 m² (riesgo de deterioro de la función renal)
5. Colchicina con TFGe < 10 ml/min/1,73 m² (riesgo de toxicidad por colchicina)
6. Metformina con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² (riesgo de acidosis láctica)

Sección F. Sistema gastrointestinal

1. Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo (riesgo de empeoramiento de los síntomas parkinsonianos)
2. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica no complicada o la esofagitis péptica erosiva a dosis terapéuticas plenas durante > 8 semanas (está indicada la disminución previa de la dosis o la retirada)
3. Medicamentos que suelen causar estreñimiento (p. ej., fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos, hierro oral, opiodes, verapamilo, antiácidos con aluminio) en pacientes con estreñimiento crónico cuando existan alternativas que no estriñen (riesgo de exacerbar el estreñimiento)
4. Hierro oral a dosis elementales superiores a 200 mg/día (p. ej., hierro fumarato > 600 mg/día, hierro sulfato > 600 mg/día, hierro gluconato 1.800 mg/día; no hay evidencia de mayor absorción por encima de estas dosis)

Sección G. Sistema respiratorio

1. Teofilina como monoterapia para la EPOC (existen alternativas más seguras y efectivas; riesgo de efectos adversos por el estrecho margen terapéutico)
2. Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC moderada-grave (exposición innecesaria a los efectos secundarios a largo plazo de los corticosteroides sistémicos; existen alternativas inhaladas más efectivas)
3. Broncodilatadores antimuscarínicos (p. ej., ipratropio, tiotropio) con antecedentes de glaucoma de ángulo estrecho (pueden exacerbar el glaucoma) u obstrucción del tracto urinario inferior (pueden causar retención urinaria)

4. Betabloqueantes no cardioselectivos (orales o topicos para el glaucoma) con antecedentes de asma que precisa tratamiento (aumenta el riesgo de broncoespasmo)
5. Benzodiazepinas con insuficiencia respiratoria aguda o crónica (p.ej. $pO_2 < 8,0 \text{ kPa} \pm pCO_2 > 6,5 \text{ kPa}$; riesgo de exacerbación de la insuficiencia respiratoria)

Sección H. Sistema musculoesquelético

1. AINE (exceptuando los inhibidores selectivos de la COX-2) con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de un IBP o un antagonista H2 (riesgo de reaparición de enfermedad ulcerosa)
2. AINE con hipertensión grave (riesgo de exacerbación de la hipertensión) o con insuficiencia cardiaca grave (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardiaca)
3. AINE a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento sintomático de la artrosis cuando no se ha probado el paracetamol (los analgésicos simples son preferibles y normalmente igual de efectivos para el tratamiento del dolor)
4. Corticosteroides a largo plazo (> 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides)
5. Corticosteroides (salvo inyecciones intraarticulares periódicas para el dolor monoarticular) para la artrosis (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides)
6. AINE o colchicina a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para los inhibidores de la xantina-oxidasa (p.ej., allopurinol, febuxostat) (los inhibidores de la xantina-oxidasa son los fármacos profilácticos de primera elección en la gota)
7. Inhibidores selectivos de la COX-2 con enfermedad cardiovascular (aumento del riesgo de infarto de miocardio e ictus)
8. AINE con corticosteroides sin IBP a dosis profiláctica (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)
9. Bifosfonatos orales en pacientes con enfermedades digestivas altas presentes o previas (p.ej., disfagia, esofagitis, gastritis, duodenitis, enfermedad ulcerosa péptica, o hemorragia digestiva alta) (riesgo de reaparición/exacerbación de esofagitis, úlcera esofágica o estenosis esofágica)

Sección I. Sistema urogenital

1. Fármacos antimuscarínicos con demencia o deterioro cognitivo crónico (aumenta el riesgo de confusión, agitación) o glaucoma de ángulo estrecho (riesgo de exacerbación del glaucoma) o prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria)
2. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos selectivos en pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope miccional (riesgo de recurrencia del síncope)

Sección J. Sistema endocrino

1. Sulfonilureas de larga duración de acción (p. ej., glibenclamida, clorpropamida, glimepirida) con diabetes mellitus tipo 2 (riesgo de hipoglucemia prolongada)
2. Tiazolidindionas (p. ej., rosiglitazona, pioglitazona) en pacientes con insuficiencia cardiaca (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardiaca)
3. Betabloqueantes en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia (riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia)
4. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso (aumento del riesgo de recurrencia)
5. Estrógenos orales sin progestágenos en mujeres con útero intacto (riesgo de cáncer de endometrio)
6. Andrógenos (hormonas sexuales masculinas) en ausencia de hipogonadismo primario o secundario (riesgo de toxicidad por andrógenos; no han demostrado beneficios fuera de la indicación de hipogonadismo)

Sección K. Fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores

1. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio)
2. Neurolépticos (pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo)
3. Vasodilatadores (p. ej., bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, calcioantagonistas, nitratos de acción prolongada, IECA, ARA-II) con hipotensión postural persistente (descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica; riesgo de síncope, caídas)
4. Hipnóticos-Z (p. ej., zopiclona, zolpidem, zaleplón) (pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia)

Sección L. Analgésicos

1. Uso de opiodes potentes orales o transdérmicos (morfina, oxicodona, fentanilo, buprenorfina, diamorfina, metadona, tramadol, petidina, pentazocina) como tratamiento de primera línea para el dolor leve (inobservancia de la escala analgésica de la OMS)
2. Uso de opiodes pautados (no a demanda) sin asociar laxantes (riesgo de estreñimiento grave)
3. Opiodes de acción prolongada sin opiodes de acción rápida para el dolor irruptivo (riesgo de persistencia del dolor grave)

Sección N. Carga antimuscarínica/anticolinérgica

1. Uso concomitante de 2 o más fármacos con propiedades antimuscarínicas/ anticolinérgicas (p.ej., antiespasmódicos vesicales, antiespasmódicos intestinales, ATC, antihistamínicos de primera generación) (riesgo de toxicidad antimuscarínica/anticolinérgica)

Tabla VII Criterios START

Sección A. Sistema cardiovascular

1. Antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de fibrilación auricular crónica
2. AAS (75-160 mg/día) en presencia de fibrilación auricular crónica cuando los antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa están contraindicados
3. Antiagregantes (AAS, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica
4. Antihipertensivos cuando la presión arterial sistólica sea habitualmente > 160 mmHg y/o la presión arterial diastólica sea habitualmente > 90 mmHg (> 140 mmHg y > 90 mmHg, respectivamente, si el paciente es diabético)
5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica, salvo que el paciente esté en situación de final de vida o su edad sea > 85 años
6. IECA en la insuficiencia cardiaca sistólica y/o cardiopatía isquémica bien documentada
7. Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica
8. Betabloqueantes apropiados (bisoprolol, nebivolol, metoprolol o carvedilol) en la insuficiencia cardiaca sistólica estable

Sección B. Sistema respiratorio

1. Agonista beta-2 o antimuscarínico (p. ej., ipratropio, tiotropio) inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
2. Corticosteroide inhalado pautado en el asma o la EPOC moderada a grave, cuando FEV1 < 50% del valor predicho y existen frecuentes exacerbaciones que requieren corticosteroideos orales
3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la hipoxemia crónica ($pO_2 < 8,0$ kPa, 60 mmHg o $SatO_2 < 89\%$)

Sección C. Sistema nervioso central y ojos

1. Levodopa o un agonista dopamínérgico en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional y discapacidad secundarias
2. Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes
3. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada o la demencia por cuerpos de Lewy (rivastigmina)
4. Prostaglandinas, prostamida o betabloqueantes tópicos para el glaucoma primario de ángulo abierto
5. ISRS (ISRN o pregabalina si los ISRS está contraindicados) para la ansiedad grave persistente que interfiere con la independencia funcional
6. Agonistas dopamínérgicos (ropinirol, pramipexol o rotigotina) para el síndrome de piernas inquietas una vez se han descartado como causas la deficiencia de hierro y la enfermedad renal grave

Sección D. Sistema gastrointestinal

1. IBP en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación
2. Suplementos de fibra (p. ej., salvado, ispaghula, metilcelulosa, sterculia) en la diverticulosis con antecedentes de estreñimiento

Sección E. Sistema musculoesquelético

1. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide activa incapacitante
2. Bifosfonatos y vitamina D y calcio en pacientes que reciben corticosteroides orales a largo plazo
3. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos)
4. Antirresortivos o anabolizantes óseos (p. ej., bifosfonatos, ranelato de estroncio, teriparatida, denosumab) en pacientes con osteoporosis conocida cuando no existan contraindicaciones farmacológicas o clínicas pasa su uso (densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos) y/o antecedentes de fracturas por fragilidad
5. Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia (densidad mineral ósea con T < -1,0 pero no < -2,5 en múltiples puntos)

Sección F. Sistema endocrino

1. IECA (ARA-II si no se toleran los IECA) en la diabetes con evidencia de enfermedad renal (proteinuria en una tira reactiva o microalbuminuria (> 30 mg/24 h) con o sin datos bioquímicos de enfermedad renal

Sección G. Sistema genitourinario

1. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía
2. Inhibidores de la 5-alfa reductasa para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía
3. Estrógenos tópicos vaginales o pesario con estrógenos para la vaginitis atrófica sintomática

Sección H. Analgésicos

1. Opioides potentes en el dolor moderado o severo cuando el paracetamol, los AINE o los opioides de baja potencia no son apropiados para la gravedad del dolor o se han demostrado ineficaces
2. Laxantes en pacientes que reciben opioides de forma regular

Sección I. Vacunas

1. Vacuna trivalente anual contra la gripe estacional
2. Vacuna antineumocócica cada 5 años

IX BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán A, Ayala A. Un perfil de las personas mayores en España, 2012. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Portal Mayores no 131. Disponible en: <http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/pm-indicadoresbasicos12.pdf>. Fecha de acceso: 01-10-2015.
2. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46: 72-83.
3. Bravo P, Montañés B, Martínez M. Calidad farmacoterapéutica en el paciente geriátrico. Incorporación del farmacéutico al equipo interdisciplinar y Características del paciente anciano: Cambios fisiológicos y farmacodinámicos, poliparmacion y el uso seguro de los medicamenteos. Cuidados farmacéuticos en personas en situación de dependencia. Barcelona: Glosa:2009;p89-103 y 117-32
4. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Annals of Internal Medicine.* 2007;147 (11).
5. Muñoz Garcia, M. (2013). Criterios Stopp start versus criterios de Beers: Aplicacion en diferentes unidades de hospitalizacion. Tesis Universisdad complutense de Madrid.
6. Wenger NS, Shekelle PG. ACOVE investigators. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 642-6.
7. Herrera J, Montero JC. Conceptos en atención farmacéutica geriátrica. Farmacovigilancia, uso seguro de los medicamentos en geriatría. *Atención farmacéutica en geriatría.* 2005; Ed: Servier. Madrid, 1-16, 71-84.
8. Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med.* 2001;135: 703-10.
9. Pardo, C. Fármacos no recomendados en geriatría. En: Formación continuada para farmacéuticos de hospital IV. Ed: Fundación promedic. 2007; 113-37.
10. Wenger NS, Solomon DH, Roth CP, MacLean CH, Saliba D, Kamberg CJ, Rubenstein LZ, Young RT, Sloss EM, Louie R, Adams J, Chang JT, Venus PJ, Schnelle JF, Shekelle PG. The quality of medical care provided to vulnerable community-dwelling older patients. 2003;Ann Inter Med 139: 740-7.

11. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, Kamberg CJ, MacLean CH, Young RT, Adams J, Reuben DB, Avorn J, Wenger NS. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Inter Med.* 2004; 140(9): 714-20.
12. Oscanoa TJ, Castañeda B. Evaluación de calidad de la prescripción farmacológica en adultos mayores vulnerables en el Hospital Nacional Guillermo Almenara, Lima-Perú. *Revista Horizonte Médico.* 2010; 10(1): 28-36.
13. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trepanier S. (1998). Screening for geriatric problems in the emergency department:reliability and validity. Identification of Seniors at Risk (ISAR) Steering Committee. *Academy Emerg Med.* 5, 883-93.
14. Edmans J, Bradshaw I, Gladman J, Frankling M, Berdunov V, Elliott R. The identification of Seniors at Risk (ISAR) score to predict clinical outcomes and health service cost in older people discharged from UK acute medical units. *Age Ageing.* 2013; (42), 747-53.
15. Fernandez Alonso C, Gonzalez Armengol JJ, Perdigones J, Fuentes Ferrer ME, Gonzalez Del Castillo J, Martin Sanchez FJ. La utilidad de la escala de Identificación de Seniors at Risk (ISAR) para predecir los eventos adversos a corto plazo en los pacientes ancianos dados de alta desde una unidad de corta estancia. *Emergencias.* 2015; (27), 181-184.
16. Delgado Silveria E, Montero Errasquín B, Muñoz García M. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores:Una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Revista Española de Geriatría y Gerontología.* 2015;50(2):89-96.
17. Page R, Linnebur S, Bryant L, Ruscin J. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient:Defining the problem, evaluation tools and possible solutions. *Clin Interny Aging.* 2010; 5, 75-87.
18. Field T, Gilman B, Subramanian S, Fuller J, Bates D, Gurwitz J. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Medical Care.* 2005; 43, 1171-1176.
19. Beers M, Ouslander J, Rollingher I, Reuben D, Brooks J, Beck J. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archives of Internal Medicine.* 1991;151, 1825-32.
20. O'Connor M, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing criteria detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012; 29, 437-52.
21. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients:is there a problem and can we improve it? *Internal Medicine Journal.* 2010; 40, 7-18.

22. Hanlon J, Schemader K, Samsa G, Weinberger M, Uttech K, Lewis I. A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992;45, 1045-51.
23. Dimitrow M, Araksinen M, Kivela S, Lyles A, Leikola S. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59, 1521-30.
24. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson P, Carpenter I. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293, 1348-58.
25. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons potentially inappropriate Prescriptions): Application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers Criteria. *Age Ageing*. 2008;37, 673-9.
26. Aparasu R, Mort J. Inappropriate prescribing for the elderly :beers criteria based review. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010; 34, 338-346.
27. American GS. Updated Beers criteria for potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010; 1-12.
28. Rothberg M, Pekow P, Liu F, Korc-Grodzicki B, Brennan M, Bellantonio S. Potentially inappropriate use in hospitalized elders. *Journal of Hospital Medicine*. 2008;3, 91-102.
29. Pitkala K, Strandberg T, Tilvis R. Inappropriate drug prescribing in home dwelling, elderly patients: a population based survey. *Archives of internal medicine*. 2002; 162, 1707-12.
30. Garolera D, Bendahan G, Gras R, Benaque A, San Jose A, Vilardell M. Psychoactive drug use in nursing homes. *Medicina Clinica*. 2001;117, 615-6.
31. Sicras Mainar A, Pelaez del Loño J, Castellá Rosales A, Rodriguez Darriba, R. Consumo de psicofarmacos inapropiados en residencias geriatricas: Estudio comparativo entre los años 2001 y 2006. *Farmacia Hospitalaria*. 2008; 32, 96-101.
32. Conejos M, Sánchez M, Delgado E, Sevilla I, Gonzalez Blazquez S, Montero B. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. *European Geriatric Medicine*. 2010; 1, 9-14.
33. Naugler C, Brymer C, Stolee P, Arcese Z. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 7, 103-107.

34. McLeod P, Huang A, Tamblyn R, Gayton D. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people; a national consensus panel. Canadian Medical Association Journal.2007; 156, 385-91.
35. Barry M, O'Keefe M, O'Connor M, O'Mahony M. Inappropriate prescribing in the elderly:a comparrison if the Beers Criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. Journal of clinical Pharmacy an Therapeutics.2006;31, 617-626.
36. Fouquet A, Zegbeh H, Krolak-Salmon P, Mouchoux C. Detection of potentially inappropriate medication in a geriatric teaching hospital: A comparison study of the Beers criteria an de improved prescribing in the elderly tool. European Geriatric medicine.2010;3, 326-329
37. Castillo-Paramo A, Pardo-Lopo R, Gómez-Serranillos I, Verdejo A, Figueiras A, Clavería A. Assessment of the appropriateness of STOPP/START criteria in primary health care in Spain by the RAND method. SEMERGEN.2013; 39, 413-420.
38. Hill Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: A systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in ilder adults, and evidence of clinical, humanistic an economic impact. J Clin Pharm Ther.2013; 38, 360-72.
39. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Arch Intern Med.2001;171, 1013-9.
40. Tosanto M, Landi F, Martone A, Corsonello A, Volpato S. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. Age Aging.2014 ; 43, 767-73.
41. Mimica Matanovic S, Vlahovic Palcevski V. Potentially inappropriate medication in the elderly: A comprehensive protocol.. Eur J Clin Pharmacol.2012; 68, 1123-38.
42. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. Br J Clin Pharmacol.2014;77, 201-210.
43. Dalleur O, Spienewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. Drugs Aging.2012; 29, 829-37.

44. Blanco-Reina E, Ariza Zafra G, Ocaña Riola R, León Ortiz M. American Geriatrics Society Beers criteria:Enhaced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults?A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *Journal of American Geriatrics Society*.2014; 62, 1217-23.
45. Lang P, Vogt Ferrier N, Hasso Y, Le Saint L, Drame M, Zekry D. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate presribig in the hospital:Interventional studi in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *Journal of the American Medical directors Association*.2012; 13, 406-413.
46. Holt S, Schimiedl S, Thurmann P. Potentially inappropriate medications in the elderly:the PRISCUS List. *Deutsches Ärzteblatt International*.2010; 107 (31-32), 543-51.
47. Harald D, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B. Adverse Drug Events in Older Patients Admitted as an Emergency. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013; (110(13), 213-9.
48. Laredo L, Vargas E, Moreno A. Utilización de Fármacos en geriatría Farmacología Básica y Clínica (17 ed.)2005. Médica Panamericana
49. Page R, Ruscin J. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother*.2005; 4, 297-305.
50. Lapane K, Hughes C, Daiello L, Cameron K, Feinberg J. Effect of a pharmacist- led multicomponenet intervention focusin on the medication monitoring phase to prevent potential adverse durg events in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*.2011; 1238-45.
51. Carbonin P, Pahor M, Bernabei M, Sgadari A. Is age an independent risk factor pf adverse drug reaction in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc*.1991; 39, 1039-9.
52. Valderrama E, Rodriguez F, Palacios A. Uso racional de medicamentos en los ancianos:resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Pública*.1998; 72, 209-19.
53. Blanco-Reina E, Ariza Zafra G, Ocaña Riola R, León Ortiz M. American Geriatrics Society Beers criteria:Enhaced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults?A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *Journal of American Geriatrics Society*.2014; 62, 1217-23.

54. Gurwitz J, Rochon P. Improving the quality of medication use in elderly patients:a not so simple prescription. *Arch Inter Med*.2002; 162, 1670-2.
55. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. Madrid:2008;Elsevier-Masson.
56. Farré R, Aquerreta I, Calleja M, Pardo C, Castillo I, Cabañas M. Farmacia clínica en geriatría. En R. Farré, Máster de farmacia clínica y asistencial en el entorno de pharmaceutical care.2006;Vol. VII, págs. 87-111. Valencia: alfa delta.
57. Butler J, Begg E. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet*.2008; 47 (5), 297-321.
58. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. (2007). Tratado de Geriatría para residentes. madird: International Marketing Commmmunication.
59. Beobide I, Martinez G, Peris J. Geriatría: Curso de Formacion continuada en farmacoterapia de la SEFH. 2007 Madrid: Arán Ediciones.
60. Aranaz J, Aibar C, Vitaller J, Mira J, Orozco D, Terol E. Estudio APEAS.Estudio sobre la seguridad de los paciente en atención primaria de salud. Ministerio de Sanidad y consumo.2008.
61. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Dean B, Tulkens P, Wilmette L. Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients:qualitative study. *BMJ*.2005; 331 (7522), 935-940.
62. Gomez M, Baides C, Martinez J, Fernandez T. Factores que influyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en atención primaria. *Atencion Primaria*.2002 ; 30, 297-303.
63. Pérez C. PRM como motivo de ingreso hospitalario. 2009. Tesis Doctoral Farmacia Universidad Complutense de Madrid.
64. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescibig in older patients:is there a problem and can we improve it? *Internal Medicine Journal*.2010; 40, 7-18.
65. Page R, Linnebur S, Bryant L, Ruscin J. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient:Defining the problem, evaluation tools and possible solutions. *Clin Interny Aging*.2010; 5, 75-87.
66. Wilson T, Sheikh, A. Enhancing public safety in primary care. *BMJ*.2002 ; 324, 584-7.
67. Coleman E, Smith J, Raha D, Min S. Posthospital medication discrepancies:prevalence and contributing factors. *Arch Intern Med*.2005;165: 1842-7.

68. Gavilán Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez de Gracia L, Gómez M. Ancianos frágiles polimedicados :¿es la deprescripción de medicamentos la salida? *Rev Esp Ger Geriatr Gerontol.* 2012; 47, 162-167.
69. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58, 1791-6.
70. de Cos MA, Florez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Florez J, Armijo J.A., Mediavilla A. editors. *Farmacología humana.* 3o edición. Barcelona: Masson, 1997; p. 115-164.
71. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: DM Davis (eds). *Textbook of adverse drug reactions.* 4th edit. Oxford University press. 1991: 16- 38.
72. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. *Sistema Español de Farmacovigilancia. Manual de codificación,* 1996.
73. Pirmohamed J, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004; 329: 15-9.
74. Regueiro M, Mendy N, Cañas M, Farina H, Naguel P. Uso de los medicamentos en adultos mayores no institucionalizados. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011; 28, 643-7.
75. Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Hernández Barrera V, Gil de Miguel A, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related- hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Services Research.* 2010;10;287.
76. Pirmohamed J, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004; 329: 15-9.
77. Gomez Lobon A, Periñez Parraga I, Galan Ramos N, Martinez Lopez I. Detección sistemática de prescripciones inapropiadas según criterios STOPP/START. *Farm Hosp.* 2012; (36), 305-307.
78. Iniesta C, Urbíeta E, Gascon J, Rentero I, Garcia Molina S, Cabello A. Causas y factores asociados a la prescripción inapropiada en el paciente anciano detectadas al ingreso hospitalario. Aplicación de los criterios STOPP/START. *Farm Hosp.* 2012; (14), 100-7.
79. Yeste Gomez I, Duran Garcia M, Muiño Minguez A, Gomez Antunez M, Lopez Berasategui O, Sanjurjo Saez M. Prescripciones potencialmente inapropiadas en el tratamiento ambulatorio de pacientes ancianos. *Rev Calid Asist.* 2014; (29), 22-8.

80. Galan Retanal C, Garrido Fernandez R, Fernandez Espinola S, Ruiz Serrato A, García Ordoñez M, Padilla Marin V. Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos. *Farm Hosp.* 2014;(38), 305-16.
81. Hudhra K, García Caballos M, Jucja B, Casado Fernández E, Espirgares Rodríguez E, Cueno Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. 2014; *Int J Clin Pharm* (36), 596-603.
82. San Jose A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez Hernandez M, García J. Inappropriate prescribing to the oldest ols patients admitted to hospital:prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatrics.* 2015; 15-42.
83. Sevilla Sánchez D, Espaulella Panicot J, De Andres Lázaro A, Torres Allezpuz R, Soldevilla Llagostera M, Codina Jane C. Medicación potencialmente inapropiada al ingreso en una unidad de media estancia según los criterios STOPP START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;(47), 155-7.
84. Mera F, Mestre D, Almeda J, Ferrer A, Formiga F, Rojas S. Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad :¿somos concientes de ello? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011; (46), 125-30.
85. Candela Marroquín E, Mateos Iglesia N, Palomo Cobos L. Adecuación de la prescripción farmacéutica en personas de 65 años o más encentros de salud docentes de Cáceres. *Rev Esp Salud Publica.* 2012;86:419–34.
86. Hernández Perela J, Mas Garriga X, Riera Cervera D, Quintanilla Castillo R, Gardini Campomanes K, Torrabadella FábregasJ. Prescripción inapropiada de fármacos en personas mayores atendidas en un centro de Atención Primaria según los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48:265–8.
87. Filomena Paci J, García Alfaro M, Redondo Alonso FJ, Fernández San-Martín MI. Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria.* 2014.
88. Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Potentially inappropriate prescribing in patients over 65 years-old in a primary care health centre. *Aten Primaria.* 2014;46:290–7.
89. Gutiérrez Rodríguez J, López Gaona V. Utilidad de un programa de intervención geriátrica en la mejora del uso de fármacos en pacientes institucionalizados. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45:278–80.
90. Sotoca JM, Anglada H, Molas G, Fontanals S, Rovira M, Sebastián L. Aplicación de los nuevos criterios de prescripción inadecuada STOPP-START a pacientes geriátricos institucionalizados. *FAP.* 2011;9:2-7.

91. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cuenllas-Díaz A, Cruz-Jentoft AJ. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. *J Am Med Dir Assoc.* 2014.
92. Úbeda A, Ferrández ML, Maicas N, Gómez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: The STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharmacy Practice (Internet).* 2012;10:83-91.
93. Hamdy RC, Moore SW, Whalen K, Donnelly JP, Compton R, Testerman F, et al. Reducing polypharmacy in extended care. *South Med J.* 1995;88:534-8.
94. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality Indicators for Medication Use in Vulnerable Elders. *The American Geriatrics Society.* 2007;55:S373-82.
95. Fusco D, Lattanzio F, Tosato M, Corsonello A, Cherubini A, Volpato S, et al. Development of CRIteria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project: rationale and methodology. *Drugs Aging.* 2009;26:3-13.
96. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care.* 2009;27:153-9.
97. Chia-Ming Chang MD, Pheng-Ying Yeh Liu MS, Yea-Huei Kao Yang BS. Use of the Beers Criteria to Predict Adverse Drug Reactions Among First-Visit Elderly Outpatients. *Pharmacotherapy.* 2005;25:831-838.
98. Budnitz DS, Shehab N, Kegler S, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Annals of internal medicine.* 2007;177: 755-766.
99. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte JR, Tognoni G, editors. En: *Principios de epidemiología del medicamento.* 2o edición. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; p. 219-231.
100. Mitchell AA, Hartz SC, Shapiro S, Slone D. Patterns of preadmission medication use among hospitalized children. *Pediat Pharmacol.* 1982; 2: 209-16.
101. Hoigné R, Lawson DH, Weber E. Risk factors for adverse drug reaction epidemiological approaches. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990; 39: 321-5.

- 102.Chan TYK, Chan JCN, Tomlinson B, Critchley JA JH. Adverse reactions to drugs as a cause of admissions to a general teaching hospital in Hong Kong. *Drug Saf.* 1992; 7:235-40.
- 103.Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related admission to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmac.* 1992; 33: 61-8.
- 104.Abadías M, De la Fuente V, Monmany J, Gich I, Torrent J, Jané E. Programa para la detección de reacciones adversas a medicamentos. *Sant Pau.* 1987; 8: 65-73.
- 105.Armandans L, Carné X, Laporte JR. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Método y resultados. *Med Clín.* 1988; 91: 124-7.
- 106.Ibáñez L, Laporte JR, Camé X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf.* 1991; 6: 450-9.
- 107.Garijo B, de Abajo FJ, Castro MAS, Lopo CR, Careas A, Frías J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clín Esp.* 1991; 188: 7-12.
- 108.De Abajo FJ, Frías J, Lopo CR, Garijo B, Castro MA, Carcas A, et al. Las reacciones adversas a medicamentos como un motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clín* 1989; 92: 530-5.
- 109.Zhan C, Sangl J, Biermn A, Miller M, Friedman B, Wickizer S, Meyer G.S. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA.* 2001; 286: 2823-9.
- 110.Page RL, Ruscin JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006; 4(4): 297-305.
- 111.Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Fourrier A, Merle L. Impact of hospitalization in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging.* 2006; 23(1): 49-59.
- 112.Gurwitz J, Monane M, Monane S, Avorn J, Polypharmacy. En: Morris JM, Lipsitz LA, Murphy K, Bellville-Taylor P. Ed: Quality care in the nursing home. St Louis, MO: Mosby-year Book; 13-25, 1997.
- 113.Estebar, O. Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.[Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza : 2014

- 114.Molina López T, Caraballo Camacho Mde L, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Serna JC. Prevalencia de polimedication y riesgo vascular en población mayor de 65 años. Aten Primaria. 2012;44(4):216-22
- 115.Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007;45(12):643-53
- 116.Lazarou J et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA 1998; 279(15):1200-05
- 117.Panagioti M, Stokes J, Esmail A, Peter Coventry. Multimorbidity and Patient Safety Incidents in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS. 2015. Aug 28;10(8)
- 118.Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. Implications for pay for performance. Jama-J Am Med Assoc. 2005; 294(6):716-24.
- 119.Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. Brit J Gen Pract. 2011; 61(582)
- 120.Beer C, Hyde Z, Almeida OP, Norman P, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 71(4):592-9.
- 121.Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? The British Journal Of General Practice: The Journal Of The Royal College Of General Practitioners. 2012; 62(605).
- 122.Rigler SK, Perera S, Jachna C, Shireman TI, Eng M. Comparison of the association between disease burden and inappropriate medication use across three cohorts of older adults. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2004; 2(4):239-47
- 123.Vilá A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M y Grupo para el estudio de las Reacciones Adversas a Medicamento en pacientes mayores hospitalizados. Med Clin (Barcelona) 2003;120(16):613-8.
- 124.Sánchez Cuervo M, Delgado Téllez de Cepeda E, Delgado Silveira S. Detección y análisis de las reacciones adversas a medicamentos en el servicio de urgencias de un hospital. Farmacia Hospitalaria. 2006;2(30):78-84.

- 125.Rodríguez Sasiain JM, Aguirre C, editores. Farmacovigilancia. Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco, 2004.
- 126.Medina M A, Puche E, de Dios Luna J. Factores asociados con la presentación de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acuden al servicio de urgencia de un hospital general: estudio de casos y controles. Aten Pirmaria 2000 ;26(1):42-4.
- 127.Corral Baena S, Guerrero Aznar MD, Beltrán García M, Salas Turrens J. Utilización de CMBD como herramienta para la detección de acontecimientos adversos a medicamentos. Farm Hosp 2004;28 (4):258-65
- 128.Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. Clin Interv Aging. 2014 Dec 1;9:2079-86
- 129.De Paepe P, Petrovic M, Outtier L, Van Maele G, Buylaert W. Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department. Acta Clin Belg. 2013;68(1):15-21.
- 130.SikdarKC, DowdenJ, AlaghehbandanR, MacDonaldD, PeterP, GadagV. Adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: a 12-year population-based retrospective cohort study. Ann Pharmacother. 2012;46(7-8):960-971.
- 131.Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1,756 patients. Drug Saf. 2008;31(6):545-556
- 132.Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. Arch Gerontol Geriatr. 2009;48(2):186-190.
- 133.Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre- Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. Drugs Aging. 2009;26(6):475-482.
- 134.Ma J, Wang Y, Gao M, Meng Q, Liu J. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission of patients aged 80 years and older. Eur J Intern Med. 2012;23(6):e162-e163.
- 135.Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. Drug Healthc Patient Saf. 2012;4:75-80.
- 136.Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J: Drug related problems as a cause of hospital admission. Med Clin (Barc) 2002, 118(6):205-10.

137. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002; 24:46-54.
138. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing.* 2012;41(6):771-776.
139. Lattanzio F, Laino I, Pedone C, et al; Pharmacosurveillance in the elderly Care (PVC) Study Group. Geriatric conditions and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2012; 13(2):96-99.
140. Helldén A, Bergman U, von Euler M, Hentschke M, Odar-Cederlöf I, Ohlén G. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging.* 2009;26(7):595-606.
141. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12(4):761-762.
142. Ma J, Wang Y, Gao M, Meng Q, Liu J. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission of patients aged 80 years and older. *Eur J Intern Med.* 2012;23(6):e162-e163.
143. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):34-41.
144. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging.* 2012;29(8):669-679.
145. Baxter K. Stockley. *Interacciones farmacológicas.* 2a Edición. Barcelona: Pharma editores. 2007.
146. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003; 289:1107-16.
147. Thomas EJ, Brennan T.A. Incidence and types of drugs adverse events in elderly patients: Population based review of medical records. *BMJ.* 2000; 320:741-4.
148. Chrischilles EA, Segar ET, Wallace R.B. Self-reported adverse drug reactions and related resource use: A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann Inter Med.* 1992; 117:634-40.
149. Mannesse CK, Derkx FH, De Ridder MA, Man in 't Veld AJ, Van der Cammen T.J. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000; 29:35-9.

150. Gómez Pavón J, Martín Lesende I, Baztán Cortés JJ, Regato P, Formiga F, Segura Benedicto A, et-a.l, (Grupo Impulsor). Grupos de trabajo de expertos de las sociedades científicas y administraciones sanitarias. Prevención de la dependencia en las personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007; 42:15-56.
151. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:1962-8.
152. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009; 4:e4439.
153. Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara M.K. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2008; 337:2752-6.
154. Passarelli MC, Jacob-Filh W, Figuera A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005; 22:767-77.
155. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63:136
156. Cruz-Jentoft, A.J.; Boland, B.; Rexach, L. Drug therapy optimization at the end of life. *Drugs Aging* 29(6): 1-11, 2012.
157. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluation of the appropriateness of pharmacotherapy in patients with high comorbidity. *Aten Primaria*. 2013;45:235-43.

