

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ÁREA DE FARMACOLOGÍA**



**ESTUDIO MULTICENTRICO SOBRE LA  
PREVALENCIA Y FACTORES PREDICTORES DE  
FRAGILIDAD EN POBLACION MAYOR DE 65  
AÑOS A NIVEL AMBULATORIO**

**TESIS DOCTORAL**

**LORENA AGUILAR CANO**

*Málaga, Enero de 2017*

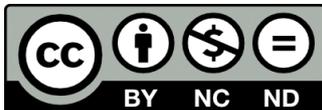


UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Lorena Aguilar Cano

 <http://orcid.org/0000-0002-8873-2438>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





D<sup>a</sup> ENCARNACION BLANCO REINA, Doctora en Medicina y Cirugía,  
adscrita al Área de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de  
Medicina de la Universidad de Málaga

#### CERTIFICA

Que Dña. LORENA AGUILAR CANO ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **"Estudio sobre la Prevalencia y Factores Predictores de Fragilidad en población mayor de 65 años a nivel ambulatorio"**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a diez de enero de dos mil diecisiete.

Encarnación Blanco Reina





D. GABRIEL ARIZA ZAFRA, Doctor en Medicina, médico especialista en Geriátria en el Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM)

### CERTIFICA

Que Dña. LORENA AGUILAR CANO ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi direcci3n los datos clínicos necesarios para la realizaci3n de su Tesis Doctoral, titulada: **“Estudio sobre la Prevalencia y Factores Predictores de Fragilidad en poblaci3n mayor de 65 años a nivel ambulatorio”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisi3n que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Albacete a diez de enero de dos mil diecisiete.

Gabriel Ariza Zafra



**A mis padres, los pilares de mi vida.**

**A Eduardo, la luz en mi camino.**

**A mi hermano, mi todo.**



## Agradecimientos

Me gustaría dar las gracias, en primer lugar, a la Dra. Encarnación Blanco Reina, que me ha dirigido con gran profesionalidad en este trabajo. Por su dedicación, implicación y confianza depositada en mí. Porque ha sabido entender mi ritmo y necesidades. Por apoyarme y hacer fácil lo difícil, sobrellevando, con su elegancia infinita, todo el proceso de realización de esta investigación. Ha sido un gran honor ser tu aprendiz.

Al Dr. Gabriel Ariza Zafra, codirector de esta memoria. Siempre ha encontrado momento para atenderme cuando lo he necesitado, aportándome valiosas sugerencias y mostrándome pacientemente su apoyo y experiencia.

A Ricardo Ocaña Riola, Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública, por su inestimable ayuda con la estadística, haciendo más cercanos y comprensibles los resultados de este trabajo.

A Francisco Javier Navarro Moya, Coordinador de la Unidad de Efectividad Clínica, Investigación y Formación del Distrito de Atención Primaria de Málaga, por su gran labor facilitándonos todo lo requerido.

A cada uno de los médicos y administrativos que a lo largo de este proyecto han mostrado de forma desinteresada su disponibilidad y apoyo incondicional.

A cada uno de los pacientes y familiares que han colaborado de manera generosa. Sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

A las Dras. Rosa García Merino y Jennifer Vladellós, que han llegado hasta el final y espero que se queden.

A mis padres, que han sabido transmitirme tranquilidad, serenidad y arrojo, enseñándome a valorar, en su justa medida, la importancia relativa de todas las cosas.

A Isabel, por hacerme sentir como otra hija más, aliviando mis largos días en Málaga.

A Eduardo, su amor y paciencia han hecho posible este final.



*“La fuerza no proviene de la capacidad física sino de la voluntad indomable”*

*Mahatma Gandhi.*



# ÍNDICE GENERAL

	<u>página</u>
ÍNDICE DETALLADO	II
ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	IX
I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	91
III. PACIENTES Y METODOLOGÍA	96
IV. RESULTADOS	99
V. DISCUSIÓN	157
VI. CONCLUSIONES.	171
VII. BIBLIOGRAFÍA	173
ANEXOS	199
APÉNDICES	213



# ÍNDICE DETALLADO

## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

- I.1.1 Envejecimiento poblacional: fenómeno mundial
- I.1.2 Distribución geográfica del envejecimiento en España
- I.1.3. Transición epidemiológica
- I.1.4 Discapacidad y dependencia

### I.2. ASPECTOS GENERALES DEL USO DE MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN ANCIANA

- I.2.1. Factores que modifican la respuesta farmacológica en el mayor
  - I.2.1.1 Cambios farmacodinámicos*
  - I.2.1.2 Cambios farmacocinéticos*
- I.2.2 Problemas en el uso de la medicación en los pacientes ancianos

### I.3. POLIFARMACIA Y PROBLEMAS ASOCIADOS

- I.3.1. Definición y generalidades
- I.3.2 Consecuencias de la polimedicación.
- I.3.3 Efectos no deseados de los medicamentos en el anciano.
- I.3.4 Uso de prescripciones potencialmente inapropiadas (PIP).
- I.3.5 Adhesión al tratamiento.
- I.3.6 Interacciones farmacológicas.
- I.3.7 Gasto sanitario.
- I.3.8. Revisión de los Trabajos de Investigación más relevantes sobre Polifarmacia en el paciente anciano.

### I.4. PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE MEDICAMENTOS (PIM)

- I.4.1 Definición e instrumentos de medida.
- I.4.2 Prevalencia de prescripciones inadecuadas de medicamentos.
- I.4.3 Factores asociados a la PIM.
- I.4.4 Consecuencias de las PIM.
- I.4.5 PIM más frecuentes.
- I.4.6 Optimización Terapéutica: Intervenciones para disminuir PIM.
- I.4.7. Revisión y Actualización de la literatura científica derivada de la Investigación Clínica sobre PIM.

### I.5. FRAGILIDAD Y MEDICACIÓN

- I.5.1 Definición y Epidemiología de Fragilidad.
- I.5.2 Relación de Fragilidad con prescripciones de riesgo.
- I.5.3 Relación entre fragilidad y sarcopenia.

## II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### II.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

### II.2. HIPÓTESIS

## **II.3. OBJETIVOS**

- II.3.1. Objetivo principal
- II.3.2. Objetivos secundarios

## **III. PACIENTES Y METODOLOGÍA**

### **III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **III.2. SUJETOS Y ÁMBITO DE ESTUDIO**

- III.2.1 Criterios de Selección de los Pacientes
- III.2.2 Cálculo del tamaño muestral
- III.2.3 Método de Muestreo

### **III.3. RECOGIDA DE DATOS**

### **III.4. OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

- III.4.1 Variables dependientes
- III.4.2 Variables Independientes
  - III.4.2.1 Sociodemográficas
  - III.4.2.2 Valoración funcional del anciano
  - III.4.2.3 Datos clínicos
  - III.4.2.4 Frecuentación de servicios sanitarios
  - III.4.2.5 Datos referentes al tratamiento
  - III.4.2.6 Valoración de la Calidad de Vida Autopercebida
  - III.4.2.7 Valoración Nutricional
  - III.4.2.8 Valoración de Fragilidad
  - III.4.2.9 Valoración de Sarcopenia

### **III.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS**

- III.5.1. Estadística Descriptiva
- III.5.2 Estadística Analítica: Análisis Bivariante y Modelos de Regresión

### **III.6. ASPECTOS ETICO-LEGALES**

## **IV. RESULTADOS**

### **IV.1.- ANALISIS DESCRIPTIVO**

- IV.1.1.- Características sociodemográficas de la población
- IV.1.2.- Características clínicas
- IV.1.3.- Datos referentes al tratamiento
- IV.1.4.- Datos referentes a la calidad de la prescripción
- IV.1.5.- Datos referentes a la calidad de vida autopercebida (SF-12)

### **IV.2.- ANALISIS BIVARIANTE**

- IV.2.1.- Análisis bivariante para Polifarmacia
- IV.2.2.- Análisis bivariante para la MPI según los criterios STOPP v2
- IV.2.3.- Análisis bivariante para la MPI según los criterios START v2
- IV.2.4.- Análisis bivariante para la MPI según los criterios Beers 2015
- IV.2.5.- Análisis bivariante para la Fragilidad según criterios de Fried

### **IV.3.- ANALISIS DE CONCORDANCIA ENTRE LAS HERRAMIENTAS** **Herramientas que detectan Medicación Potencialmente Inapropiada** **Herramientas que detectan Potenciales Omisiones de Tratamiento**

#### **IV.4.- ANALISIS MULTIVARIANTE**

- IV.4.1.- Análisis multivariante para la variable Polifarmacia
- IV.4.2.- Análisis multivariante para la variable Gran Polifarmacia
- IV.4.3.- Análisis multivariante para MPI según los criterios STOPP v2 (2015)
- IV.4.4.- Análisis multivariante para MPI según los Criterios AGS Beers 2015
- IV.4.5.- Análisis multivariante para Omisiones Potenciales según START v2 (2015)
- IV.4.6.- Análisis multivariante multinomial para la variable Fragilidad

## **V. DISCUSIÓN**

### **V.1.- SOBRE LOS RESULTADOS DE POLIFARMACIA**

- V.1.1.- Definición de polifarmacia
- V.1.2.- Prevalencia de polifarmacia
- V.1.3.- Factores asociados a la polifarmacia
- V.1.4.- Consecuencias de la polifarmacia e Intervenciones para mejorarla

### **V.2.- SOBRE LAS PRESCRIPCIONES POTENCIALMENTE INAPROPIADAS**

- V.2.1.- MPI según los Criterios STOPP v1 (2008)
- V.2.2.- MPI según Criterios de Beers 2012
- V.2.3.- MPI según Criterios STOPP v2 (2015)
- V.2.4.- MPI según Criterios de Beers 2015
- V.2.5.- Omisiones Potenciales según Criterios START v1
- V.2.6.- Omisiones Potenciales según Criterios START v2
- V.2.7.- Comparación de las herramientas de detección de MPI

### **V.3.- SOBRE LA FRAGILIDAD**

- V.3.1.- Definición de fragilidad
- V.3.2.- Prevalencia de fragilidad
- V.3.3.- Factores asociados a la fragilidad
- V.3.4.- Consecuencias de la fragilidad
- V.3.5.- Prevalencia de los componentes del fenotipo de fragilidad de Fried

### **V.4. SOBRE LAS LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

- V.4.1.- Limitaciones
- V.4.2.- Fortalezas

## **VI. CONCLUSIONES**

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

## **ANEXOS**

## **APÉNDICES**

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla I:** Población de 65 años o más. Previsiones nacionales Unión Europea 2000-2020.

**Tabla II:** Evolución de la población mayor en España. 1900-2050.

**Tabla III:** Cambios fisiológicos que alteran la farmacocinética en el anciano.

**Tabla IV:** Consideraciones para optimizar la prescripción en el paciente polimedcado.

**Tabla V:** Resumen de los principales trabajos relacionados con el estudio de la polifarmacia.

**Tabla VI:** Clasificación de fármacos Fit for the Aged (FORTA).

**Tabla VII:** Principales herramientas de detección de Prescripciones Potencialmente Inapropiadas.

**Tabla VIII:** Resumen de los principales estudios sobre la Medicación Potencialmente Inapropiada.

**Tabla IX:** Principales Estudios de Fragilidad realizados en España

**Tabla X.** Distribución muestral entre los diferentes Centros de Salud

**Tabla XI.** Distribución del estado civil

**Tabla XII.** Puntuación en el Índice de Comorbilidad de Charlson

**Tabla XIII.** Lugar de atención de alguna enfermedad importante en el último año

**Tabla IV.** Frecuencia de visita Médico Atención Primaria

**Tabla XV.** Distribución de la situación funcional para ABVD

**Tabla XVI.** Distribución de la situación funcional para AIVD

**Tabla XVII.** Distribución de la muestra según puntuación en el SPMSQ

**Tabla XVIII.** Distribución de la muestra según criterios de Fragilidad de Fried

**Tabla XIX.** Fármacos incluidos en el grupo C de la clasificación ATC

**Tabla XX.** Descripción del perfil de uso por principios activos (valores absolutos)

**Tabla XXI.** Datos relacionados con el número de prescripciones

**Tabla XXII.** Personas que presentan al menos 1 PIM y criterio de detección aplicado

**Tabla XXIII.** Número de criterios de STOPP 2008 por paciente

**Tabla XXIV.** Número de criterios de Beers 2012 por paciente

**Tabla XXV.** Número de criterios STOPP 2015 por paciente

**Tabla XXVI.** Número de criterios Beers 2015 por paciente

**Tabla XXVII.** Número de criterios START 2008 por paciente.

**Tabla XXVIII.** Número de criterios START 2015 por paciente (con omisiones de vacunas)

**Tabla XXIX.** Medicamentos potencialmente inapropiados identificados por los criterios STOPP v.1 (2008)

**Tabla XXX.** Medicamentos potencialmente inapropiados identificados por los STOPP v.2 (2015)

**Tabla XXXI.** Medicamentos potencialmente inapropiados identificados por los criterios de Beers 2012

**Tabla XXXII.** Medicamentos a utilizar con “especial precaución” en el anciano según Beers 2012

**Tabla XXXIII.** Medicamentos potencialmente inapropiados identificados por los criterios de Beers 2015.

**Tabla XXXIV.** Medicamentos a utilizar con “especial precaución” en el anciano según Beers 2015

**Tabla XXXV.** Interacciones fármaco-fármaco según Beers 2015.

**Tabla XXXVI.** Fármacos no antiinfecciosos a tener en cuenta función renal, Beers 2015.

**Tabla XXXVII.** Omisión de fármacos potencialmente indicados según los criterios START v.1 (2008)

**Tabla XXXVIII.** Omisión de fármacos potencialmente indicados según los criterios START v.2 (2015)

**Tabla XXXIX.** Valores medios de los dos componentes de calidad de vida autopercebida (SF-12)

**Tabla XL.** Resumen del Análisis Bivariante para Polifarmacia

**Tabla XLI.** Relación de los criterios STOPP y Beers con Polifarmacia

**Tabla XLII.** Relación de los criterios START con Polifarmacia

**Tabla XLIII.** Resumen del Análisis Bivariante para MPI según criterios STOPP v2 (2014)

**Tabla XLIV.** Resumen del Análisis Bivariante para las omisiones de tratamiento según START v2 (2014)

**Tabla XLV.** Análisis Bivariante para las omisiones de tratamiento según Beers 2015

**Tabla XLVI.** Relación variables con Fragilidad

**Tabla XLVII.** Tabla de contingencia criterios STOPP . Determinación de sensibilidad y especificidad

**Tabla XLVIII.** Tabla de contingencia criterios Beers 2015 . Determinación de sensibilidad y especificidad

**Tabla XLIX.** Tabla de contingencia criterios Beers 2012. Determinación de sensibilidad y especificidad

**Tabla L.** Tabla de contingencia criterios START 2015 sin vacunas. Determinación de sensibilidad y especificidad

**Tabla LI.** Tabla de contingencia criterios START 2015 con vacunas. Determinación de sensibilidad y especificidad

**Tabla LII.** Modelo multivariante para Polifarmacia

**Tabla LIII.** Modelo multivariante para Gran Polifarmacia

**Tabla LIV.** Modelo multivariante para Medicación Inapropiada según criterios STOPP v2 (2015)

**Tabla LV.** Modelo multivariante para Medicación Inapropiada según criterios AGS Beers 2015

**Tabla LVI.** Modelo multivariante para Omisiones Potenciales según criterios START v.2 (2015)

**Tabla LVII.** Modelo multivariante para Fragilidad con STOPP v.2. Categorías: prefrágil y frágil

**Tabla LVIII.** Modelo multivariante para Fragilidad con Beers 2015. Categorías: prefrágil y frágil

**Tabla LIV.** Técnicas de SAIL y TIDE para reducir la polifarmacia

**Tabla LV.** Análisis comparativo de las herramientas STOPP v1, Beers 2015 y STOPP v2

**Tabla LVI.** Número de criterios que han detectado al menos una MPI o PPO

**Tabla LVII.** Prevalencia de fragilidad y prefragilidad en ancianos de la comunidad según fenotipo de fragilidad de Fried

## INDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Población estimada en la UE para el periodo 1950-2050

**Figura 2.** Relación entre sarcopenia y fragilidad según esquema tomado de Cesari

**Figura 3.** Gráfico de cajas para la variable edad, según el sexo

**Figura 4.** Distribución de la población según el nivel de estudios (valores en %)

**Figura 5.** Patologías asociadas más prevalentes (valores en %)

**Figura 6.** Resultados, expresados en %, del test de Yesavage (GDS)

**Figura 7.** Resultados, expresados en %, del IMC.

**Figura 8.** Resultados, expresados en %, de Fragilidad de Fried

**Figura 9.** Porcentaje de sarcopenia de la muestra estudiada

**Figura 10.** Grupos terapéuticos más prescritos (valores en %)

**Figura 11.** Prevalencia de Polifarmacia

**Figura 12.** Prevalencia de MPI en AP según criterios STOPP v1. Comparativa entre estudios

**Figura 13.** Prevalencia de MPI en AP según criterios Beers 2012. Comparativa entre estudios

**Figura 14.** Prevalencia de Omisiones Potencialmente beneficiosas según criterios START V1. Comparativa entre estudios a nivel de ámbito ambulatorio no institucionalizado

**Figura 15.** Intervenciones para la prevención de fragilidad. Adaptado y traducido de Sternberg SA

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>ACOVE</b>	Assessing Care of Vulnerable Elders
<b>ACVA</b>	Accidente cerebrovascular agudo
<b>ABVD</b>	Actividades básicas de la vida diaria
<b>AGS</b>	American Geriatrics Society
<b>AINE</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>AIVD</b>	Actividades instrumentales de la vida diaria
<b>ARA-2</b>	Antagonista del receptor de la angiotensina 2
<b>ATC, Clasificación</b>	Clasificación Anatómica Terapéutica Química de medicamentos
<b>ATC</b>	Antidepresivos tricíclicos
<b>BZD</b>	Benzodiazepinas
<b>Ca</b>	Calcio
<b>CA</b>	Calcio-antagonista
<b>CEI</b>	Comité de la Ética en la Investigación
<b>CEIC</b>	Comité Ético de Investigación Clínica
<b>CLT</b>	Cartilla de Largo Tratamiento
<b>COX</b>	Ciclo-oxigenasa
<b>CrCl</b>	Aclaramiento de creatinina
<b>DBI</b>	Drug Burden Index
<b>DM</b>	Diabetes melitus
<b>DMNIN</b>	Diabetes melitus no insulín-dependiente;
<b>ENS</b>	Encuesta Nacional de Salud
<b>EPOC</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
<b>ERGE</b>	Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico
<b>EUGMS</b>	European Union of Geriatric Medicine Society



<b>FORTA</b>	Fit for the Aged
<b>FA</b>	Fibrilación auricular
<b>Fe</b>	Hierro
<b>FEV</b>	Volumen espiratorio forzado (forced expiratory volume)
<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular
<b>GeMS</b>	Geriatric Multidisciplinary Strategy for the Good Care of the Elderly Study
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>HBP</b>	Hiperplasia benigna de próstata
<b>HEDIS</b>	Healthcare Effectiveness Data and Information Set
<b>HRME</b>	High Risk Medications in the Elderly
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IACE</b>	Inhibidor de la Acetilcolinesterasa
<b>IBP</b>	Inhibidor de la bomba de protones
<b>IC</b>	Insuficiencia cardíaca
<b>ICC</b>	Índice de Comorbilidad de Charlson
<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IMAO</b>	Inhibidor de la mono-amino-oxidasa
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>IPET</b>	Improved Prescribing in the Elderly Tools
<b>IRSN</b>	Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina
<b>ISRS</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>IU</b>	Incontinencia urinaria
<b>MAI</b>	Índice de Adecuación de la Medicación
<b>MENS</b>	Monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos

<b>MEPS</b>	Medical Expenditure Panel Surveys
<b>MPI</b>	Medicación potencialmente inapropiada
<b>NCQA</b>	National Committee for Quality Assurance
<b>NORGEF</b>	Norwegian General Practice criteria
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OTC</b>	Over The Counter (Fármacos de venta libre)
<b>PIM</b>	Prescripción inadecuada de medicamentos
<b>PIP</b>	Potentially inappropriate prescriptions
<b>RAM</b>	Reacciones adversas a medicamentos
<b>REM</b>	Rapid eye movement sleep
<b>SF-12</b>	Short Form-12
<b>SIADH</b>	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central.
<b>SPCD</b>	Síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia
<b>SPMSQ</b>	Short Portable Mental Status Questionnaire
<b>START</b>	Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment
<b>STOPP</b>	Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions
<b>TENS</b>	Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea
<b>THS</b>	Terapia Hormonal Sustituitiva
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>Vd</b>	Volumen de distribución
<b>vd</b>	Variable dependiente

# I. INTRODUCCIÓN





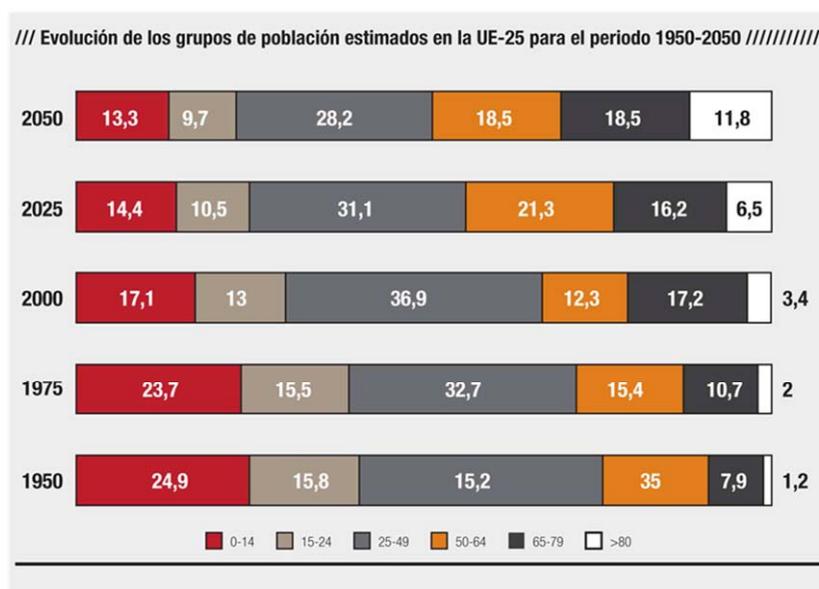
## I. INTRODUCCION

### I.1. ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

El fenómeno del envejecimiento de la población es un hecho de gran trascendencia social que está suscitando la atención a múltiples niveles (políticos, económicos, sociológicos, sanitarios y de investigaciones científicas) por las enormes consecuencias que se están empezando a notar y que se verán acentuadas en los próximos años. Se asiste a un cambio profundo en la estructura por edades de la población que comporta un incremento en términos absolutos y relativos del colectivo del grupo de personas mayores, con disminución del grupo de los de menor edad<sup>1</sup>.

Para enmarcar las cifras del envejecimiento en el contexto de la UE, se muestra la proyección realizada por el Eurostat en el año 2004 para los 25 países miembros, donde se dividen por grupos de edad de la población durante un periodo de tiempo de 100 años, desde 1950 hasta 2050. En esta prospectiva, se aprecia un aumento en la estructura de la población que representan los grupos de edad más avanzada, de 65 a 79 años y de 80 años en adelante. De tal forma que del 10% que representaba este grupo de población en 1950 pasa hasta casi el 33% previsible para el 2050.

Fig.1. Población estimada en la UE para el periodo 1950-2050 (Tomado de Eurostat 2004)



### I.1.1 Envejecimiento poblacional: fenómeno mundial

En términos estadísticos, el envejecimiento poblacional se entiende como el incremento de la proporción de personas mayores, así como el incremento de la edad media de la población como consecuencia de diversos factores: unos directos, como la disminución de la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida, que contribuyen a que cada vez existan mayor número de personas de edad en números absolutos, y otros indirectos, como es el descenso de la natalidad, la estructura por edades o las migraciones, que también favorecen este aumento.

Nuestro país se ajusta al modelo europeo de envejecimiento poblacional en el que la caída de la natalidad y el aumento de la esperanza de vida por el descenso de la mortalidad constituyen la avanzadilla de futuro del envejecimiento del planeta. La población de 65 años y más, según previsiones europeas 2000-2020, se muestra en la tabla I<sup>1</sup>.

**Tabla I.** Población de 65 y más años. Previsiones nacionales Unión Europea 2000-2020

Países	65 y más años			
	2000		2020	
	Absoluto (*)	%	Absoluto (*)	%
<b>Total UE-15</b>	<b>61.388,8</b>	<b>16,3</b>	<b>79.129,1</b>	<b>20,6</b>
Alemania	13.654,1	16,7	17.387,5	21,7
Austria	1.254,9	15,5	1.660,4	20,0
Bélgica	1.709,8	16,7	2.051,3	19,8
Dinamarca	790,4	14,8	1.081,4	18,8
<b>España</b>	<b>6.589,0</b>	<b>16,7</b>	<b>7.803,0</b>	<b>19,8</b>
Finlandia	765,5	14,8	1.176,4	22,2
Francia	9.413,4	16,0	12.010,3	19,6
Grecia (I)	1.819,2	17,3	2.297,0	21,3
Irlanda	423,8	11,2	655,2	14,8
Italia	10.370,5	18,0	13.714,0	23,6
Luxemburgo	62,5	14,7	86,8	17,8
Países Bajos	2.152,4	13,6	3.219,7	18,4
Portugal (I)	1.535,2	15,3	1.897,8	18,0
Reino Unido	9.311,0	15,6	12.038,0	19,0
Suecia	1.536,9	17,3	2.050,4	22,2

(\*) En miles.

Tomado de: Romero L, Martín E, Navarro JL, Luengo C. *El paciente anciano: demografía, epidemiología y utilización de recursos*. En: SEGG ed. *Tratado de Geriatria para residentes*. Madrid: SEGG; 2006. p 33-47.

Si analizamos el envejecimiento en España, en el año 2050 encabezaremos la lista de los países más envejecidos, con las implicaciones económicas, sociales y sanitarias que ello conllevará. Los datos en España muestran que la población mayor de 65 años se sitúa alrededor del 17% de la población total, con más de 7 millones de personas (Instituto Nacional de Estadística-INE, 2008), de las que aproximadamente un 25% son octogenarias. La evolución de la población española mayor de 65 años por grupos de edades puede verse en la tabla II<sup>1</sup>.

Como consecuencia de la disminución drástica de la mortalidad se ha producido una mejora sustancial de la esperanza de vida, tanto al nacer como en el resto de los grupos de edad. A principios del siglo XX se situaba en los 35 años, siendo en el momento actual de 78,71 años (INE 98), y se espera que aumente en dos o tres años más hacia el año 2020<sup>1</sup>.

**Tabla II.** Evolución de la población mayor en España. 1900-2050

Años*	Total España	65 y más		75 y más		80 y más	
	Absoluto	Absoluto	%	Absoluto	%	Absoluto	%
1900	18.618.086	967.754	5,2	264.023	1,4	115.365	0,6
1910	19.995.686	1.105.569	5,5	292.062	1,5	132.615	0,7
1920	21.389.842	1.216.693	5,7	329.196	1,5	143.014	0,7
1930	23.677.794	1.440.739	6,1	411.330	1,7	177.113	0,7
1940	25.877.971	1.690.388	6,5	512.902	2,0	222.498	0,9
1950	27.976.755	2.022.523	7,2	629.186	2,2	272.478	1,0
1960	30.528.539	2.505.165	8,2	815.433	2,7	368.975	1,2
1970	34.040.657	3.290.673	9,7	1.109.128	3,3	523.656	1,5
1981	37.683.363	4.236.724	11,2	1.577.311	4,2	725.131	1,9
1991	38.872.268	5.370.252	13,8	2.200.571	5,7	1.147.868	3,0
2000	40.499.790	6.842.143	16,9	2.933.184	7,2	1.545.994	3,8
2010	42.359.314	7.577.036	17,9	3.867.933	9,1	2.205.449	5,2
2020	43.378.337	8.622.336	19,9	4.140.298	9,5	2.471.835	5,7
2030	43.369.945	10.406.389	24,0	4.795.891	11,1	2.820.780	6,5
2040	42.744.320	12.443.311	29,1	5.915.505	13,8	3.389.895	7,9
2050	41.199.961	12.819.889	31,1	6.996.060	17,0	4.141.449	10,1

\* De 1900 a 2000 los datos son reales; de 2010 a 2050, se trata de proyecciones; desde 1970, la población es de derecho.

Tomado de: Romero L, Martín E, Navarro JL, Luengo C. *El paciente anciano: demografía, epidemiología y utilización de recursos*. En: SEGG ed. *Tratado de Geriátria para residentes*. Madrid: SEGG; 2006. p 33-47.

### **I.1.2 Distribución geográfica del envejecimiento en España**

En el año 2000 en España había 6.842.143 personas mayores de 65 años, constituyendo el 16,9% de la población, lo que quiere decir que la cifra de mayores ha aumentado 7 veces en el siglo XX por sólo 2 la de la población total, y la de los octogenarios se ha multiplicado por 13. Así, si en el siglo XX se ha vivido una revolución de la longevidad, los octogenarios suponen el descubrimiento del último cuarto de siglo, con la aparición de un colectivo de ancianos de gran vulnerabilidad física y social, y que representan unas nuevas necesidades tanto a nivel social como sanitario.

El envejecimiento en España se caracteriza por su enorme heterogeneidad, derivada no sólo de factores culturales, sino básicamente por factores de índole social, tales como las migraciones y la composición rural o urbana de las poblaciones. De este modo se distinguen tres modelos:

1. El primero afectaría a las comunidades de Castilla y León, Aragón, Asturias, Castilla-La Mancha, La Rioja y Galicia, con un porcentaje de envejecimiento entre el 18 y 20%, y predominio de la población rural, afectadas fuertemente por la emigración y siendo la agricultura el sector dominante de su actividad.
2. El segundo modelo afecta a Cantabria, Navarra, Extremadura, Cataluña, País Vasco, Valencia y Baleares, con porcentajes de envejecimiento entre el 15 y 17%.
3. Un tercer modelo, propio de Madrid, Murcia, Andalucía, Canarias, Ceuta y Melilla. Estas dos últimas y Madrid se corresponden con estructuras demográficas muy urbanas, y en las restantes se compensan las notas de agrarismo y migraciones rurales con una fecundidad un 20% superior a la media nacional, lo que condiciona que el porcentaje de envejecimiento descienda hasta el 14%.

Desde hace años, el confort climático y los valores paisajísticos atrajeron a muchos jubilados europeos a las Costas Mediterráneas y Canarias, sin poder estimarse correctamente su número al no estar censados la mayoría de ellos. El desconocimiento de sus efectivos, su estado de salud y necesidades crean serios problemas de planificación asistencial.

Por otro lado, a lo largo del siglo pasado se han producido cambios significativos en el perfil psicológico de las personas mayores<sup>1</sup>:

a) Retardo en la pérdida de autonomía o de la capacidad funcional, por lo que el binomio jubilado-anciano es ahora inapropiado y se hace necesario redefinir los roles sociales de este grupo poblacional. Se producen crecimientos de fragilidad y dependencia en edades muy avanzadas, por lo que se hace necesario revisar cuáles son las necesidades de protección social, máxime si tenemos en cuenta la disminución, sobre todo futura, de la red de apoyo informal (tradicionalmente realizado por mujeres).

b) Universalización de la Sanidad y de Seguridad Social, que aporta independencia económica a la persona de edad.

c) Tendencia hacia modelos de vida independiente entre las personas mayores.

### **I.1.3. Transición epidemiológica**

La mayor longevidad de una población es causa y consecuencia de los cambios en los patrones de la enfermedad. La enfermedad infecciosa, la más prevalente de forma tradicional en la historia de la humanidad, de origen exógeno, transmisible y de curso agudo, es reemplazada por la enfermedad edad-dependiente, de origen endógeno, no transmisible, de curso crónico y frecuentemente incapacitante. Este cambio debe condicionar un giro radical del panorama médico-asistencial en la población donde se produce.

Las personas mayores presentan problemas de salud diferentes de los de los jóvenes. La morbilidad en los ancianos puede clasificarse en tres categorías<sup>1</sup>:

— Morbilidad asociada a procesos crónicos frecuentemente mortales: derivados de problemas de arterioesclerosis, cáncer o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Pueden ser tratados o prevenidos con éxito y prolongar la vida del sujeto.

- Morbilidad asociada a enfermedades raramente mortales: entre éstas se encuentran la artrosis, hernias, estreñimiento, o la depresión. Su prevención no prolonga la vida del sujeto, por lo que supone una reducción neta de la morbilidad.
- Morbilidad asociada a la senescencia: problemas derivados de la pérdida de homeostasis y la dependencia. Algunos de ellos son osteoporosis, déficit visual y auditivo, pérdida de memoria, incontinencia, etc. Su prevención no aumenta la supervivencia, pero sí aumenta el periodo libre de morbilidad. Al aumentar la esperanza de vida, la morbilidad por estos procesos se incrementará de forma importante.

Todas estas circunstancias hacen necesaria la implantación de programas de promoción de la salud y medicina preventiva. El control de los procesos crónicos graves de alta mortalidad llevará a un crecimiento de las patologías degenerativas de la senescencia.

Con respecto a la prevalencia de enfermedades y según datos del estudio ECEHA<sup>2</sup>, son: hipertensión arterial 70,9% (mayor en mujer), patología osteoarticular 43,6% (48,3% en mayores de 80 años y mayor en mujeres), hipercolesterolemia 26% (21,4% en mayores de 80 años y mayor en mujeres), diabetes mellitus 16%, patología respiratoria 12,8%, insuficiencia cardiaca 11,3% (16,7% en mayores de 80 años y mayor en mujeres), arteriopatía periférica 10,9% (13,5% en mayores de 80 años y mayor en mujer), cardiopatía isquémica 8,4%, ACVA 6,9% (8,4% en mayores de 80 años y mayor en mujeres), patología oncológica 3% (mayor en 80 años).

#### **1.1.4 Discapacidad y dependencia**

Respecto a la discapacidad: en el medio comunitario un 10% de los mayores de 65 años tiene dificultad para moverse sin ayuda, precisando ayudas técnicas o personal para caminar (al menos un 1% está totalmente inmovilizado, estimándose en el estudio CIS-IMSERSO<sup>3</sup> que el 19,2% necesita bastón, un 1,7% andador y un 2,7% silla de ruedas). En el medio residencial hasta un 50% tiene problemas de movilidad, con un 30% de inmovilidad completa. En cuanto a la dificultad para realizar actividades básicas

de la vida diaria (ABVD), tiene limitaciones máximas un 6% de los mayores, limitaciones moderadas entre el 10-11% y un 35% precisa ligera ayuda para realizarlas.

Para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), un 15% de los mayores de 65 años precisan ayuda, cifra que llega al 35% en los grupos mayores de 80 años (desde un 20% para las más simples, como el uso del teléfono, hasta un 45% para las más complejas como realizar gestiones y papeleos). Los índices aún son superiores en los mayores de 85 años<sup>1</sup>.

El Consejo de Europa, en su Recomendación R(98)9 de 1998, relativa a la dependencia, define ésta como «la necesidad de ayuda o asistencia importante para las actividades de la vida cotidiana», o «un estado en el que se encuentran las personas que por razones ligadas a la falta o la pérdida de autonomía física, psíquica o intelectual tienen necesidad de asistencia y/o ayudas importantes a fin de realizar los actos corrientes de la vida diaria y, de modo particular, los referentes al cuidado personal».

Por su parte, el Libro Blanco de la Dependencia<sup>4</sup> la define como resultado de un proceso que se inicia con la aparición de un déficit en el funcionamiento corporal, consecuencia de una enfermedad o accidente. Además precisa que “este déficit comporta una limitación en la actividad” y que “cuando esta limitación no puede compensarse mediante la adaptación del entorno, provoca una restricción en la participación que se concreta en la dependencia de la ayuda de otras personas para realizar las actividades de la vida cotidiana”. Por tanto, la situación de dependencia requiere:

1. Limitación
2. Incapacidad para realizar actividades de la vida diaria (AVD)
3. Necesidad de un tercero

En este contexto y, con el objetivo de dar cobertura, entre otros, a este grupo de población y sus cuidadores, se promulgó la Ley 39/2006 de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a personas en situación de dependencia, publicada en el BOE número 299 de 15 de diciembre de 2006.

## **I.2. ASPECTOS GENERALES DEL USO DE MEDICAMENTOS EN LA POBLACION ANCIANA**

El envejecimiento progresivo de la población plantea un nuevo problema a nivel socio sanitario debido al incremento de las enfermedades crónicas y el consiguiente consumo de medicamentos. En Europa la cantidad de recursos de salud consumidos por mayores de 65 años es aproximadamente 2-3 veces superior a los que consumen los pacientes por debajo de esa edad. Se estima que la media diaria de consumo de fármacos en personas mayores oscila entre 2 y 8 fármacos por persona<sup>5-8</sup>, y aunque los mayores constituyen aproximadamente el 17% de la población, son los responsables del 70% del gasto farmacéutico. La pluripatología asociada al envejecimiento condiciona un consumo más elevado de fármacos y favorece la aparición de efectos adversos, interacciones, confusión y falta de cumplimiento. Más del 85% de los mayores de 65 años utiliza al menos una medicación por prescripción médica<sup>7,9-14</sup>, por lo que el riesgo de presentar un efecto adverso está incrementado en este grupo poblacional comparado con individuos más jóvenes.

Por otra parte resulta preocupante el elevado consumo de fármacos potencialmente inapropiados, tanto en el medio institucional como en la comunidad. Desde un punto de vista social, los problemas relacionados con una terapia inadecuada en el paciente mayor se van a ir incrementando en años sucesivos a la vez que se ha estimado que el crecimiento de este sector de la población será en nuestro país de un 208% entre los años 1980 y 2025. Sin embargo, la utilización de los fármacos de una manera adecuada no sólo reduce la morbilidad de la enfermedad, sino que modifica su etiología e incrementa la esperanza de vida.

La propia categorización de “población mayor” es un problema, puesto que no se encuentra perfectamente definida; existiendo además una gran variabilidad individual (en características fisiopatológicas, sociales y culturales) lo que nos impide generalizar conceptos y extrapolar datos<sup>9</sup>.

### **1.2.1. Factores que modifican la respuesta farmacológica en el mayor**

Las manifestaciones biológicas del envejecimiento no se producen por un único mecanismo, de ahí que el término “envejecimiento” sea sustituido por “mecanismos o procesos de envejecimiento”. Este proceso no consiste exclusivamente en una progresión hacia una decadencia funcional, sino que también acontecen cambios adaptativos beneficiosos. Aún así, el envejecimiento da lugar finalmente a cambios anatómicos, fisiológicos y psicológicos que, según progresan, alcanzan un umbral en el que se producen descompensaciones de sistemas esenciales.

Los efectos de un fármaco en el organismo dependen de las acciones de éste sobre el medicamento (farmacocinética) y de las acciones del fármaco sobre el organismo (farmacodinamia). Con el envejecimiento ambos aspectos pueden modificarse. De forma general puede decirse que los medicamentos en los mayores presentan una mayor duración de su actividad, un mayor o menor efecto, y un incremento en la incidencia de efectos adversos. Con estas consideraciones, el beneficio de una medicación debe ser cuidadosamente contrapesado con los posibles riesgos<sup>9</sup>.

#### ***1.2.1.1 Cambios farmacodinámicos***

Las modificaciones farmacodinámicas son probablemente las más importantes y, en general, suelen ser menos conocidas que las farmacocinéticas. Pueden referirse tanto a las modificaciones de la sensibilidad de los receptores a la acción de los fármacos como a los cambios en los mecanismos homeostáticos (barorreceptores, quimiorreceptores, sistema inmunitario y centro termorregulador). Con la edad se han observado modificaciones del número y la sensibilidad de los receptores, lo que explica la respuesta anómala de los pacientes de edad avanzada a numerosos fármacos, sobre todo en el sistema nervioso central, a los que el anciano es extraordinariamente sensible. En otros casos, se produce el efecto contrario, como en el caso de los reflejos de los barorreceptores, que en estas personas son menos eficaces, con la consecuente tendencia a la hipotensión. Así, uno de los receptores más ampliamente estudiado ha sido el beta-adrenorreceptor, el cual, con el envejecimiento, presenta una disminución de su afinidad a las catecolaminas, quizás

debido a un aumento plasmático de las mismas. El otro punto importante es la progresiva reducción de los mecanismos homeostáticos con la edad. La respuesta fisiológica a un fármaco incluye no sólo el efecto del mismo, sino también los mecanismos homeostáticos que se ponen en marcha en respuesta a ese efecto, pudiendo ser la causa de efectos adversos.

Por todo ello, se debe ser extremadamente prudente en la prescripción de benzodiazepinas, antipsicóticos y antidepresivos (mayor riesgo de síndrome confusional agudo, inestabilidad y caídas), hipotensores (superior incidencia de hipotensión postural), fármacos anticolinérgicos y anticoagulantes orales, entre otros muchos fármacos<sup>15</sup>.

### ***1.2.1.2 Cambios farmacocinéticos***

El envejecimiento va a modificar todas las fases de la farmacocinética (tabla III), aunque el grado de repercusión con el que se afecta cada fase es diferente.

La cantidad de fármaco que alcanza el sistema circulatorio tras la administración oral depende de la absorción gastrointestinal y de su metabolismo a nivel hepático. El aparato gastrointestinal del anciano sufre importantes modificaciones que pueden influir en la absorción, como por ej. disminución de la motilidad intestinal y del vaciado gástrico, aumento del pH gástrico, o disminución del flujo sanguíneo intestinal. No obstante, estos cambios no influyen de una manera importante en la biodisponibilidad del medicamento.

En ciertos medicamentos, antes de que alcancen la circulación sistémica, se produce el llamado efecto de primer paso. En el paciente mayor se producen ciertas modificaciones a nivel hepático que dan lugar a una reducción de dicho efecto con el consiguiente aumento de la biodisponibilidad de ciertos fármacos, como ocurre en el caso de verapamil o clordiazepóxido.

**Tabla III.** Cambios fisiológicos que alteran la farmacocinética en el anciano.

<u>Proceso cinético</u>	<u>Cambio fisiológico</u>	<u>Consecuencia</u>
Absorción	↓ nº cels absorptivas	↓ absorción de ciertos nutrientes
	↓ transporte activo	↓ absorción Ca, Fe, tiamina, aminoácidos
	↑ pH gástrico	↑↓ solubilidad e ionización
		↓ degradación gástr de F ácido-sensibles
	↓ V vaciamiento gástrico y tránsito intestinal	↓ V absorción
	↓ efecto primer paso	↑ biodisponibilidad F lenta absorción
		↓ absorción F poco solubles
		↑ BD F alta extracción hepática
Distribución	↓ tamaño corporal	↓ Vd F hidrosolubles
	↓ agua corporal	↓ Vd F hidrosolubles
	↓ vol plasmático	↑ Vd F liposolubles
	↑ grasa corporal	↑ Vd F liposolubles
	↓ albúmina plasmática	↑ fracción libre fármacos ácidos
	↑ α-globulinas plasma	↓ fracción libre fármacos básicos
Metabolismo	↓ capacidad mtb reacc fase I	↓ metabolismo
	↓ masa hepática	
	↓ flujo plasmático hepático	↓ metab F con alta extracción hepát
Excreción renal	↓ masa renal	
	↓ flujo plasmático renal	
	↓ filtración glomerular	↓ aclaramiento renal de fármacos
	↓ secreción tubular activa	

Modificado de Terleira<sup>9</sup> y Baena<sup>15</sup>

La duración de un fármaco en el organismo es dependiente de su volumen de distribución, del metabolismo (principalmente hepático), y del aclaramiento (principalmente renal), o de la combinación de ambos. Todos ellos presentan

modificaciones con el envejecimiento. El volumen de distribución viene determinado por el grado de unión a proteínas plasmáticas y por la composición corporal. Esta última cambia sustancialmente con el paso de los años. La proporción de tejido adiposo se incrementa con la edad, lo que resulta en un incremento del volumen de distribución y consecuentemente aumenta el tiempo que permanece el fármaco en el organismo. Esto sucede principalmente con fármacos que actúan a nivel del SNC, como las benzodiazepinas, y con otros como teicoplanina, amiodarona y verapamil. Lo contrario sucede con el agua corporal, que disminuye con la edad, produciendo una reducción del volumen de distribución e incrementando las concentraciones séricas de fármacos hidrosolubles (como aspirina o litio).

Parte del fármaco presente en la sangre se encuentra unido a proteínas plasmáticas y parte en forma libre, siendo esta última la que presenta actividad farmacológica. La composición de dichas proteínas varía con la edad. Así, la albúmina se encuentra disminuida, lo cual supone una disminución de la unión de fármacos con carácter ácido (digoxina, teofilina, fenitoína, etc), que por tanto verán aumentada su forma libre. De esta manera, con la misma concentración de fármaco total el efecto es mayor. La glicoproteína ácida es un reactante de fase aguda que se incrementa con el envejecimiento, así los fármacos básicos (lidocaína, propanolol, entre otros) que se unen a ella tienen su fracción libre disminuida y, en este caso, con la misma concentración de fármaco total el efecto es menor.

El porcentaje de fármaco metabolizado por el hígado está determinado por la función hepática y el flujo sanguíneo. Estos factores también varían considerablemente entre los pacientes mayores. En general la masa hepática disminuye con la edad, y el número de hepatocitos funcionantes se reduce, además de que el flujo sanguíneo hepático se encuentra reducido. Las reacciones químicas que ocurren en dicho órgano, se pueden clasificar en dos grupos, reacciones de fase I (oxidación, reducción) realizadas por el sistema microsomal y reacciones de fase II (conjugación). Las primeras son más lentas en el mayor debido a que se produce un declive de su función con el envejecimiento, mientras que las segundas apenas se afectan. Por lo tanto, fármacos que presenten un metabolismo de fase I como

diacepam o alprazolam presentarán un aumento de la duración de su efecto, cosa que no ocurre con loracepam u oxacepam, que sufren un metabolismo de fase II<sup>9</sup>.

Finalmente, la excreción renal de los fármacos sufre relevantes cambios. Con el envejecimiento el riñón sufre modificaciones anatómicas y fisiológicas que hacen que la eliminación de los medicamentos sea más lenta (el número de glomérulos, el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular disminuyen con la edad). El cambio farmacocinético más significativo del envejecimiento es la disminución del filtrado glomerular, disminución que se cifra en 1 ml/min/año a partir de la edad adulta<sup>16</sup>, habiéndose descrito una reducción del filtrado glomerular del 35 % entre los 20 y los 90 años<sup>17</sup>. Sin embargo, cuando se estudió el efecto de esta alteración sobre 4 fármacos en particular (atenolol, piracetam, hidroclorotiazida y triamtereno), no se apreciaron consecuencias clínicas. Existen por el contrario fármacos con un estrecho rango terapéutico (como amantadina, aminoglucósidos, cimetidina, hipoglucemiantes orales, digoxina, litio o procainamida) en cuyo caso, más que el efecto del deterioro fisiológico de función renal sobre su aclaramiento, deberíamos considerar además la comorbilidad y la polifarmacia como factores más influyentes en las concentraciones finales del fármaco<sup>16</sup>. De hecho, sabemos que la excreción renal de los fármacos se encuentra notablemente reducida en los casos de deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, retención urinaria, nefropatías y pielonefritis<sup>17</sup>. Posiblemente la suma de modificaciones anatómicas y fisiológicas descritas constituya el factor de mayor importancia en la acumulación de medicamentos en los pacientes geriátricos<sup>9</sup>.

### **I.2.2 Problemas con el uso de la medicación en los pacientes ancianos**

Un 83% de los pacientes mayores maneja su propia medicación, por lo tanto los médicos deben tener en cuenta una serie de factores que pueden influir en el correcto consumo de los tratamientos en este subgrupo de población:

- Trastornos de memoria / Deterioro cognitivo / Bajo nivel educacional.
- Deterioro de agudeza visual y auditiva.
- Pérdida de destreza manual.

- Fármacos de venta libre.
- Polifarmacia / Existencia de múltiples prescriptores / Complejidad de las pautas terapéuticas
- Pluripatología
- Ageísmo
- Incumplimiento terapéutico

Una de las causas más frecuentes de mal uso de fármacos en ancianos es la dificultad para comprender las órdenes médicas o los prospectos, sin olvidar las alteraciones de memoria u otros déficits cognitivos tan frecuentes en esta etapa de la vida. Otras situaciones prevalentes en el anciano y que pueden influir en la toma de medicación incluyen: pérdida de visión, esencial para poder leer los prospectos o el nombre de los fármacos, defectos sensoriales o estructurales en las manos (deformidad por artrosis) que afectan la destreza manual e impiden abrir los envases, y la pérdida de audición que puede interferir en la comprensión de cómo ha de utilizarse la medicación.

Otro factor a tener en cuenta es el elevado número de mayores que no ven los medicamentos de venta libre como fármacos, y por tanto no hacen referencia de su uso al médico, con las posibles implicaciones en cuanto a interacciones o efectos adversos de difícil explicación para el facultativo. Muchos de estos mayores suelen acudir a diversas farmacias y visitar a diferentes médicos de forma simultánea, por lo que pueden recibir distintas informaciones, propiciándose de este modo una mayor dificultad para la comprensión, adhesión y manejo de su tratamiento. Lógicamente, las dudas acerca de cómo han de tomar la medicación se incrementan conforme aumenta el número de fármacos prescritos. Por otra parte, el régimen terapéutico también puede influir, por ejemplo varias dosis al día son más difíciles de recordar que las dosis únicas. Además, hay que tener en cuenta que los cambios frecuentes en la medicación contribuyen a aumentar las dudas sobre el tratamiento.

Cerca del 80% de los mayores padece alguna enfermedad crónica como diabetes, hipertensión, artrosis, o insuficiencia cardiaca, entre otras, siendo frecuente la

pluripatología. Muchas de estas enfermedades como las hepatopatías, diabetes, hiper o hipotiroidismo, insuficiencia cardiaca, broncopatías o insuficiencia renal modifican por sí mismas la respuesta frente a los medicamentos. Por otro lado, los diversos fármacos administrados para su tratamiento pueden suponer un potencial riesgo de interacciones, pudiendo disminuir la respuesta terapéutica o bien incrementar la toxicidad<sup>9,17</sup>.

Otro aspecto interesante que debe hacer reflexionar acerca del uso de la medicación en el anciano es la “infrautilización” de fármacos que presentan un beneficio apoyado en la evidencia científica pero que se omiten en el anciano por el “ageísmo”. Kuzuya estudió en Japón a 1875 mayores de 65 años incluidos en un programa de atención a ancianos frágiles, detectando un bajo uso de fármacos antitrombóticos en personas que los tenían indicados por patología cardiovascular, de inhibidores de la acetilcolinesterasa en dementes y de antidepresivos en mayores con diagnóstico de depresión; sin embargo, curiosamente esta omisión del tratamiento no era tan llamativa cuando se trataba de utilizar antidiabéticos o medicación hipotensora<sup>18</sup>. Más recientemente Conejos et al han administrado los criterios START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) a una población de 50 pacientes mayores de 65 años hospitalizados de forma consecutiva en una Unidad de Geriátrica, a 50 pacientes institucionalizados y a otros 50 randomizados del cupo de una consulta de Atención Primaria, encontrando omisiones del tratamiento indicado en un 54%, 46% y 28% de los sujetos, respectivamente<sup>19</sup>.

Numerosos estudios parecen indicar que los niveles de incumplimiento son alarmantes, sugiriendo que más de la mitad de los pacientes no toma correctamente la medicación e incluso puede alterar el régimen terapéutico en función de sus propios criterios. La falta de conocimiento de los pacientes sobre sus medicamentos es otro de los elementos que pueden llevar a un uso no apropiado de éstos<sup>20</sup>. De hecho, la adecuada información del paciente sobre los fármacos que utiliza es un principio esencial para conseguir un uso racional del medicamento<sup>21</sup>. En esta línea durante los últimos años se están tratando de diseñar cuestionarios que valoren adecuadamente este aspecto<sup>22</sup>.

## I.3. POLIFARMACIA Y PROBLEMAS ASOCIADOS

### I.3.1. Definición y generalidades

Se estima que los mayores de 65 años reciben el 30% de los fármacos prescritos cuando, como referimos anteriormente, este colectivo sólo supone alrededor del 17.5% de la población. Por tanto, los estudios sobre utilización de medicamentos tienen una especial importancia en este colectivo, ya que constituyen el núcleo de población principal consumidora de fármacos<sup>23</sup>. Este consumo es variable en función del nivel asistencial en el que se realice el estudio, pero resulta elevado en todos ellos. En los trabajos realizados en la comunidad la media de fármacos por paciente puede oscilar entre 2 y 8<sup>5-8</sup>, estando alrededor del 90% la proporción de ancianos que consume fármacos a diario<sup>7,9-14</sup>, el 40% tiene prescritos al menos 5 fármacos<sup>12,23</sup> y casi el 11% de los mayores de 65 años consumen 10 o más fármacos<sup>12,24</sup>. Estos datos son aún más llamativos en pacientes institucionalizados, donde más de la mitad de la población consume al menos 6 fármacos al día<sup>25</sup>, o en ancianos hospitalizados en los que la media de fármacos recibidos de forma crónica está en torno a 6,5 por persona y día<sup>26</sup>. Existen trabajos que detectan que hasta el 81% de los pacientes que ingresan en una Unidad de Agudos reciben 5 ó más fármacos de forma habitual<sup>27</sup>.

De cualquier modo, el consumo de fármacos en los países industrializados se ha incrementado en las últimas dos décadas de forma drástica. Así, Lapi encuentra en un estudio de seguimiento sobre 568 pacientes que la prevalencia de polifarmacia, definida como el consumo de al menos 5 fármacos, ha ido aumentando con los años<sup>7</sup>.

Actualmente no existe una definición estándar de polifarmacia<sup>28</sup>. Para algunos autores se trata del uso de múltiples medicaciones de forma concomitante<sup>29</sup>, mientras que para otros<sup>30</sup> se considera el uso de más medicaciones de las que estarían indicadas clínicamente representando un uso innecesario. Hajjar<sup>31</sup> realizó una revisión de los artículos publicados en las últimas dos décadas sobre la polifarmacia en el anciano, destacando entre sus conclusiones que no existe en la literatura un punto de corte definitivo y común a todos ellos. En este sentido, estudios previos han considerado cifras tan dispares como 2, 4, 5 y hasta 9 fármacos como polimedicación<sup>7,8,24,25,31-39</sup>. En

un intento de aportar luz a este asunto, Viktil y colaboradores<sup>40</sup> se propusieron investigar, sobre una muestra de pacientes ingresados en cinco hospitales generales de Noruega, cual podría ser el punto de corte a partir del cual se detectaría de una forma adecuada la aparición de problemas relacionados con la polimedicación. Para ello compararon un grupo que consumía al menos 5 fármacos con un grupo control, constituido por aquellos que consumían menos de esa cifra, concluyendo que este punto de corte presentaba un valor limitado, al menos en dicho entorno clínico. Sin embargo, no tenemos constancia de que se haya realizado un estudio de similares características en la comunidad. De cualquier modo, como en la mayoría de los trabajos que le precedieron, encuentran una relación significativa entre el número de fármacos consumidos en el momento del ingreso y la posibilidad de desarrollar un efecto secundario durante el mismo.

A pesar de lo referido, según la bibliografía revisada sobre el tema, mayoritariamente se considera polifarmacia el uso concomitante de 5 ó más fármacos<sup>6,25,32,39,41,42,43-57</sup>. Teniendo en cuenta este punto de corte, la prevalencia de polifarmacia en mayores de 64 años que viven en la comunidad puede oscilar para algunos autores<sup>7,39,41,48,58</sup> entre un 20-40%, aunque trabajos más recientes encuentran cifras ligeramente superiores<sup>6,8,24</sup>. En un trabajo ya clásico realizado en población ambulatoria de los Estados Unidos, en el estrato de los mayores de 64 años, el 44% de los hombres y el 57% de las mujeres recibían al menos 5 medicamentos, y el 12% 10 ó más<sup>12</sup>. Posteriormente, Jyrkkä<sup>8</sup> realizó un trabajo en pacientes mayores de 75 años encontrando que hasta el 65% de la población estudiada presentaba polifarmacia (la media de fármacos por paciente fue superior a 7). La prevalencia de polimedicación es superior en los trabajos cuya población la constituyen ancianos que reciben cuidados domiciliarios, como pone de manifiesto un importante estudio multicéntrico realizado en varios países europeos por Fialova y colaboradores<sup>25</sup>, en el que más de la mitad de los mayores de 65 años recibía al menos 6 fármacos. En este importante estudio multinacional no participó España. La variabilidad en los hallazgos es importante y a veces se alcanzan diferencias muy llamativas, de hecho, a modo de ejemplo, de los resultados derivados de un trabajo realizado en Córdoba se desprende que el 76% de los mayores tomaba al menos 5 fármacos<sup>59</sup>, mientras que en otro entorno sanitario

completamente diferente como es Taiwan, el 85% de los pacientes mayores cumplían esta condición<sup>53</sup>. La polimedicación en el anciano es un hecho constatado también por diversos estudios a nivel nacional<sup>10,59-61</sup>, como el previamente comentado.

La polifarmacia se explica, entre otras cosas, porque con el paso de los años se van acumulando las enfermedades y los pseudodiagnósticos, predominando las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento de la población, pero sumándose también una larga lista de síntomas y signos no bien definidos, pero que exigen ser aliviados con una mayor o menor precisión en el diagnóstico y con la indicación de fármacos. A esto hay que sumar los fármacos que, considerados de segundo orden (especialidades publicitarias), se recomiendan por farmacéuticos u otros profesionales sanitarios. Y también en este punto hay que destacar el importante papel que puede tener la automedicación como primera respuesta a la enfermedad, sobre todo para síntomas menores o transitorios, oscilando entre un 40 y un 80% según distintas encuestas<sup>62</sup>.

Los factores comúnmente asociados al consumo elevado de medicamentos según la literatura son: la edad<sup>35,40,58,63-65</sup>, si bien para otros autores ser mayor de 85 años es un factor protector<sup>18,53</sup>; la existencia de comorbilidad<sup>27,35,53,58,66</sup>; el nivel educacional<sup>64,65,67,68</sup>; una mayor frecuentación de los servicios sanitarios<sup>69</sup>; el sexo femenino, la alta prevalencia de trastornos de salud mental (ansiedad y depresión), una pobre salud autopercebida y la intervención de múltiples prescriptores<sup>13,53,67,70-72</sup>, lo que provoca en ocasiones la duplicidad de ciertos tratamientos. En este sentido, en un trabajo realizado en Suecia a partir de un importante registro de 626.258 mayores de 75 años, Haider y colaboradores encontraron como principal población de riesgo para recibir polimedicación (definida como uso concomitante de 5 ó más fármacos), gran polifarmacia (al menos 10 fármacos) y prescripciones potencialmente inadecuadas (en base a un panel propio de consenso), ser mujer y tener un bajo nivel educacional<sup>6</sup>.

### **I.3.2 Consecuencias de la polimedicación.**

Está demostrado que son muchos los problemas asociados al elevado consumo de medicamentos en los mayores: existe un uso indiscriminado de medicamentos de utilidad nula o dudosa, coexisten varias enfermedades crónicas e incapacidades, hay una elevada comorbilidad iatrogénica (un 10-20% de los ingresos son derivados de problemas relacionados con la medicación<sup>73</sup>), y un alto índice de automedicación, lo que, en general, conlleva un importante riesgo de reacciones adversas e interacciones<sup>70</sup>, mayor incumplimiento terapéutico y mayor grado de errores en la dosificación y seguimiento.

De este modo la polifarmacia es un problema complejo cuyas complicaciones podrían ser prevenidas o al menos minimizadas con la implicación de prescriptores, pacientes y cuidadores.

Se ha demostrado que la identificación y prevención de la polifarmacia deriva en una menor incidencia de efectos adversos, interacciones, hospitalización por problemas relacionados con la medicación, duplicidad de fármacos, gasto innecesario relacionado con la medicación y en un mejor conocimiento y autonomía en el uso de medicación por parte tanto del paciente como del cuidador<sup>74</sup>.

Se describen a continuación los principales problemas asociados de un modo u otro a la polifarmacia, como son: los efectos adversos, las prescripciones inapropiadas, los problemas de adherencia, las interacciones o el propio gasto sanitario.

### **I.3.3 Efectos no deseados de los medicamentos en el anciano**

Dentro de este epígrafe más general se van a revisar principalmente los efectos indeseables propiamente dichos o reacciones adversas a medicamentos (RAM), pero también y de forma íntimamente relacionada con éstos, la influencia de la polifarmacia sobre las hospitalizaciones, la alteración de la capacidad física y actividades de la vida diaria, la calidad de vida o sobre la propia imputabilidad de causalidad.

La acepción actual de RAM según la OMS, trasladada a nuestra legislación (RD 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano), es la de “cualquier reacción a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. 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”.

Se ha demostrado que el riesgo de efectos adversos presenta una fuerte asociación con la comorbilidad, el uso de determinados medicamentos y el aumento del número de fármacos<sup>27,29,33,75-79</sup>, pero sobre todos ellos destacan dos factores: edad y polimedicación<sup>80</sup>. Casi todos los estudios sobre polimedicación concluyen que un mayor número de medicamentos se asocia inevitablemente a un incremento en el riesgo de aparición de efectos secundarios<sup>31,48,81-83</sup>, y que el 35% de los pacientes ancianos polimedificados desarrolla algún efecto adverso<sup>31</sup>. Por tanto, la polifarmacia se describe como un factor que incrementa la aparición de problemas relacionados con la medicación, síndromes geriátricos, y morbi-mortalidad en poblaciones ancianas, tanto en Estados Unidos como en Europa<sup>31</sup>.

Según Davidson “cada fármaco prescrito representa un precio para el paciente y el médico en tiempo y esfuerzo; además, cada fármaco consumido provoca un trabajo en la economía interna del organismo y muchos de ellos tienen efectos secundarios. Las reacciones adversas a los fármacos son evidentemente mucho menos probables cuando se reduce la exposición total a los mismos”<sup>83</sup>.

Ya en un trabajo publicado en 1978, Williamson<sup>84</sup> objetivó que en pacientes ancianos que recibían un único fármaco la proporción de los que presentaban algún efecto adverso fue del 10%, incrementándose esta cifra hasta el 27% entre aquellos que recibían 6 o más fármacos.

En cuanto a los ancianos que viven en la comunidad, más de la tercera parte (35%) experimentan un efecto adverso cada año<sup>83</sup>, aumentando la incidencia en el caso de los institucionalizados<sup>85</sup>.

Gandhi<sup>79</sup> y Weingart<sup>86</sup> comunicaron en dos revistas muy influyentes del área de Medicina Interna unos interesantes resultados acerca de la existencia de efectos adversos en el medio ambulatorio, encontrándose una prevalencia muy parecida en ambos (en torno al 27%, 13% de los cuales podían ser considerados graves), y siendo los fármacos más comúnmente implicados los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), beta-bloqueantes, IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y AINE (antiinflamatorios no esteroideos)<sup>79</sup>. Lo que llamaba la atención fue el hecho de que entre los efectos adversos que podrían verse reducidos, el 30-40% de ellos no fueron comunicados al médico<sup>79,86</sup>. En el trabajo de Weingart concretamente se entrevistó a 661 pacientes en una visita inicial, a las 2 semanas y a los 3 meses, en las que se les preguntaba acerca de la aparición de efectos adversos, y de si se lo habían comunicado a sus médicos, sorprendiendo el dato de que únicamente el 69% de los efectos indeseables fueron comunicados a sus médicos. De los efectos no comunicados, en el 21% de los casos podía tratarse de efectos atenuables y en un 2% evitables. Los pacientes que tomaban más fármacos y aquellos que padecían más alergias medicamentosas eran más propensos a comunicar los síntomas.

Por otro lado, con el objetivo de estudiar la posibilidad de predecir reacciones adversas en ancianos, se realizó un estudio en EEUU sobre bases de datos de farmacias centrado en aquellos pacientes que tomaban fármacos considerados “con riesgo de producir efectos adversos importantes” a criterio de los farmacéuticos (benzodiazepinas de vida media intermedia o larga, agentes hipotensores como la metildopa, IMAO y antiespasmódicos, entre otros). Sin embargo, en el plano real encontraron que la mayoría de los efectos adversos declarados por esta población tenía relación con otro grupo de fármacos, los habitualmente más prescritos, principalmente antagonistas del calcio, antiinflamatorios inhibidores de la COX2, antiagregantes y anticoagulantes, lo que hacía pensar por tanto que estos problemas sean de difícil predicción<sup>87</sup>. Precisamente el ácido acetilsalicílico a dosis bajas, los

diuréticos, la warfarina y los AINE son los fármacos implicados con más frecuencia en la aparición de efectos adversos que requieren hospitalización, según se desprende del análisis de 18.820 pacientes realizado por Pirmohamed, quien encuentra el sangrado digestivo como principal efecto asociado<sup>80</sup>. Posteriormente, la revisión sistemática de Kongkaew<sup>88</sup>, en la que incluye 25 estudios, confirma al grupo de los fármacos cardiovasculares como el que se asocia con mayor frecuencia, tanto en adultos como en ancianos, a efectos adversos que cursan con el ingreso hospitalario de los pacientes.

La polifarmacia por tanto es un factor de riesgo bien definido de hospitalización<sup>22,39,56,89</sup>. Se estima que entre un 3,4% y un 6,5% de los ingresos hospitalarios en ancianos se deben a efectos adversos de la medicación<sup>80,88,90</sup>. Chan y colaboradores<sup>81</sup> demostraron que los pacientes mayores de 75 años de edad que ingresaban en un hospital por un efecto adverso tomaban más medicamentos que aquellos que ingresaban por otro motivo. Resulta curioso el hecho de que, de forma general, las mujeres presentan entre un 1,5 y 1,7 más riesgo de presentar efectos adversos relacionados con la medicación que los varones. Así, en una publicación del año 2011, con el objetivo de estudiar las diferencias entre sexos en las hospitalizaciones debidas a efectos adversos de la medicación, Rodenburg<sup>91</sup> revisó todas las hospitalizaciones relacionadas con éstos durante un periodo de 5 años en los Países Bajos (41.260 casos de un total de 9,287.162 hospitalizaciones), encontrando que en todos los grupos terapéuticos (fármacos antineoplásicos e inmunosupresores, antirreumáticos, anticoagulantes y salicilatos, fármacos cardiovasculares y del área neurológica, esteroides y antibióticos), existen diferencias significativas entre sexos en los ingresos hospitalarios derivados de efectos secundarios de fármacos, siendo los del área cardiovascular los que presentaron mayores diferencias.

Existen datos, después de ajustar por múltiples comorbilidades, de que la polimedicación también se asocia con una pérdida en la capacidad física y en la realización de actividades instrumentales de la vida diaria<sup>92,93</sup>. En un trabajo realizado por Corsonello<sup>93</sup> se estudió la aparición de deterioro funcional en una muestra de 506 pacientes mayores de 64 años ingresados en unidades de agudos del área médica. Para ello se analizó la relación entre la pérdida funcional y la utilización de alguna

prescripción potencialmente inapropiada (según los criterios de Beers independientes del diagnóstico clínico), así como con la medicación responsable de efectos adversos, encontrando finalmente que esto último se asoció a mayor deterioro funcional que el uso de prescripciones inadecuadas.

Por otro lado, se sabe actualmente que el riesgo de caídas aumenta<sup>94-96</sup>, y el de caídas recurrentes se duplica en aquellos pacientes que toman cuatro o más medicaciones<sup>94</sup>.

El uso de numerosos fármacos se asocia también razonablemente con pobre adherencia terapéutica, lo que puede originar consecuencias clínicas importantes<sup>97</sup>. Algunos autores consideran el elevado consumo de medicamentos un factor predictor de mortalidad<sup>8,39,43,98,99</sup>. En este sentido Espino<sup>43</sup> describió una asociación estadísticamente significativa entre la polifarmacia, definida en este caso como el consumo de más de 4 fármacos, y la mortalidad en un estudio realizado sobre una población de 3.050 americanos de origen mexicano de entre 65 y 99 años. Más recientemente Jyrkkä<sup>8</sup>, en una muestra de mayores de 75 años residentes en la comunidad, ha comunicado una relación estadísticamente significativa entre la prescripción de al menos 10 fármacos y la mortalidad; por su parte, Beer<sup>39</sup>, en una muestra ambulatoria de 4.260 pacientes mayores de 65 años, también encontró asociación entre el número de fármacos y la mortalidad por cualquier causa.

En cuanto a la influencia sobre la calidad de vida, Franic<sup>100</sup> hipotetizó que la medicación inapropiada influiría negativamente sobre aquella. En su estudio utilizó los cuestionarios Short Form-12 (SF-12) y EuroIQoL's EQ-5D y los criterios de Beers como definición de prescripciones inapropiadas. En esta cohorte de pacientes mayores de 65 años no pudo llegar a demostrar su hipótesis, pero encontró una clara correlación entre la calidad de vida relacionada con la salud y el número de prescripciones, en el sentido de que aquellos que recibían más fármacos tenían una peor percepción de su salud.

Finalmente, la polifarmacia también puede suponer un problema o una dificultad añadida en la evaluación de imputabilidad de las reacciones adversas. Los criterios de Naranjo, que son utilizados con frecuencia para analizar esta causalidad,

pueden resultar complejos de aplicar en el anciano por la pluripatología, comorbilidad y el uso simultáneo de múltiples medicaciones. Además, en estos pacientes las reacciones adversas se presentan a menudo de forma atípica, inespecífica y como síndromes geriátricos. Todo ello dificulta la interpretación de dichos criterios.

### **I.3.4 Utilización de prescripciones potencialmente inapropiadas (PIP)**

La polifarmacia se asocia a un mayor riesgo de presentar prescripción de fármacos potencialmente inapropiados según los diferentes criterios existentes<sup>25,31,33,42,44,59,101-109</sup>. Steinman y cols<sup>44</sup> utilizaron los criterios de Beers 2003 para estudiar, en un Centro Médico de Veteranos, la calidad de la prescripción en una muestra de pacientes mayores de 65 años dependientes y que recibían al menos 5 fármacos al día de forma habitual, encontrando que el uso de PIP (potentially inappropriate prescriptions) es más frecuente cuanto mayor es el número de fármacos que se consumen.

Además, como se describirá más adelante, el uso inadecuado de fármacos se asocia a su vez a un aumento de morbilidad, ingresos hospitalarios<sup>90</sup> y utilización de recursos<sup>110</sup>, caídas<sup>94,111</sup>, y confusión<sup>112,113</sup>. De hecho, hasta un 80% de las reacciones adversas graves son resultado de la prescripción inapropiada<sup>114</sup>.

### **I.3.5 Adhesión al tratamiento**

La existencia de múltiples fármacos en un régimen terapéutico hace que éste resulte más complejo, favoreciéndose por tanto el incumplimiento<sup>115,116</sup>.

En los ancianos la falta de adherencia aumenta la probabilidad del fracaso terapéutico y es responsable de complicaciones innecesarias, que además suponen un aumento del gasto sanitario. Pero con escasas excepciones, los estudios concluyen con resultados inconsistentes acerca del perfil del paciente anciano incumplidor. Y aunque

la edad no es un factor predictivo de la adherencia a los tratamientos, las peculiaridades que caracterizan la utilización de medicamentos en el anciano sí lo son.

Conocer al enfermo incumplidor y los factores que favorecen esa falta de adherencia permitiría diseñar estrategias individuales para su corrección y evitar así sus importantes consecuencias. Son muchos los factores estudiados en el anciano como causa de no adherencia al tratamiento, pero sólo existe una clara evidencia para el aumento de médicos prescriptores, la polimedicación, la complejidad de la pauta posológica, la depresión y el deterioro cognitivo. También el deterioro funcional condiciona habitualmente un incremento del número de fármacos administrados y, por tanto, complica la adherencia. Existen pocas evidencias para los factores sociodemográficos, conocimiento de la pauta posológica o si el prescriptor es o no un especialista<sup>117-120</sup>.

Haynes et al<sup>121</sup> describían el cumplimiento terapéutico como el grado en que la conducta del paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de la dieta o la modificación del estilo de vida, “coinciden” con la prescripción médica. La falta de eficacia del tratamiento por incumplimiento hace que el médico que, en muchas ocasiones ignora este hecho, no pueda valorar con claridad la utilidad del tratamiento y piense que el diagnóstico y/o el tratamiento no sean correctos. Esta circunstancia puede condicionar que se someta al paciente a pruebas complementarias innecesarias, a dosis más altas de las habituales o a tratamientos más agresivos, lo que produce un incremento de los riesgos para el paciente.

En la actualidad no existe un método único que sea considerado de referencia para medir la adherencia, por lo que se deben utilizar varios de ellos con el fin de paliar las insuficiencias que entre todos poseen. En la clínica es muy importante identificar a los pacientes no cumplidores, incorporando esta actividad a la rutina diaria; por lo tanto, conviene emplear métodos sencillos que no consuman grandes esfuerzos o tiempo. Por otro lado, el debate está abierto sobre a quién se debería dirigir estas actuaciones; mientras que diversos autores señalan que deben dirigirse a todos los pacientes y que el buen control de la enfermedad no asegura el buen cumplimiento, Haynes<sup>122</sup> afirma que se debería dirigir a los pacientes de riesgo de incumplimiento. Lo

que sí resulta claro es que el paciente anciano polimedcado es considerado la principal diana de actuación y que conviene aplicar periódicamente métodos de detección del incumplimiento para descubrir errores en la prescripción y reforzar actitudes correctas que mejoren la adherencia<sup>117</sup>.

Los métodos disponibles para medir la adherencia al tratamiento se clasifican en: métodos objetivos directos, métodos objetivos indirectos y métodos subjetivos.

- **Métodos objetivos directos:** se basan en la determinación del fármaco, de sus metabolitos o de sustancias trazadoras en algún fluido biológico, frecuentemente sangre u orina. Se asume que su presencia en ellos expresa que el medicamento se ha tomado; aunque esto no es totalmente cierto ya que pueden dar por buen cumplidor al incumplidor de bata blanca. En general, son muy objetivos y específicos y obtienen índices de incumplimiento más elevados que los métodos indirectos. Sin embargo, son más difíciles de realizar y debe contarse con técnicas (enzimoinmunoanálisis o cromatografía) y reactivos.

- **Métodos objetivos indirectos:** valoran el incumplimiento a partir de circunstancias que se relacionan con él y con el grado de control de la enfermedad. Los más utilizados son:

- a) *Recuento de comprimidos:* se basa en el recuento de la medicación que queda en el envase que se ha prescrito al paciente, y que éste debe aportar en la visita siguiente (puede hacerse por sorpresa en el domicilio, lo que aumenta su fiabilidad). En los ancianos puede infraestimar la adherencia ya que tienden a retirar las recetas de la farmacia antes de que se les acabe la medicación y acumular en el domicilio más comprimidos de los que necesitan.

- b) *Monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MENS):* Es un sistema sofisticado de recuento de comprimidos que incorpora a la tapa del envase que los contiene un monitor electrónico que registra las aperturas que se hacen. El coste de los MENS hace que suelen quedar limitados a estudios de investigación o ensayos clínicos.

c) *Valoración de la asistencia a las citas previas programadas.* Se estima que la ausencia a citas concertadas es una de las formas más frecuentes de incumplimiento; aunque es un método sencillo de realizar, no es un buen método en la población anciana pues, entre otras cosas, no implica que los pacientes que acuden a las citas sean buenos cumplidores del tratamiento, ni tampoco que los que no acuden tengan que ser obligatoriamente incumplidores.

d) *Control de las visitas a enfermería para recoger recetas incluídas en la "Cartilla de Largo Tratamiento (CLT)".* Se ha utilizado para conocer si se han recogido las prescripciones crónicas y cuantos días ha estado sin medicación. A priori parece un método adecuado para medir la adherencia en ancianos con enfermedades crónicas y polimedicados, pero su fiabilidad no está realmente testada en nuestro medio.

e) *Valoración de la eficacia terapéutica alcanzada.* La eficacia de este método se ve mermada porque con frecuencia existen otros factores, independientes de la adherencia al tratamiento, que pueden influir en los resultados.

f) *Valoración de los efectos adversos de los medicamentos.* Un ejemplo de buena adherencia a los betabloqueantes para el tratamiento de la hipertensión sería el mantenimiento de la frecuencia cardiaca baja. Es un método limitado porque muchos de los medicamentos que habitualmente se utilizan no producen efectos secundarios susceptibles de ser usados como indicadores.

- **Métodos subjetivos (indirectos):** valoran las conductas y los conocimientos sobre la enfermedad y el tratamiento que tienen los pacientes. Son sencillos, económicos y los más adecuados cuando la población a valorar es amplia; pero son poco objetivos ya que la información que utilizan suele provenir del propio enfermo, de un familiar, o del médico, por lo que, en general, sobreestimen la adherencia al tratamiento. Los más utilizados son:

a) *Juicio del médico acerca de cómo el enfermo cumple.* Es tan sencillo como inexacto.

b) *Técnicas de entrevista*. Se basan en preguntar directamente al enfermo sobre su cumplimiento. Son métodos muy fiables si el enfermo se confiesa mal cumplidor (alto valor predictivo positivo), pero cuando se comparan con otros métodos más exactos, se comprueba que un número importante de enfermos que aseguran tomar la medicación, no dicen la verdad.

Entre las técnicas de entrevista destacan:

1. Cuestionarios que analizan el “grado de conocimiento” que el enfermo tiene sobre su enfermedad. Se basan en que un mayor conocimiento acerca de ella mejora la adherencia.

2. Cuestionario de Morisky-Green. Pretende valorar si el enfermo “adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica” de su enfermedad, asumiendo que si esas decisiones son correctas el enfermo es buen cumplidor de la medicación. No es útil en prescripciones “a demanda”.

3. Cuestionario de “comunicación del autocumplimiento” propuesto por Haynes y Sackett para valorar el cumplimiento en el tratamiento antihipertensivo. Es el más sencillo para utilizar en Atención Primaria. Entre los pacientes que dicen hacerlo bien hay un elevado número que no lo hacen; sin embargo, es un método fiable si el enfermo se confiesa mal cumplidor, e incluso se ha señalado que estos malos cumplidores habitualmente suelen responder de forma positiva a las medidas e intervenciones que se les proponen, en los casos en que manifiestan su predisposición a seguirlas.

4. “Comprobación fingida o *bogus pipeline*”. Consiste en proponer al paciente que se definió como cumplidor la recogida de una muestra de orina para detectar en ella restos del medicamento tomado; a continuación se le pregunta si cree que va a contener mucho, poco o nada del mismo. Si señala que contendrá mucho será un buen cumplidor, pero si la respuesta es la última, probablemente es un incumplidor. Se puede realizar si existen dudas sobre el cumplimiento o se quiere afinar más en la detección de los no cumplidores<sup>117</sup>.

La investigación sobre la adherencia terapéutica en los ancianos fue declarada de interés prioritario en la década de los noventa<sup>118</sup>. Sin embargo, en una revisión<sup>119</sup> de artículos originales sobre incumplimiento terapéutico publicados en España en un periodo de 30 años (1970-2000), sólo dos analizaban la adherencia en los ancianos<sup>118, 123</sup>. En una revisión de 1993 no se hace referencia a ninguno<sup>124</sup>, lo que da idea de la escasa sensibilidad que se tiene hasta hace bien poco sobre el tema. No obstante, en la última década se han prodigado en nuestro país más trabajos acerca del cumplimiento y sus consecuencias<sup>125-136</sup>, intentándose desarrollar sistemas que permitan una mejora de este problema<sup>137</sup>. Teniendo en cuenta el incremento de población anciana esperada para los próximos años (según el INE, el grupo de edad de mayores de 64 años se duplicaría en tamaño y pasaría a constituir el 31,9% de la población total de España en 2.049)<sup>138</sup>, el incremento del consumo de medicamentos que parece imparable y la tendencia cada vez mayor a consultar a diferentes especialistas, parece lógico pensar que la falta de adherencia terapéutica en los ancianos con enfermedades crónicas tiene que ser un tema prioritario también para los médicos de atención primaria. Un estudio realizado en pacientes con enfermedades crónicas polimedcados a los que se les encuesta sobre si toman su medicación correctamente (método que sobrevalora el cumplimiento), describe que entre los mayores de 65 años afirman buena adherencia el 75% de los que toman un medicamento, el 68% de los que toman dos, el 54% de los que toman tres, el 35% de los que toman cuatro, y así disminuyendo progresivamente hasta el 10% de los que toman nueve<sup>125</sup>.

### **I.3.6 Interacciones farmacológicas**

La interacción medicamentosa debe entenderse como una modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y duración del efecto, asociada a la administración previa o simultánea de otros medicamentos (interacciones entre medicamentos) o alimentos (interacciones entre medicamento y alimento), así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre medicamento y enfermedad). Desde una perspectiva farmacológica estricta, algunas interacciones podrían llevar a una modificación deseable o buscada del efecto

terapéutico. Sin embargo, desde el punto de vista del riesgo, el esfuerzo debe centrarse en la identificación, prevención y resolución de las interacciones que posean una alta probabilidad de causar efectos negativos en la respuesta terapéutica o en la salud del paciente, evidenciados como problemas relacionados con medicamentos de ineffectividad o de inseguridad.

Es necesario tener en cuenta la relación existente entre la polifarmacia y el riesgo potencial de interacciones tanto fármaco-enfermedad como entre fármacos. Para algunos autores, la prevalencia de interacciones potenciales entre fármacos aumenta de forma lineal con el número de fármacos prescritos<sup>139</sup>. En trabajos como el de Johnell<sup>140</sup> se demostró la relación entre el número de fármacos y el riesgo potencial de interacciones medicamentosas. Los autores clasificaron las interacciones potenciales de acuerdo con un sistema desarrollado en Suecia por Sjöqvist<sup>141</sup>, en el que se establecen cuatro niveles de relevancia clínica: tipo A (probablemente sin relevancia clínica), tipo B (relevancia clínica aún no establecida), tipo C (potencial relevancia clínica) y tipo D (potencialmente graves). De este modo, se centraron en los dos tipos más relevantes y graves de las interacciones fármaco-fármaco: tipo C, que puede requerir un ajuste de dosis y el tipo D, que debe ser evitado; y aplicaron el sistema a un registro de 630.743 personas con una edad de al menos 75 años, encontrando una fuerte asociación entre ambas variables (número de fármacos y riesgo potencial de interacciones medicamentosas). Esta asociación fue aún mayor en el caso de interacciones potencialmente más graves<sup>140</sup>.

En ciertas condiciones fisiológicas o patológicas (p. ej., la insuficiencia renal o hepática) puede producirse una alteración en la desintegración, disolución, absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos y, por tanto, en sus concentraciones y efectos. Igualmente, la situación fisiológica o patológica (p. ej., broncoespasmo o broncoconstricción) puede favorecer que el medicamento cause una exacerbación de la enfermedad de base o de enfermedades asociadas en el paciente. Esto es lo que se conoce como interacciones medicamento-enfermedad

También se consideran interacciones medicamentosas las alteraciones que pueden generar algunos medicamentos en los resultados de algunas pruebas o análisis

de laboratorio, o también en la disponibilidad o efectos de algunos nutrientes. Igualmente, con el auge de los productos fitoterapéuticos, se han identificado y caracterizado interacciones de relevancia clínica que se asocian a tales sustancias, como es el caso del hipérico o hierba de San Juan, lo que ha llevado a la consideración de otro tipo de interacciones medicamentosas en las que dichos productos pueden llevar a modificaciones no terapéuticas en el efecto de algunos medicamentos<sup>142</sup>.

### **I.3.7 Gasto sanitario**

No podemos dejar de lado lo que todos los problemas previamente relatados representan en términos contables en cuanto al gasto sanitario<sup>143</sup>. Así, por ejemplo, la aparición de ciertas RAM (reacciones adversas a medicamentos) es causa frecuente de hospitalización, lo que conlleva un importante coste sanitario. Existen variedad de estudios en los últimos años que intentan medir la repercusión económica de este problema.

En un interesante estudio realizado en nuestro país, Ayani y colaboradores<sup>143</sup> se plantearon como objetivo analizar el coste que tenía para el Sistema Público de Salud el diagnóstico y tratamiento de los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel por sospecha de RAM. Como dato más llamativo encontraron que, considerando que cerca del 40% de todas las RAM atendidas en los hospitales es evitable, una disminución del 40% podría producir un ahorro anual equiparable al doble del presupuesto anual que en ese año tenía el Centro de Farmacovigilancia del País Vasco.

Por todo lo previo han tratado de desarrollarse diferentes recomendaciones destinadas a reducir la polifarmacia. Así, el algoritmo Good Palliative–Geriatric Practice para la suspensión de fármacos se validó demostrando ser eficaz para reducir la polifarmacia y mejorar tanto la mortalidad como la morbilidad en pacientes institucionalizados<sup>144</sup>. Posteriormente se ha estudiado su utilidad también en poblaciones con perfil de comorbilidad y situación funcional similar, pero que viven en la comunidad<sup>145</sup>.

Villafaina<sup>146</sup> propone ciertas consideraciones de cara a mejorar las prescripciones en los pacientes polimedcados, con el objetivo de disminuir las consecuencias que de ella se derivan (tabla IV).

**Tabla IV.** Consideraciones para optimizar la prescripción en el paciente polimedcado

1. Realizar una prescripción razonada (diagnóstico preciso y objetivo terapéutico claro).
2. Considerar tratamientos no farmacológicos.
3. Revisar periódicamente la medicación (incluyendo plantas medicinales, medicamentos sin receta y suplementos dietéticos).
4. Interrumpir terapias innecesarias.
5. Considerar como posible Evento Adverso a Medicamento cualquier nuevo síntoma (caída, confusión, incontinencia urinaria, cambios de comportamiento, depresión...)
6. Elegir fármacos seguros siempre que sea posible.
7. Usar dosis ajustadas a función renal.
8. Monitorizar fármacos "problemáticos" (p.e. iones en tratamientos con diuréticos, IECA/ARA II, ISRS, etc).
9. Promover y favorecer la adherencia al tratamiento.

Modificado de Villafaina A<sup>146</sup> y Milton JC<sup>147</sup>

### **I.3.8 Revisión de los Trabajos de Investigación más relevantes sobre Polifarmacia en el paciente anciano**

Se realiza a continuación una puesta al día de las publicaciones más destacadas sobre polifarmacia, debiendo señalar en este punto la importante heterogeneidad de los trabajos en cuanto a entorno sanitario, cortes de edad, metodología y, principalmente, definición de polimedcación. Se muestran todos ellos de forma resumida en la Tabla V.

En aras de encontrar relación entre polifarmacia, definida como el consumo de al menos 5 fármacos, y la calidad de la prescripción, Steinman<sup>44</sup> recogió una muestra de 196 mayores de 64 años (edad media 74,6 años) polimedcados, y coordinó la realización de entrevistas personales por parte de farmacéuticos. A los datos

generados les aplicó los criterios de Beers 2003 sobre medicación inapropiada, así como una adaptación del Índice de Adecuación de la Medicación (MAI) para determinar medicación ineficaz, no indicada y duplicada, considerando prescripción inadecuada de medicamentos (PIM) cualquier circunstancia recogida en ellos. Además utilizó el Assessment of Underutilization of Medication Instrument para determinar omisión de fármacos indicados. La principal conclusión del trabajo fue que la polifarmacia se asociaba a una baja calidad en la prescripción, detectándose PIM en un 65% de los polimedicados (37% según criterios de Beers y 57% según la adaptación del MAI); por otro lado, en más del 40% de los casos coexistían PIM con infrautilización de fármacos.

Paralelamente, Kuzuya (Japón)<sup>18</sup> encontró que la prevalencia de polifarmacia, definida en este caso como la toma de al menos 6 fármacos, estuvo presente en el 36% de los 1.875 mayores de 64 años incluidos en un “programa de frágiles”. Fue un hallazgo interesante determinar que la polifarmacia disminuía a partir de los 84 años, momento a partir del cual se disparó la infrautilización de medicamentos potencialmente indicados, con la excepción de antihipertensivos y antidiabéticos orales. Las situaciones clínicas en las que se hizo más notoria la omisión de tratamiento fueron la demencia (inhibidores de acetilcolinesterasa), la depresión (antidepresivos) y la enfermedad cardiovascular conocida (omisión de antitrombóticos).

En el estudio de Jyrkkä<sup>8</sup> a nivel comunitario, con mayores de 75 años residentes en Kuopio (Finlandia), se llevaron a cabo dos cortes transversales en los que trató de relacionar la toma de más de 5 fármacos y/o de al menos 10 (gran polifarmacia) con la mortalidad. Como se ha citado previamente se estableció una clara asociación en los grandes polimedicados. Uno de los datos más llamativos fue el hecho de que el 28% de los mayores de 75 años, en ambos cortes, tomaban al menos 10 fármacos de forma crónica y que el 75% de la población estudiada presentaba polifarmacia, situándose la media de fármacos por paciente en 7,1.

La misma relación trató de encontrar años antes Espino<sup>43</sup> en un trabajo publicado en una de las revistas más influyentes y de mayor impacto en el ámbito de la Geriátrica. Se trató de un estudio longitudinal de base comunitaria sobre una muestra

representativa de 3.050 ancianos. El primer dato llamativo es que sólo el 12,6% de los pacientes recibía más de 4 fármacos, criterio de polifarmacia en este estudio. A pesar de ello, tras ajustar por factores de confusión, encontró una asociación estadísticamente significativa entre polifarmacia y mortalidad. Sin embargo, en este caso no se encontró como factor de riesgo de mortalidad la medicación potencialmente inapropiada, eso sí aplicando los criterios de Beers 1991, ni tampoco las interacciones potencialmente graves.

El grupo de Jyrkkä<sup>148</sup> analizó una cohorte prospectiva de 294 mayores de 74 años, supervivientes del GeMS (Geriatric Multidisciplinary Strategy for the Good Care of the Elderly Study), previamente comentado. En este caso se trató de encontrar asociación entre polifarmacia, gran polifarmacia y pérdida de función cognitiva (MMSE), funcional (IADL), o deterioro nutricional (MNA-SF), concluyendo que el declinar en cualquiera de las tres escalas citadas estaba asociado al consumo de más de 9 medicamentos (gran polifarmacia). Sin embargo, el recibir entre 5 y 9 fármacos no se asoció a dicho deterioro.

Frutos y colaboradores<sup>72</sup> analizaron una submuestra de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2006 correspondiente a los mayores de 65 años residentes en Castilla y León (n: 458), para detectar los factores que se asociaban a polifarmacia. En ella objetivaron que el 86% de la muestra tomaba al menos 1 fármaco, mientras que el 20,6% tenía prescrito 4 ó más medicamentos. La polifarmacia se relacionó con el hecho de padecer al menos 3 enfermedades crónicas (OR: 18,3), la regular-mala salud autopercebida (OR: 3,4) y el sexo femenino (OR: 1,9).

Beer y colaboradores<sup>39</sup> realizaron un importante estudio observacional prospectivo sobre una muestra de 4.260 mayores de 65 años residentes en la comunidad, encontrando polifarmacia (al menos 5 fármacos) en el 36% de los pacientes. En este mismo estudio se demostró la relación existente entre el número de fármacos que recibían los pacientes y la probabilidad de ingreso hospitalario, episodios cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa.

Slabaugh<sup>58</sup> realizó un estudio de cohorte retrospectiva en la provincia de Emilia Romagna sobre una población de 887.165 ancianos (mayores de 64 años) que recibían al menos una prescripción durante el año de estudio (media de  $6,3 \pm 4,2$  prescripciones). En este caso la prevalencia de polifarmacia (al menos 5 fármacos) estuvo en el 39,4% de la población, incrementándose con la edad y con el número de patologías crónicas. Los fármacos implicados con más frecuencia en los regímenes de polifarmacia fueron antitrombóticos, agentes indicados para el reflujo gastroesofágico o la patología péptica y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Ante la cuestión de si la tasa de polifarmacia era o no similar en los ancianos dependientes o en aquellos que recibían cuidados domiciliarios frente a los ambulatorios, Chan<sup>53</sup> diseñó un estudio observacional longitudinal sobre una muestra de discapacitados en Taiwan. Entre los resultados halló que el 81% de los pacientes recibía al menos 5 fármacos y que hasta un 38% sufría gran polifarmacia (más de 9 fármacos). El principal factor asociado a la polifarmacia fue la frecuentación, es decir, el realizar múltiples visitas médicas. Otros factores relacionados fueron la edad menor de 85 años, vivir en áreas urbanas, alto número de enfermedades crónicas y pobre capacidad funcional.

Sobre una población de perfil similar se realizó en España (Córdoba) un estudio sobre 143 pacientes comunitarios inmovilizados y mayores de 65 años, objetivándose polifarmacia (al menos 5 fármacos) en el 76% de ellos. Los medicamentos más prescritos fueron analgésicos, antiácidos, nitritos y antagonistas del calcio, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina<sup>59</sup>.

Con el objetivo de comparar posibles diferencias de prescripción entre unidades especializadas en hospital de día y la atención habitual por médicos generales, Pitkala<sup>149</sup> realizó en Finlandia un ensayo clínico con 174 sujetos dependientes (edad promedio de 77 años). Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos: uno de ellos acudiría a un hospital de día 2 ó 3 veces por semana durante 2 meses con el objetivo, entre otras cosas, de recibir un seguimiento pormenorizado del tratamiento farmacológico y ajustes continuos de éste para reducir la polifarmacia,

mientras que el grupo control recibiría la atención habitual por el equipo de atención domiciliaria y su médico de cabecera. Aunque la media de fármacos por paciente no arrojó diferencias significativas, en el grupo de intervención se redujo significativamente el número de tomas al día ( $p < 0,01$ ), si bien este efecto sólo se mantuvo mientras duró la intervención, ya que tras unos meses los datos volvieron a ser similares en ambos grupos.

En los últimos años ha emergido con gran intensidad el término *fragilidad*<sup>150</sup> en el campo de la Geriátrica. El Drug Burden Index (DBI) es una herramienta basada en la evidencia que mide la exposición total de una persona a los medicamentos con propiedades sedantes y/o anticolinérgicas, habiéndose demostrado que estas sustancias se asocian de forma independiente con el deterioro en la función cognitiva y física<sup>151-157</sup>. Utilizando el DBI, Gnjidic<sup>57</sup> se planteó buscar la posible relación entre las prescripciones de alto riesgo y la fragilidad incidente durante 2 años. Como prescripciones de alto riesgo se englobaron la existencia de polifarmacia (más de 4 fármacos), gran polifarmacia (al menos 10 fármacos) y los fármacos incluidos en el DBI. Se clasificó a los 1.662 varones mayores de 69 años y residentes en el ámbito comunitario, en “robustos”, “prefrágiles” y “frágiles” según los criterios de Fried<sup>150</sup>. Tras un seguimiento a dos años detectaron que el 6,2% de los clasificados inicialmente como robustos desarrollaron fragilidad. Los resultados demostraron cómo las llamadas prescripciones de alto riesgo pueden contribuir a la fragilidad en ancianos de la comunidad, tanto en el momento basal como al cabo de los 2 años<sup>57</sup>.

**Tabla V.** Resumen de los principales trabajos relacionados con el estudio de la polifarmacia

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Criterio	Tasa de polifarmacia	Factores de riesgo	Consecuencias
Beer, 2011 (Australia)	4260	Varones residentes en la comunidad	≥ 65 años	≥ 5 fármacos	35,8%	No establecidos	Probabilidad de ingreso hospitalario, eventos cardiovascular y mortalidad por cualquier causa
Blanco-Reina, 2015 (España)	407	Residentes en la comunidad	≥ 65 años	≥ 5 fármacos	45%	Comorbilidad (IC Charlson), limitaciones en la ABVD, tener prescripciones Gr C y N (Deterioro cognit. protector)	No establecidas
Chan, 2009 (Taiwan)	11788	Dependientes	≥ 65 años	Polifarmacia: 5-9 Gran Polif.: ≥ 10 fármacos	81% 38%	Nº prescriptores, < 85 años, zonas urbanas, ambulatorio, > nº enf. crónicas, pobre capacidad funcional Gran Polifarmacia: lo previo, ser varón y estar casado	No establecidas
Díez-Manglano 2015 (España)	457	Pluripatológicos en Unidades de MI o Geriatria	≥ 65 años	≥ 5 fármacos Gran Polif.: ≥ 10	53,8% 33,9%	Enf. Cardiaca, respiratoria, DM complicada, e ingresos. (Delirium como protector)	No encontrada para supervivencia a 1 año
Espino, 2006 (Estados Unidos)	3050	Mexicanos residentes en la comunidad en EEUU	65-99 años	> 4 fármacos	12,6%	No establecidos	Mortalidad
Frutos, 2011 (España)	458	ENS	≥ 65 años	≥ 4 fármacos	20,6%	≥ 3 enfermedades crónicas, salud autopercibida regular-mala y sexo femenino	No establecidas
Gavilán, 2006 (España)	143	Inmovilizados, ambulatorios	≥ 65 años	> 4 fármacos	76,1%	No establecidos	Uso de PIM
Gnjidic, 2012 (Australia)	1662	Varones residentes en la comunidad	≥ 70 años	Polifarmacia: ≥ 5 fármacos. Gran Polif.: ≥ 10	37,7% 4,8%	No establecidos	Fragilidad y fragilidad incidente

Tabla V. (Cont.) Resumen de los principales trabajos relacionados con el estudio de la polifarmacia

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Criterio	Tasa de polifarmacia	Factores de riesgo	Consecuencias
Haidler, 2009 (Suecia)	626258	Registro de prescripciones farmacológicas de Suecia	75-89 años	Polifarmacia: $\geq 5$ fármacos. Gran Polif.: $\geq 10$ fármacos	57% 18%	Bajo nivel educacional y sexo femenino	No establecidas
Harugeri, 2010 (India)	814	Hospital terciario	60-95 años	Polifarmacia: 5-9 fármacos. Gran Polif.: $\geq 10$ fármacos	45% 45,5%	$\geq 3$ diagnósticos, angina y estancia $\geq 10$ días	No establecidas
Herr, 2015 (Francia)	2350	Ambulatorio	$\geq 70$ años	Polifarmacia: 5-9 fármacos. Gran Polif.: $\geq 10$	53,6% 13,8%	Polifarmacia como FR de Fragilidad (con gradiente del nº de fármacos)	Gran polifarmacia y Fragilidad predictores de mortalidad
Jyrkkä, 2009 (Finlandia)	601	Habitantes de Kuopio (Finlandia)	$\geq 75$ años	Polifarmacia: 6-9 fármacos. Gran Polif.: $\geq 10$	33-39% 28-28%	No establecidos	Mortalidad (sólo el grupo de gran polifarmacia)
Jyrkkä, 2011 (Finlandia)	294	Habitantes de Kuopio (Finlandia)	$\geq 75$ años	Polifarmacia: 6-9 fármacos. Gran Polif.: $\geq 10$	34,7-39,5% 17,7-25,8%	No establecidos	Gran Polif. se asoció con pérdida de función cognitiva (MIMSE), funcional (IADL), y deterioro nutricional (MNA-SF)
Kuzuya, 2006 (Japón)	1875	Ancianos "frágiles" de la comunidad	$\geq 65$ años	$\geq 6$ fármacos	36%	ICC, cardiopatía isq. y DM Protectores: Edad $\geq 85$ años y demencia	No establecidas
Lapi, 2009 (Italia)	568	Comunidad	$\geq 65$ años	$\geq 5$ fármacos	8,8-21,6%	Comorbilidad	PIM
Marcum, 2012 (Estados Unidos)	678	Hospitalizados	$\geq 65$ años	5-9 fármacos $\geq 10$ fármacos	35,4% 44,8%	No establecidos	Hospitalización por efectos adversos
Molina, 2012 (España)	2914 historia cl 385 entrev	Comunidad	$\geq 65$ años	$\geq 5$ fármacos Gran polif.: $\geq 10$	49,6% 18%	No establecidos	No establecidas

Tabla V. (Cont.) Resumen de los principales trabajos relacionados con el estudio de la polifarmacia

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Criterio	Tasa de polifarmacia	Factores de riesgo	Consecuencias
Onder, 2012 (8 países europeos: SHELTER Study)	4023	57 residencias de ancianos europeos	≥ 65 años	Polifarmacia: 5-9 fármacos Gran Polif: ≥ 10	49,7% 24,3%	Enfermedades crónicas, depresión, dolor, disnea, síntomas g-i Asociación inversa con edad, ABVD (dependencia), y deterioro cognitivo	No establecidas
Payne, 2014 (Escocia)	180815	Ambulatorio (registro electrónico)	≥ 20 años	Polifarmacia: 4-9 fármacos Gran Polif: ≥ 10	16,9% 4,6%	Edad > 70 años Multimorbilidad (nº) y condiciones clínicas concretas: cardiovascular, epilepsia	No establecidas
Pitkala, 2001 (Finlandia)	174	Atención domiciliaria	43-91 (media 77 años)	≥ 5 fármacos	68,9%	No establecidos	No establecidas
Saltvedt, 2005 (Noruega)	254	Hospitalizados [Unidades de Geriátrica (UG) vs Sala Médica (SM)]	≥ 75 años	≥ 5 fármacos	UG: 32% SM: 39%	No establecidos	No establecidas
Slabaugh, 2010 (Italia)	887165	Base de datos (farmacia) residentes en Emilia Romagna	≥ 65 años	≥ 5 fármacos	39,4%	Edad avanzada, sexo masculino y vivir en zonas urbanas	No establecidas
Steinman, 2007 (Estados Unidos)	196	Atención Primaria	≥ 65 años	≥ 5 fármacos	No determinada	No establecidos	Mala calidad prescripción (uso de PIM)

Tabla V. (Cont.) Resumen de los principales trabajos relacionados con el estudio de la polifarmacia

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Criterio	Tasa de polifarmacia	Factores de riesgo	Consecuencias
Best, 2013 (Australia)	329	Hospitalario	≥ 65 años	> 5 fármacos	60%	No se encontró asociación con ninguna vble clínica	No establecidas
Blozik, 2013 (Suiza)	33597	BD Compañía de Seguros	≥ 18 años	≥ 5 fármacos	17% (> 18 a)	Polifarmacia asociada a MPI (Beers 2003)	No establecidas
Turner, 2014 (Australia)	385	Consulta Oncología Médica	≥ 70 años	≥ 5 fármacos Gran Polif: ≥ 10	57%	Prefragilidad y Fragilidad Comorbilidad (IC Charlson) Peor función física	No establecidas
Aubert, 2016 (Suiza)	1002	Atención Primaria (universitario)	≥ 50 años	≥ 5 fármacos	37%	Edad, IMC, multimorbilidad, HTA, DM, IRC, ECV	No establecidas
Martín-Pérez, 2017 (España)	7835	Ambulatorio Encuestas Nacionales de Salud (2006 y 2012)	≥ 65 años	≥ 4 fármacos	2006: 32,5% 2012: 36,7%	No establecidos	No establecidas

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

ENS: Escuela Nacional de Sanidad

DM: Diabete Mellitus

ICC: Insuficiencia Cardia Congestiva

IC: Indice de Comorbilidad

BD: Base de Datos

IMC: Indice de Masa Corporal

HTA: Hipertensión Arterial

IRC: Insuficiencia Renal Crónica

ECV: Enfermedad Cardiovascular

## I.4 PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE MEDICAMENTOS (PIM)

### I.4.1 Definición e instrumentos de medida.

Una prescripción se considera inadecuada cuando los riesgos asociados a su uso superan a los beneficios esperables, o por ser ineficaces en estos pacientes, especialmente si se dispone de otras alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. También deben considerarse prescripciones inadecuadas el uso de ciertos fármacos a altas dosis, o durante un periodo de tiempo demasiado prolongado, el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad, y fármacos duplicados o de la misma clase. En la actualidad, las prescripciones inadecuadas deben incluir además la no utilización de fármacos beneficiosos que estén clínicamente indicados<sup>39,158,159</sup>.

La prescripción inadecuada de medicamentos (PIM) (también sinónimo de PIP en inglés), en el paciente mayor ha venido siendo estudiada en muchos países y en múltiples ámbitos (pacientes que residen en la comunidad, institucionalizados, pacientes hospitalizados, consultas externas, etc).

Para identificar este problema la herramienta más utilizada durante los últimos años han sido los **Criterios de Beers**. Desarrollados inicialmente en el año 1991 por un panel de consenso de 13 expertos para detectar PIM en residencias de ancianos de Estados Unidos<sup>160</sup>. En un principio incluían 30 fármacos o grupos de fármacos considerados inapropiados en función de la dosis o duración del tratamiento, de los cuales 12 fármacos o grupos eran considerados inapropiados por sí mismos, independientemente de estos factores. Inicialmente no tenían en cuenta el diagnóstico, pero en las posteriores revisiones<sup>161,162</sup> de los años 1997 y 2003 (Apéndice 1) la consideración de un fármaco como inapropiado comenzó también a valorarse en función del diagnóstico del paciente. A pesar de que los criterios de Beers se convirtieron en los criterios más extensamente utilizados en la literatura, desde hace años se vienen señalando por diversos autores serias carencias. Para empezar, la extrapolación de su uso y de los resultados a otros países se ha visto limitada por las

diferencias en los hábitos de prescripción y por la distinta disponibilidad regional de los fármacos incluidos en esta lista (algunos de ellos raramente prescritos hoy día)<sup>163</sup>, por una carencia de estructura en la presentación de los criterios, y por la omisión de situaciones importantes y comunes de prescripciones inapropiadas<sup>159</sup>. Además, son de una extensión excesiva (68 criterios repartidos en 48 “fármacos a evitar” y 20 “interacciones fármaco-enfermedad”, en la actualización de 2003), obviando por otro lado que algunos de estos fármacos pueden resultar apropiados para pacientes específicos en determinadas circunstancias<sup>164</sup>, hasta el punto de que en la última versión del British National Formulary se incorporan como adecuados algunos fármacos incluidos entre los criterios inapropiados de Beers (por ejemplo amiodarona, doxazosina o naproxeno). Por otro lado, algunos autores describen situaciones en las que se producen PIM no recogidas en los criterios de Beers, o también le atribuyen falta de referencia a la “infraprescripción” u omisión de fármacos que deberían utilizarse, así como a las interacciones y duplicación de medicaciones<sup>159</sup>.

El **Índice de Adecuación de Medicación (MAI)**<sup>165</sup> (Apéndice 2) es un instrumento que mide la adecuación de prescripción según diez criterios que incluyen la indicación, la eficacia, la dosis, la administración, la interacción fármaco-fármaco así como fármaco-enfermedad y los costes. Dado que requiere cierta pericia y experiencia para su administración, el MAI predominantemente es usado como un instrumento de investigación. Además los MAI no hacen referencia explícita a determinados fármacos o grupos de fármacos que son problemáticos en el paciente mayor, ni tampoco recogen los problemas del bajo uso de los medicamentos beneficiosos. En rigor, no se trata por tanto de una herramienta de detección de PIM, sino más bien de búsqueda de mejoras en la prescripción de fármacos específicos<sup>166</sup>.

Otra experiencia en el campo del estudio de la calidad de la prescripción geriátrica es la desarrollada por el “**Assessing Care of Vulnerable Elders**” (ACOVE)<sup>167</sup>. Esta herramienta se caracterizó por cuatro elementos básicos:

1. Desarrollo de la definición de “anciano vulnerable”. Se catalogó como tal a la persona de edad igual o mayor a 65 años con alto riesgo de muerte o declive funcional.

2. Desarrollo de un sistema capaz de identificarlos.
3. Identificación de las condiciones de atención médica que afectan a los “ancianos vulnerables”.
4. Métodos de prevención y gestión de las mismas.

En este contexto se desarrolló un conjunto de indicadores de calidad, basados en la evidencia científica, suficientemente relevantes para los “ancianos vulnerables” a partir principalmente de la revisión sistemática de fuentes bibliográficas, pero también de opinión de expertos, etc. Del mismo modo, se diseñaron una serie de instrumentos y métodos administrativos analíticos a fin de poner en marcha ese sistema de indicadores de calidad<sup>168</sup>.

En 1997 **McLeod** y cols<sup>169</sup> desarrollan un panel de consenso estableciendo una lista alternativa de fármacos que debían ser evitados en el anciano (Apéndice 3), lo que junto a los citados criterios de Beers supuso un impulso nada despreciable en el control de calidad de la prescripción dirigida al paciente geriátrico en distintas áreas de asistencia.

En el año 2000 se validó la denominada **Improved Prescribing in the Elderly Tools (IPET)**<sup>170</sup> (Apéndice 4). Los criterios IPET, de origen canadiense, están formados por los 14 errores de prescripción más frecuentes seleccionados a partir de una larga lista de PI identificadas por un panel de expertos de Canadá (1997). Estos criterios fueron validados en un estudio prospectivo realizado en enfermos agudos hospitalizados, en el que se encontró una prevalencia de PIM del 12,5%. No han sido muy utilizados fuera de Canadá, pero un estudio reciente en Irlanda encontró que el 22% de los pacientes agudos hospitalizados estaban tomando al menos un fármaco inapropiado según estos criterios en el momento del ingreso<sup>171</sup>. Los criterios IPET, a pesar de ser concisos, presentan serias deficiencias, ya que únicamente citan 14 casos específicos por evitar, 3 de los cuales están relacionados con los antidepresivos tricíclicos, cuya prescripción está disminuyendo de forma muy sensible. Además, los IPET consideran peligrosa la asociación de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca

congestiva, en contra de lo que establece la evidencia. Apenas existen datos sobre su utilización en nuestro país<sup>166</sup>.

Todas estas herramientas se desarrollaron respectivamente en EEUU y Canadá, sin que hasta el momento existiesen en Europa unos criterios específicos para identificar PIM, hecho principalmente debido a las diferencias existentes entre los fármacos comercializados en los distintos países. Aún así, tanto los criterios de Beers como los de McLeod se han utilizado para investigar el uso de medicación inapropiada en pacientes mayores en Europa<sup>25</sup>, observándose diferencias significativas en las tasas de prevalencia de medicación inapropiada entre los países del Este (41,1% en la República Checa) y del Oeste de Europa (media de 15,8% con rangos desde 5,8% en Dinamarca hasta 26,5% en Italia). Por otra parte en este estudio multinacional, llevado a cabo por Fialova y colaboradores<sup>25</sup>, también se llegó a otra importante observación con respecto a las herramientas utilizadas, y es que casi la mitad de las medicaciones de las dos listas previamente mencionadas no están aprobadas en la mayoría de los países europeos, lo que constituía una importante limitación para la aplicabilidad de estas herramientas en nuestro entorno sanitario.

Bajo estas premisas y limitaciones de aplicabilidad de los criterios en la región europea, surge en 2007 en Francia (**French Consensus**) la iniciativa de un panel de 15 expertos procedentes de distintas disciplinas (geriatras, farmacólogos, farmacéuticos, médicos generales y un experto en farmacoepidemiología) que, basándose en el método Delphi, elaboraron un listado de fármacos inapropiados<sup>172</sup>. Se adjuntó, como en los criterios de McLeod, una lista alternativa de fármacos. La lista definitiva propuso 34 criterios aplicables a toda la población a partir de los 75 años de edad (veintinueve fármacos o clases de medicamentos para todos los pacientes, y cinco criterios en particular referidos a los medicamentos que deben evitarse en condiciones médicas específicas). Así, por ejemplo, entre los fármacos con relación beneficio/riesgo desfavorable incluyen la indometacina (efectos adversos severos a nivel del sistema nervioso central; fármaco de segunda elección), recomendando como alternativa el uso de "AINE excepto fenilbutazona"; la fenilbutazona (por efectos adversos severos de tipo hematológico, debe ser evitada), pudiendo utilizarse en su lugar "AINE excepto indometacina"; o la reserpina (por somnolencia, depresión, trastornos

gastrointestinales), invitando a usar alternativamente “otros fármacos antihipertensivos, excepto los antagonistas del calcio de acción corta o los de acción central”. Entre las condiciones en las que se deben evitar algunos fármacos citan, entre otros, el uso de urapidilo y prazosin en pacientes con incontinencia urinaria (por posible empeoramiento de la incontinencia urinaria; hipotensión postural)<sup>172</sup>.

Ya en 2008 un grupo de geriatras irlandeses desarrollaron los recientes criterios **STOPP (Screening Tool of Older Person’s Potentially Inappropriate Prescriptions)**<sup>173</sup> (Apéndice 5) y los **START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)**<sup>173</sup> (Apéndice 6), cuyo desarrollo clínico ha sido asumido por la European Union of Geriatric Medicine Society (EUGMS). Estos criterios, organizados por sistemas fisiológicos, pueden ser aplicados rápidamente (en aproximadamente 5 minutos), recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción, y son fáciles de relacionar con los diagnósticos activos y la lista de fármacos que aparecen en las historias clínicas informatizadas de los pacientes. Constan en realidad de dos grupos de criterios: los STOPP (por la palabra inglesa “parar” o “detener”) y los START (por “empezar”). Los criterios START recogen 22 fármacos con un beneficio potencial para el paciente y están dirigidos a evitar su omisión. Los criterios STOPP abarcan, mediante un listado de 65 criterios clínicamente relevantes, la prescripción potencialmente inadecuada y, a diferencia de los Beers, son clasificados según sistemas fisiológicos, enfocando los problemas potenciales asociados con tales prescripciones en el contexto de la pluripatología que experimentan los ancianos; incluyen listas de fármacos cuyo uso está ampliamente extendido en nuestro entorno, hacen especial énfasis en las interacciones fármaco-fármaco y prescripciones con duplicación de clase, además de contemplar múltiples situaciones de PIM que no se mencionan en los criterios de Beers<sup>56</sup>. Estos dos últimos instrumentos, aunque surgen por separado, tienen el objetivo común de velar por la calidad de la prescripción en Geriatría. Sin embargo, aunque ambos requieren a día de hoy de más estudios para verificar su utilidad tanto en la práctica diaria como en la investigación<sup>174</sup>, en sendos trabajos se ha demostrado una alta fiabilidad interobservador tanto entre médicos<sup>175</sup> como con farmacéuticos<sup>176</sup>.

De forma simultánea y basados en los mismos motivos de dificultad de extrapolabilidad de los criterios de Beers, han surgido en el ámbito asiático los **criterios de Winit-Watjana**<sup>177</sup>, en Noruega los **NORGE** (Norwegian General Practice criteria)<sup>178</sup>, y en Alemania los **PRISCUS**<sup>179</sup> (83 medicamentos seleccionados del mercado alemán, presentando como ventaja adicional la propuesta de medicación alternativa más segura para cada medicamento), si bien ninguno de éstos han logrado alcanzar la difusión internacional de los Beers o, más recientemente, de los START/STOPP.

Por último, al haberse tomado conciencia de las limitaciones previamente expuestas sobre los criterios de Beers, se ha publicado en 2012 una nueva actualización de los mismos<sup>180</sup>: **Beers-AGS 2012** (Apéndice 7). En este caso, y de forma paralela a lo que ha hecho la EUGMS con los STOPP/START, esta actualización se ha realizado con el apoyo de la American Geriatrics Society (AGS), logrando una lista más dinámica y próxima a la práctica real de la medicina.

En esta versión de los criterios de Beers se ha incorporado de forma muy clara el sustento que aporta la metodología de la Medicina Basada en la Evidencia, por lo que cada criterio incluye ahora un grado de evidencia y una determinada fuerza de la recomendación. Como principal novedad se ha incluido una tercera lista de “fármacos que deben utilizarse con precaución en el anciano” (p.ej. AAS en mayores de 80 años, o dabigatrán y prasugrel en mayores de 75 o bien con CrCl < 30 mL/min). Respecto a la lista de fármacos a evitar, la principal causa que ha motivado la eliminación de algunos fármacos que formaban previamente parte de esta lista, ha sido la suspensión de su comercialización, situación que afecta hasta un total de siete fármacos, entre los que se encuentra el propoxifeno, que constituía una de las PIP más frecuentes en la literatura americana hasta el momento<sup>101,164,181-3</sup>. Dentro de las inclusiones más novedosas en la lista actualizada, podemos citar como relevantes el uso de benzodiacepinas de vida media corta (independientemente de la dosis), la glibenclamida, la insulina administrada como pauta móvil, metoclopramida y megestrol. En la lista de “interacciones fármaco-enfermedad” lo más llamativo es la inclusión de las siguientes situaciones como PIP: “Inhibidor de la acetilcolinesterasa/síncope”, “Inhibidor selectivo de la recaptación de

serotonina/caídas o fracturas” y “pioglitazona o rosiglitazona/Insuficiencia Cardíaca”. Marcum<sup>184</sup> ha revisado en profundidad en otro artículo de muy reciente publicación las modificaciones acontecidas en la actualización de los criterios de Beers, así como las causas de las mismas. Además, realiza un interesante análisis comparativo entre la versión actualizada de los Beers y los criterios STOPP, destacando tanto sus coincidencias como principales diferencias. En su opinión, la principal omisión de los criterios americanos, que sí está presente en los europeos es el uso de AINE en sujetos hipertensos. Por su parte, considera probado en la literatura la relación de las benzodiazepinas de vida media corta e intermedia con numerosos efectos adversos, considerando apropiada su inclusión como PIP, situación que recoge la lista de la AGS, y no los STOPP.

Aún así la propia AGS reconoce que, a pesar de que tienen un considerable solapamiento con los criterios de Beers 2012 (incluyendo un notable número de medicamentos en común), los STOPP/START continúan abordando algunos aspectos que los Beers no hacen, por lo que proponen utilizar ambas listas de forma complementaria para lograr “guiar a los médicos en la toma de decisiones sobre el uso seguro de medicamentos en ancianos”<sup>185</sup>.

De cualquier modo, y a pesar de sus limitaciones, parece que son necesarias y de gran utilidad estas herramientas estandarizadas de prescripción en ancianos. Este enfoque de apoyo en guías terapéuticas, junto a la práctica de una reevaluación continuada de la medicación, pueden ayudar a disminuir los efectos secundarios graves en este grupo de población<sup>181,186</sup> y, por supuesto, a optimizar la terapéutica. Algunos autores opinan o matizan que estas listas sólo sirven como orientación general para evitar medicaciones potencialmente inapropiadas en el anciano, y aconsejan que su uso debe integrarse en el contexto de una evaluación clínica individualizada, considerando siempre el balance beneficio-riesgo, las comorbilidades y el estatus funcional, entre otras condiciones<sup>9</sup>.

El interés por la aplicabilidad y utilidad de estas herramientas impulsa el desarrollo y actualización de las mismas. De hecho, no dejan de publicarse nuevas iniciativas, casi todas ellas de carácter multidisciplinar y, en muchos casos, por

consenso internacional. Una de las listas recientes es **FORTA (Fit for The Aged)**, también por método Delphi, involucrando un total de 20 expertos (17 geriatras por medicina interna y 3 geriatras especializados en psiquiatría, todo ellos de Alemania y Austria). Presenta una clasificación de fármacos combinando etiquetas o clasificaciones positivas y negativas para cada uno de ellos de cara a ser prescritos de forma crónica en pacientes ancianos. Se evaluaron 190 medicamentos, de los que se reevaluaron 24, casi todos ellos relacionados con el sistema nervioso, particularmente demencia, psicosis y depresión. Este etiquetado o clasificación contempla las siguientes categorías: A (indispensable), B (beneficioso), C (cuestionable) y D (evitable), según el estado de evidencia en seguridad, eficacia y pertinencia global<sup>187</sup>.

Ejemplo de consenso internacional es el **EU(7)-PIM List**, una lista de PIM para ancianos consensuada por expertos de siete países europeos, de forma que pueda usarse para el análisis y comparación de los patrones de prescripción entre los países de este entorno, así como para guiar la práctica clínica. Su versión preliminar fue el anteriormente citado German PRISCUS. El equipo de trabajo inicial incluía geriatras, farmacólogos clínicos, farmacéuticos y enfermeros. Se estableció colaboración con el Seventh Framework European Project Right Time Place Care y con 33 expertos de los siguientes países: Finlandia, Estonia, Holanda, Francia, España y Suecia, además de Alemania. Consta inicialmente de 282 sustancias químicas o fármacos, que se corresponden con hasta 34 grupos terapéuticos, que pueden producir PIM en población anciana. Se tomaron en consideración los criterios PRISCUS, Beers, Canadian y French Lists, además de las sugerencias realizadas por estos expertos de los distintos países. Y se tomó como base el trabajo multinacional de Fialová para contar con las distintas características farmacoepidemiológicas europeas, de modo que inicialmente es la herramienta mejor adaptada a los países europeos. Una posible ventaja es que no se necesitan excesivos datos clínicos para su aplicabilidad. El listado se acompaña además de sugerencias sobre ajustes de dosis y alternativas terapéuticas<sup>188</sup>. Esta herramienta está pendiente de demostrar su aplicabilidad y los potenciales beneficios terapéuticos de su empleo.

También muy recientemente se ha publicado la actualización de los STOPP/START, criterios que se están imponiendo como de referencia en el ámbito

europeo. Su aplicación parece detectar y prevenir eventos adversos y RAM en mayor proporción que los Beers (RAM relacionadas 2,5 veces de forma más frecuente con los STOPP, mientras que las RAM evitables o potencialmente evitables se debieron a medicamentos detectados por los STOPP en el 67% de los casos, frente a sólo un 28% de los medicamentos señalados por los Beers en su v. De 2003). Es un hecho indiscutible que los criterios explícitos de prescripción deben actualizarse periódicamente para poder seguir siendo válidos y aplicables en la práctica médica diaria, ya que el avance del conocimiento puede cambiar muchos de ellos. Así que al sumarse evidencias en la terapéutica, el grupo que desarrolló la versión inicial (2008), en cooperación con un grupo internacional de expertos (19 de 13 países europeos), ha revisado ambas herramientas siguiendo la metodología de consenso Delphi. Se trata de los **STOPP version 2 (Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions)**<sup>189</sup> (Apéndice 8) y los **START version 2 (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)**<sup>189</sup> (Apéndice 9). Se han creado muchas nuevas categorías STOPP, por ejemplo fármacos antiagregantes/anticoagulantes, fármacos que afectan/se ven afectados por deterioro de función renal, o medicamentos con acción anticolinérgica. También han aumentado los START con fármacos del sistema urogenital, analgésicos y vacunas (gripe y neumococo). Todo ello ha incrementado sensiblemente (un 31%) el número total de criterios, que han pasado a 80 STOPP y 34 START. Esta versión ya ha sido traducida y revisada para ser empleada en el entorno español por un grupo de geriatras y farmacéuticos especializados en este campo<sup>190</sup>.

Finalmente, y coincidiendo ya con la ejecución de este proyecto, se han publicado muy recientemente los **AGS 2015 Updated Beers Criteria**<sup>191</sup>. Esta revisión ha contado con un panel de expertos en geriatría y farmacoterapia, trabajando según método Delphi, y siguiendo con el abordaje iniciado ya en la versión de 2012 según los criterios basados en la evidencia (Apéndice 10).

#### **I.4.2 Prevalencia de prescripciones inadecuadas de medicamentos.**

La prevalencia descrita de PIM va a depender de los criterios aplicados, del nivel asistencial estudiado, e incluso del país o región en el que se desarrolle el

estudio. Por tanto, al igual que con los trabajos sobre polimedicación, vamos a encontrar resultados muy heterogéneos.

La aplicación de los criterios de Beers en diversos estudios sobre pacientes de 65 o más años que viven en la comunidad<sup>19,24,25,108,181,183,192-199</sup> llega a detectar al menos una PIM en un porcentaje de pacientes que oscila entre el 18-42%, ampliándose ligeramente el intervalo (12%-40%) cuando se consideran ámbitos como la hospitalización o las residencias de ancianos<sup>19,42,101,105,200-206</sup>. Los últimos años se han administrado los Beers 2003 incluso sobre muestras de pacientes ingresados en UCI, encontrando en este caso que en hasta un 66% de este tipo de pacientes se presentaba al menos una PIM, prevalencia que se podía ver incrementada hasta el 85% en el momento del alta<sup>207</sup>.

Aplicando estos criterios en Europa la prevalencia resultante es algo menor<sup>25,104,106,107,208-212</sup>, con cifras que van desde un 9.8% a un 38.5%, pero la comparación entre los distintos estudios está limitada por la diferente metodología con la que se han llevado a cabo<sup>213</sup>. Para algunos autores las diferencias en la prevalencia de PIM entre unas regiones y otras está en relación con los distintos hábitos de prescripción<sup>25,214</sup>. En un reciente trabajo del grupo de Gallagher sobre una muestra de Atención Primaria, se compararon las tasas de medicación inapropiada utilizando los criterios de Beers y la IPET, encontrándose en este caso resultados similares con ambos<sup>208</sup>. Sin embargo, Maio y colaboradores<sup>199</sup> compararon la aplicación estricta de los Beers 2003 con un panel de consenso italiano basado en los mismos, y llegaron a la conclusión de que la prevalencia de PIM pasaba de un 25,8% con los criterios clásicos a un 59% tras la aplicación de los criterios adaptados a sus hábitos de prescripción.

En uno de los trabajos más relevantes sobre el tema que se han realizado en Europa, Fialova y colaboradores<sup>25</sup> estudiaron una población de 3.877 mayores de 65 años de distintos países a cuyos regímenes terapéuticos administraron los criterios de Beers 1997, Beers 2003 y McLeod. Se detectó una prevalencia de PIM en torno al 20%, pero con una gran variabilidad entre países (41.1% de la muestra de la República Checa presentan al menos una PIM por sólo el 5.8% en Dinamarca), explicado en gran parte

por los motivos ya descritos (diferencias de disponibilidad de fármacos, hábitos de prescripción, costes, etc).

Por su parte, el citado grupo irlandés, crítico con los criterios de Beers, realizó un estudio comparativo entre éstos y los criterios STOPP en 715 pacientes ingresados consecutivamente en un hospital universitario. Estos mayores recibían una media de 6 fármacos cada uno. Los criterios STOPP encontraron PIM en el 35% de los pacientes, frente al 25% de los criterios de Beers, identificando un número mayor de reacciones adversas (el 11,5 vs 6% de los ingresos)<sup>215</sup>. Posteriormente, en un trabajo realizado en una consulta externa de Geriátrica en nuestro país, Montero et al<sup>216</sup> han encontrado una tasa del 54% de pacientes con PIM usando los criterios STOPP, mientras que esta cifra descendió al 26% con los criterios de Beers. En otro trabajo presentado en el mismo Congreso de la EUGMS, y realizado sobre 1.729 pacientes de diversos centros de Atención Primaria, detectaron PIM en un 17-24% de la muestra al aplicar los STOPP y entre un 12-26% con los de Beers<sup>217</sup>. Los últimos años, con la consolidación de los criterios STOPP y la aparición de diversos trabajos que comparan éstos con los Beers, como era previsible, se ha observado una mayor sensibilidad de los criterios irlandeses para detectar PIM en nuestro medio, tanto en ancianos de la comunidad como hospitalizados<sup>218</sup>, si bien las cifras de prevalencia siguen siendo muy heterogéneas incluso para datos procedentes del mismo país<sup>19,108</sup>.

Por otro lado, aplicando los criterios NORGEP sobre regímenes terapéuticos recogidos en una base de datos noruega, la prevalencia detectada de PIP fue del 34,8%, y se observó un aumento del riesgo de estas prescripciones con el número de prescriptores. Otro hecho relevante fue la asociación significativa con el sexo femenino<sup>219</sup>.

En lo referente a los trabajos realizados con los criterios START, los resultados obtenidos señalan elevadas tasas de omisión de fármacos que debían estar indicados en ancianos, oscilando entre un 44-57% en hospitalizados<sup>220</sup> y entre un 23-28% en Atención Primaria<sup>19,108,221</sup>. Si bien en un trabajo realizado en Argentina sobre ancianos de este mismo ámbito y de una óptima situación basal, se apunte hasta cifras de alrededor del 48,2% de omisiones<sup>221</sup>.

### I.4.3 Factores asociados a la PIM

Son muchos los factores descritos en la literatura que predisponen a sufrir PIM y sus consecuencias.

No existen dudas en la actualidad de que la PIM se asocia fundamentalmente con la polifarmacia<sup>25,33,42,44,59,101-107,109,183,195,206</sup>, el sexo femenino<sup>25,59,109,183,195,219</sup>, la mala percepción de la salud<sup>182</sup>, un bajo nivel económico<sup>25</sup>, la intervención de múltiples prescriptores y farmacéuticos, así como con el número de enfermedades crónicas<sup>25,42,104,105,163,183,194,195,199,202,206,219,222,223</sup>. Sin embargo, los resultados en relación con la edad resultan contradictorios, de tal forma que algunos autores encuentran correlación positiva entre la edad y el riesgo de sufrir una PIM<sup>104,107,199,224</sup>, mientras que para otros la prevalencia de PIM disminuye con la edad<sup>206</sup> (hasta el punto de que ser menor de 75<sup>103,42,202</sup> ó de 85 años<sup>25,194</sup> supone un factor protector).

Simon y colaboradores<sup>194</sup> utilizaron los criterios de Zhan sobre una base de datos de 157.517 mayores de 65 años adscritos a un plan privado de asistencia sanitaria en Estados Unidos, detectando que casi el 30% de esta población recibía al menos una PIM. Los principales factores de riesgo asociados fueron el sexo femenino y una mayor comorbilidad, datos congruentes, aunque con una prevalencia algo superior a los hallazgos previos del propio Zhan<sup>181</sup> en 1996 y los de Curtis<sup>195</sup> en 2004.

Blasco Patiño<sup>225</sup>, en un estudio sobre ancianos que ingresan en un Servicio de Medicina Interna, concluye que aquellos que más medicamentos tienen prescritos son a la vez los que mayor número de fármacos injustificados consumen, fundamentalmente a expensas de medicamentos inadecuados, especialmente del tipo psicotropos. Son también aquellos que más patología de base padecen los que más medicamentos sin justificación reciben a diario. En este mismo ámbito Onder y colaboradores<sup>42</sup> encontraron que consumir 5 ó más medicamentos es el principal predictor de PIM. En un trabajo similar realizado en un hospital general de Eslovaquia, Wawruch<sup>105</sup> determinó que la polifarmacia, la depresión, la inmovilización y la insuficiencia cardiaca como motivo de ingreso, fueron los principales factores de riesgo para recibir una PIM.

#### I.4.4 Consecuencias de las PIM

El uso de PIM se asocia con un riesgo superior de presentar efectos adversos, así como con una mayor utilización de recursos sanitarios<sup>85,163</sup>, implicando unos importantes costes económicos<sup>208</sup>. Así, el coste de la morbilidad relacionada con la medicación se ha estimado en valores que pueden encontrarse entre 7,2 y 76,6 billones de dólares al año<sup>226,227</sup>. Arrojando más luz sobre este tipo de cifras, recientemente se ha publicado que durante el año 2007 el Sistema Social Finlandés pagó casi 3 millones de euros (aproximadamente 4 millones de dólares) para financiar a su población fármacos que en realidad constituían una PIM<sup>228</sup>.

Para algunos autores<sup>114</sup> el 80 % de las reacciones adversas más serias son consecuencia de prescripciones inadecuadas. Varios estudios han relacionado el uso de este tipo de prescripciones con una mayor incidencia de depresión, estreñimiento, inmovilidad, síndrome confusional y fractura de cadera, aspectos que van a minar considerablemente la calidad de vida del anciano<sup>229-231</sup>. Otros autores encuentran asociación con un incremento de la sedación, deterioro cognitivo, caídas y fracturas<sup>232-234</sup>. Lin<sup>223</sup>, Hanlon<sup>235</sup>, así como Landi<sup>236</sup> y Albert<sup>237</sup>, en trabajos realizados en Asia, Europa y USA, respectivamente, encontraron asociación entre el uso de PIM en ancianos comunitarios con la pérdida de capacidad física y con un mayor índice de hospitalización. Por el contrario, Corsonello<sup>93</sup> y colaboradores no han logrado establecer dicha relación en el caso de ancianos hospitalizados en una unidad de agudos en Italia, atribuyendo más peso a la presencia de RAM que al uso de fármacos inapropiados. Más recientemente se ha logrado relacionar la aparición de efectos adversos en pacientes hospitalizados con la prescripción inadecuada según los criterios STOPP<sup>56,238</sup>, lo que parece apoyar la comentada relativa utilidad de los criterios de Beers en Europa; concretamente llama la atención el hecho de que Beers 2003 sólo detecte un 20,6% de PIM entre los hospitalizados, cuando la prevalencia reportada por otros trabajos en Europa<sup>215</sup> está entre un 25%-35%. También de forma coherente con esto, en el trabajo de Conejos<sup>19</sup> las tasas han resultado ser de un 26% (criterios de Beers) y de un 54% (STOPP). Estos hallazgos son congruentes con los publicados por el citado grupo italiano<sup>239</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática acerca de las PIM en hospitalizados, su relación con la aparición de eventos adversos y deterioro

funcional, así como las diferencias encontradas en cuanto a prevalencia en virtud de los criterios administrados, apoyándose en ello para justificar las diferencias en los resultados, incluyendo trabajos como el suyo propio<sup>93</sup>.

Aún más allá, la prescripción de medicación potencialmente inapropiada se puede asociar a un incremento significativo de mortalidad y morbilidad en los ancianos<sup>89,240-242</sup>.

En cuanto a los pacientes institucionalizados, la administración de fármacos potencialmente inapropiados, según estudios que utilizan los criterios de Beers 2003, se ha asociado con mayor tasa de ingresos hospitalarios<sup>205,206</sup> y riesgo de muerte<sup>205</sup>.

El uso de fármacos potencialmente inapropiados tiene además una implicación económica significativa. Así, Ryan et al<sup>208</sup> en otro estudio realizado en Irlanda sobre una cohorte de 500 mayores de 64 años usuarios de Atención Primaria, tras aplicar los criterios de Beers 2003 y la IPET, encontraron un 13% y un 10.4% de PIM, respectivamente, lo que podía suponer un coste estimado de 825 y 381 euros al mes en cada uno de los casos. Estos datos no hacen sino confirmar los hallazgos de Fu<sup>226</sup>, quien trató de determinar la relación entre el uso de PIP según los criterios de Beers 2003 y el gasto sanitario, encontrando que la utilización de PIM es un predictor significativo de los gastos de la asistencia sanitaria. Estimó que los gastos sanitarios adicionales relacionados con el uso de PIM estarían alrededor de unos 7,2 billones de dólares (en 2001).

Sin embargo, existen algunos trabajos que no han encontrado que los pacientes con PIM según criterios de Beers presenten un mayor riesgo de efectos adversos<sup>87,93,202,243-245</sup>. Así, un estudio publicado en el NEJM<sup>245</sup> revisa, a través del registro en bases de datos de 58 hospitales de EEUU, las hospitalizaciones debidas a efectos adversos por fármacos. Aproximadamente la mitad de estas hospitalizaciones tuvieron lugar en mayores de 80 años, y se relacionaron con el uso de warfarina en un tercio de los casos, insulinas (14%), antiagregantes plaquetarios (13.3%) y antidiabéticos orales (10.7%). El uso de estos 4 fármacos se asoció con mayor número de hospitalizaciones que el de aquellos otros medicamentos incluidos entre los Beers 2003 o en el Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS). Sin embargo,

la interpretación de tales estudios resulta complicada, tanto por tratarse de estudios retrospectivos, como por carecer de ciertos datos clínicos, lo que obligaba a un uso incompleto y sesgado de los criterios de Beers<sup>213</sup>. Aún así, como se ha comentado previamente, es posible que los criterios de Beers no incluyan en su lista aquellas medicaciones más comúnmente asociadas con efectos adversos evitables en los más ancianos, como ha sugerido un reciente estudio que encuentra que el 12 % de admisiones de hospital estaban relacionadas con efectos adversos a fármacos resultantes de PIM según los criterios STOPP, mientras que sólo el 6% se debían a criterios de Beers<sup>215</sup>. Por lo tanto, parece que identificar la verdadera trascendencia de la utilización de medicación potencialmente inapropiada puede depender de los criterios aplicados<sup>106,183,209,235</sup>, resultando los criterios STOPP más sensibles para detectar efectos adversos relacionados con las prescripciones inapropiadas, al menos en Europa<sup>218</sup>.

#### **I.4.5 PIM más frecuentes**

Según revisión de la literatura americana, las PIM más frecuentemente descritas se corresponden con propoxifeno, amitriptilina, benzodiazepinas de vida media larga y dipiridamol<sup>101,164,181,182</sup>. Esta tendencia es confirmada por Aparasu<sup>101</sup> en una revisión del año 2000, en la que incluyó los ocho mejores trabajos publicados en su entorno hasta esa fecha (en estos casos se utilizó la versión de 1991 de los criterios de Beers).

Por su parte, según las publicaciones europeas, las PIM más frecuentes tienen como fármacos responsables a la amitriptilina, ticlopidina, digoxina y diazepam<sup>25,42,228,246</sup>. La tendencia es similar en ancianos hospitalizados; así Onder<sup>42</sup>, utilizando la revisión de 1997 de los criterios de Beers, encontró que las 3 PIM más frecuentemente utilizadas en una muestra de 5.734 mayores ingresados en Servicios de Medicina Interna y Geriátrica de Italia fueron ticlopidina, digoxina y amitriptilina. Retomando uno de los estudios europeos más relevantes hasta el momento, publicado en JAMA en 2005, y realizado en distintas áreas metropolitanas de la República Checa, Dinamarca, Finlandia, Islandia, Italia, Países Bajos, Noruega y el Reino Unido, se

reclutaron 2.707 pacientes de edad avanzada que recibían cuidados en el hogar, y se aplicaron criterios combinados para la detección de PIM (Beers 1997, McLeod 1997 y Beers 2003), resultando como PIM más prevalentes pentoxifilina, diazepam, amiodarona, amitriptilina y ticlopidina. Se vuelve a destacar la gran variabilidad entre los distintos países en los patrones de prescripción<sup>25</sup>. Un reciente trabajo de Maio<sup>199</sup> en Italia muestra que los AINE, ticlopidina, doxazosina y amiodarona, son los fármacos potencialmente inadecuados en el anciano más prescritos en su medio. En este sentido, Pitkala<sup>211</sup> en Helsinki y Ay<sup>107</sup> en Estambul destacan entre las PIM frecuentes el uso de dipyridamol, además de estar presente en ambos estudios la utilización inadecuada de benzodiazepinas de vida media larga. Curioso resulta también el hallazgo de nitrofurantoína como PIM más prevalente en Holanda<sup>209</sup>, co-proxamol en el Reino Unido<sup>212</sup>, y la prescripción de bisacodilo y nifedipino en otro entorno más lejano, como es Taiwan<sup>223</sup>.

Utilizando los criterios STOPP también se encuentra una gran heterogeneidad en este aspecto, dependiendo del ámbito de estudio y del país. Así, en un trabajo realizado en España<sup>19</sup> destacan como PIM más frecuentes en ancianos que viven en la comunidad el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en personas sin historia de enfermedad cardiovascular y el uso de vasodilatadores en la hipotensión ortostática, mientras que en el trabajo de Ryan<sup>108</sup> en tres centros de salud de Irlanda, fueron los inhibidores de la bomba de protones (IBP) empleados a dosis plenas durante más de 8 semanas, las benzodiazepinas de vida media larga (o con metabolitos de larga acción) y las duplicaciones de clase. En otros trabajos realizados mediante la aplicación de los STOPP, pero en este caso sobre bases de datos en población irlandesa, fueron los IBP, los AINE y las benzodiazepinas de vida media larga las PIP más prevalentes<sup>247,248</sup>.

En el citado trabajo de Ryan<sup>108</sup>, las principales omisiones según los criterios START fueron la antiagregación con AAS (estando ésta indicada por patología cardiovascular, o por fibrilación auricular en presencia de contraindicación para la warfarina), los suplementos de calcio y vitamina D, y las estatinas en mayores de 65 años con enfermedad cardiovascular.

### I.4.6 Optimización Terapéutica: Intervenciones para disminuir PIM

Cualquier iniciativa encaminada a disminuir la incidencia de PIM debe ser coste-efectiva, es decir que principalmente sea barata, esté bien diseñada y sea fácil de poner en práctica.

Wehling propone que los medicamentos se clasifiquen teniendo en cuenta su utilidad para las personas mayores<sup>249-251</sup>, del mismo modo que lo hace la Food and Drug Administration de cara a la seguridad de los medicamentos en el embarazo, con una nomenclatura similar que iría desde la A hasta la D (más X para alto riesgo) (tabla VI).

**Tabla VI.** Clasificación de fármacos Fit for the Aged (FORTA)<sup>249,251</sup>

Clase FORTA	Descripción
A	Indispensable, claro beneficio: seguridad demostrada, incluso en pacientes de edad avanzada en una indicación concreta.
B	Eficacia probada o evidente en personas de edad avanzada, pero con datos limitados del efecto o de seguridad; podría ser omitido en el caso de efectos secundarios o ante la existencia de muchos fármacos de clase A.
C	Dudosa eficacia y perfil de seguridad en personas mayores; debe ser omitido ante polifarmacia o efectos secundarios.
D	Debe evitarse en personas de edad avanzada.

De cara a minimizar la iatrogenia relacionada con el uso de fármacos, Scott<sup>252</sup> propone la realización de un algoritmo que consta de 10 pasos secuenciales:

- 1.- Conocer todos los medicamentos.
- 2.- Identificar a los pacientes en alto riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos.
- 3.- Estimar la esperanza de vida en pacientes de alto riesgo.
- 4.- Definir los objetivos generales de atención en el contexto de la esperanza de vida.

- 5.- Definir y confirmar las indicaciones actuales para mantener un tratamiento.
- 6.- Determinar hasta qué punto el paciente se beneficia de fármacos modificadores de la enfermedad o con intención preventiva.
- 7.- Estimar de forma individualizada en cada fármaco la relación beneficio/riesgo.
- 8.- Revisar la utilidad relativa de determinados fármacos.
- 9.- Identificar los medicamentos que podrían suspenderse o modificar su dosis.
- 10.- Aplicar y revisar un plan de reducción de fármacos con la reevaluación por un único médico responsable de la utilidad de los medicamentos y la adherencia del paciente.

En Parma (Italia) se diseñó un estudio<sup>253</sup> con el objeto de evaluar el conocimiento que tenían los médicos de Atención Primaria acerca de las PIM, basándose concretamente en los criterios de Beers 2003. Resultó llamativo comprobar que cuando se les cuestionaba sobre la valoración subjetiva de su conocimiento, el 88% tenía plena confianza en él, mientras que tras realizar la evaluación tan sólo el 25% de los médicos participantes obtuvo un alto grado de conocimiento acerca de estos criterios, y por tanto de su potencial aplicación a la práctica diaria. Los facultativos que obtuvieron peores resultados fueron aquellos con más años de ejercicio. Lógicamente el trabajo revela un conocimiento inadecuado acerca de la correcta prescripción en ancianos, y anima a establecer estrategias para mejorarlo. En otro estudio<sup>254</sup> de similares características se le plantearon cuestiones similares a médicos residentes de Medicina de Familia y Medicina Interna, poniéndose de manifiesto de nuevo el pobre conocimiento de éstos sobre las PIM en general, así como de los criterios de Beers en particular. Del mismo modo se exponen las numerosas dificultades que puede suponer la prescripción en ancianos, encontrándose correlación entre los años de experiencia y la identificación de “falta de formación sobre guías clínicas de prescripción” como barrera para la misma.

En cuanto a la toma de conciencia para evitar PIM, algunos trabajos han tratado de encontrar características diferenciales en la calidad de la prescripción y el uso de PIM entre las Unidades de Geriátrica y otras especialidades. Saltvedt<sup>45</sup> estudió los hábitos de prescripción en una Unidad Geriátrica de Agudos (UGA) en Noruega y lo comparó con una muestra similar de pacientes que ingresan en el Servicio de Medicina Interna, encontrando que en la UGA se prescribían menos anticolinérgicos (y se suspendían más cuando los traían prescritos) y era menor el riesgo de interacciones farmacológicas.

La Sociedad Japonesa de Geriátrica invitaba a geriatras a reflexionar y comunicar cuáles de los criterios de Beers de 2003 (modificados para su uso en Japón) eran los responsables de mayor número de efectos adversos en su práctica clínica, para poder planificar y poner a punto intervenciones a partir de los datos obtenidos<sup>255</sup>.

También en el marco de la búsqueda de intervenciones para optimizar el tratamiento en los mayores, Tulner<sup>256</sup> estudió los posibles beneficios de realizar una valoración geriátrica integral, encontrando como dato más positivo la reducción del infratratamiento. Si bien, esto ocurre a expensas probablemente de aumentar la polifarmacia debido al diagnóstico de nuevas entidades, a pesar incluso de que con dicha intervención suelen suspenderse fármacos de dudosa utilidad terapéutica e indicación.

Kaur<sup>257</sup> realizó en 2009 una revisión sistemática acerca de las intervenciones y estrategias que podrían reducir la prescripción inadecuada en el anciano (intervenciones educativas, revisiones de medicación, intervención de los servicios de Geriátrica, equipos multidisciplinares, sistemas de apoyo automatizados, políticas reguladoras). Se resumen a continuación los principales hallazgos según las distintas intervenciones.

Dada la variabilidad de los métodos de evaluación, existen ciertas discrepancias para las intervenciones de educación, así como cierta dificultad para establecer de forma global cuántos participantes serían necesarios para que dicha intervención pudiese alcanzar diferencias significativas. Por su parte, los trabajos con sistemas de apoyo automatizados sí mostraron eficacia.

Las intervenciones a través de la revisión de la prescripción por un farmacéutico, tanto en la comunidad como a nivel hospitalario, no arrojan datos significativos, debido principalmente a que los distintos trabajos han utilizado criterios diferentes. Como el efecto de las políticas reguladoras es dependiente de la población implicada, la eficacia de esta intervención resulta variable.

Una de las intervenciones más eficaces es la revisión por equipos multidisciplinares que incluyan un geriatra, demostrando una reducción de PIM tanto a nivel de primaria como en el hospital.

La principal conclusión de la revisión realizada por Kaur<sup>257</sup> es que existen estrategias que pueden ser útiles para reducir las prescripciones inadecuadas, sin existir datos que aseguren que las estrategias combinadas emprendidas de forma simultánea tengan un efecto sinérgico.

#### **1.4.7. Revisión y Actualización de la literatura científica derivada de la Investigación Clínica sobre PIM**

Wilcox<sup>193</sup> publicó en JAMA en 1994 a partir de los datos de “The 1987 National Medical Expenditure Survey”, el primer trabajo realizado en la comunidad con los criterios de Beers en su versión original de 1991. Aplicó estos criterios a 6.171 personas de al menos 65 años, describiendo una prevalencia de PIM del 32%, que se podía reducir al 23.5% si se excluían propranolol, metildopa y reserpina que, a criterio del autor, podían ser beneficiosos en determinadas circunstancias. Entre las PIM destacaba el elevado uso de dipiridamol, propoxifeno, amitriptilina, clorpropamida, diacepam, indometacina y clordiacepóxido. Posteriormente, a partir de la misma encuesta de población, Zhan y colaboradores<sup>181</sup> publican en JAMA en el año 2001 el trabajo sobre PIM que mayor calado internacional ha tenido de los realizados en EEUU. Administraron los criterios de Beers 1997 a una población de 2.455 mayores de 64 años no institucionalizados detectando PIM en un 21.3% de su muestra. No hubo muchos cambios en cuanto a los fármacos potencialmente inadecuados más prevalentes (propoxifeno, amitriptilina, dipiridamol y prometazina). Los factores

predictores de PIM fueron el estado de salud y el número de prescriptores. Debe citarse como peculiaridad que en este trabajo Zhan y colaboradores realizaron una reclasificación propia de los criterios estableciendo 11 fármacos que siempre deberían ser evitados, ocho que rara vez pueden considerarse apropiados, y otros 14 que tienen algunas indicaciones pero a menudo son empleados para situaciones en las que no están indicadas.

En Europa, concretamente Helsinki, Pitkala<sup>211</sup> utilizó también los criterios de Beers en su versión de 1997 para estudiar la prevalencia de PIM en distintos cortes de edad a partir de los 75 años, llamando la atención la baja prevalencia de éstas, ya que sólo el 12.5% tenían al menos una PIM. En este trabajo resulta especialmente interesante la discusión sobre si el uso de betabloqueantes en la EPOC o en la enfermedad arterial periférica deben considerarse inadecuadas en presencia de cardiopatía isquémica.

Utilizando una población de un perfil similar e idénticos criterios, Ay<sup>107</sup> describe las PIM en Estambul (Turquía) encontrando también una muy baja prevalencia (9.8%) entre los 1.019 mayores de 70 años entrevistados. El 21,5% de la muestra recibía al menos 5 fármacos con una media de 3 fármacos por persona. Llama la atención el empleo de reserpina como PIM más prevalente, muestra de las diferencias entre países en los hábitos de prescripción. Los factores asociados a la utilización de PIM fueron la edad y el número de fármacos.

En Córdoba se llevó a cabo un estudio sobre 143 ancianos inmovilizados, objetivándose polifarmacia (al menos 5 fármacos) en el 76% de ellos y PIM (Beers 1997) en un 35% de la muestra. La medicación inapropiada se asoció con el sexo femenino y la presencia de polifarmacia. Las PIM más frecuentes fueron los ansiolíticos de vida media larga, digoxina a dosis elevadas, hipnótico-sedantes e indometacina<sup>59</sup>.

Al aplicar los Beers revisados en 2003 la prevalencia de detección de PIM aumenta ligeramente. Así, en Holanda, van der Hooft<sup>209</sup> utilizó las versiones de 1997 y 2003 para el seguimiento de la calidad de las prescripciones en Atención Primaria durante el periodo comprendido entre 1997 y 2001, encontrando al menos una PIM en un rango que oscilaba entre el 16,8% y el 20% según la versión utilizada y el momento

de su aplicación. Como dato curioso destaca también que la PIM más prevalente fuese nitrofurantoína. Posteriormente, De Wilde<sup>212</sup> hace lo propio en el Reino Unido sobre una base de datos de ancianos residentes en la comunidad detectando al menos una PIM en un 32.2% de los mayores de 65 años, prevalencia que desciende hasta el 24,8% si se excluyen co-proxamol y la utilización de amitriptilina a bajas dosis para el tratamiento del dolor neuropático, abriendo el debate sobre si quizás estos casos no deberían considerarse fármacos inadecuados.

Albert y colaboradores<sup>237</sup> analizaron una muestra de 7.459 jubilados estadounidenses sobre la que determinaron PIM según criterios de Beers 2003 y el National Committee for Quality Assurance (NCQA), así como el riesgo de hospitalización debido a PIM. Encontraron al menos una prescripción a evitar en el 53,5% de los pacientes (si bien el NCQA incluye lorazepam como PIM), así como 2.868 hospitalizaciones en los 3 años que duró el estudio. Determinaron que el riesgo de ingreso hospitalario se incrementaba con el aumento del número de PIM, por lo que concluyeron que al margen de los criterios que se utilicen para definir las prescripciones inadecuadas, existe una fuerte asociación entre el uso de éstas y el riesgo de hospitalización.

En el estudio multicéntrico y multinacional europeo de Fialova<sup>25</sup> y colaboradores (n= 2707) se aplicaron criterios combinados para la detección de PIM (Beers 1997, McLeod y Beers 2003). La prevalencia global de PIM fue de un 20%, oscilando entre el 41.1% de la República Checa y el 5,8% de Dinamarca. El 51% de los pacientes de la muestra estaban polimedcados (consumo de al menos 6 fármacos). Los factores asociados con la prescripción de PIM fueron bajo nivel económico, polifarmacia, la utilización de ansiolíticos, el diagnóstico de depresión, tener al menos 85 años y vivir sólo. Las PIM más prevalentes en la muestra fueron pentoxifilina, diazepam, amiodarona, amitriptilina y ticlopidina, siendo llamativa la gran variabilidad en la prescripción de todos ellos entre los distintos países.

Beer<sup>39</sup> pretendió determinar la prevalencia de prescripciones inapropiadas y su relación con la aparición de efectos adversos, para lo cual diseñó un estudio prospectivo durante cuatro años y medio durante los que se hizo seguimiento a una

población ambulatoria de 4.260 varones de entre 65 y 83 años residentes en Perth (Australia). Los resultados más llamativos fueron el hallazgo de polifarmacia (al menos 5 fármacos) en un 35,8%, uso de PIM (versión modificada de los criterios de Beers 2003 más McLeod) en un 48,7%, e infra tratamiento en un 56,7%. El número de fármacos se relacionó significativamente con los ingresos hospitalarios, eventos cardiovasculares y muerte por cualquier causa. Por su parte, las PIM se asociaron con un mayor riesgo de ingreso hospitalario, y la omisión de fármacos con la posibilidad de sufrir un evento cardiovascular. Tanto el número de fármacos como el de PIM se asociaron con historia autorreferida de caídas.

En 2006, el National Committee on Quality Assurance desarrolló un conjunto de datos de eficacia de la salud (HEDIS: Healthcare Effectiveness Data and Information Set) para examinar el uso de medicamentos de alto riesgo en los ancianos (HRME: High Risk Medications in the Elderly) desarrollado por un panel de expertos, y basado en los criterios de Beers 2003. El HRME HEDIS incluye algunos de los fármacos que forman parte de los criterios de Beers, manteniendo aquellos para los cuales existe un consenso acerca de la necesidad de su evitabilidad y a aquellos cuyos efectos adversos se consideraron de alta severidad<sup>258</sup>. Estos criterios se aplicaron a una base de datos que incluía variables de veteranos mayores de 65 años, mayoritariamente varones, encontrando como datos más relevantes tasas de PIP del 13,1%, cifra que disminuyó en dos años apenas un 0,8%. Las PIM más frecuentes en este estudio fueron el uso de antihistamínicos, opioides, psicotrópicos y relajantes musculares<sup>259</sup>.

En un grupo de 1.774 mayores de 65 años incluidos en el Medical Expenditure Panel Surveys (MEPS), se encontró una prevalencia de PIM (Beers 2003) ligeramente superior (20%) a la descrita en el trabajo anterior, presentando de manera similar una ligera tendencia al descenso en la prescripción de PIM en el bienio que abarcó el estudio<sup>260</sup>. El top 3 de las PIP lo constituyeron los anticolinérgicos y antihistamínicos, el propoxifeno, y el uso de digoxina a dosis superiores a 0,125 mg/d.

En esta misma línea se diseñó otro estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de PIM utilizando el 2007 MEPS, comparar la evolución de la misma entre 1996 y 2007, e identificar los factores de riesgo para el uso de PIM<sup>182</sup>. De este modo se

incluyeron 3.570 mayores de 65 años que vivían en la comunidad a cuyos regímenes terapéuticos se les aplicaron los criterios de Zhan<sup>181</sup>. Se encontró que, al igual que en los trabajos anteriores, la prevalencia de PIM disminuía en el intervalo de tiempo estudiado (21,3% en 1996 vs 13,84% en 2007). Las PIM implicadas con más frecuencia en ambos cortes fueron propoxifeno, amitriptilina y prometazina. Por otra parte, los factores de riesgo asociados a la posibilidad de recibir PIP fueron el sexo femenino, la calidad de vida autopercebida como regular o mala, y el número de fármacos<sup>182</sup>.

En cuanto a los estudios realizados mediante la aplicación de los Beers 2003 a bases de datos electrónicas de Atención Primaria, a pesar de las limitaciones que supone la posible pérdida de información y la necesidad de realizar alguna modificación para su aplicación, destacan dos trabajos. Así, en Utah (EEUU), Buck<sup>183</sup> detectó PIM en un 23% de los 61.251 mayores de 64 años analizados, siendo propoxifeno y fluoxetina las más prevalentes. De nuevo el sexo femenino, la polifarmacia (definida como la toma de más de 5 fármacos), y el número de visitas a su médico de cabecera fueron los factores relacionados con una mayor prescripción de PIM. Por su parte, Carey et al<sup>196</sup> encontraron sobre un total de 218.567 historias revisadas, que el 28.3% de los pacientes cumplía al menos un criterio de Beers, existiendo una especial relación entre el número de fármacos y el riesgo de presentar PIM. Es interesante la reflexión planteada al final sobre la diana que pueden suponer las prescripciones de benzodiacepinas como campo sobre el que probablemente más podamos actuar para disminuir el uso de fármacos potencialmente nocivos para nuestros ancianos.

Se ha publicado otro trabajo<sup>246</sup> en el que se aplican los criterios de Beers 2003 a las prescripciones recogidas en una base de datos en Alemania, realizando cortes en los años 2003 y 2004, y encontrando al menos una PIM en aproximadamente el 20% de los sujetos mayores de 64 años. Al igual que en estos trabajos que comparaban tasas entre años para estudiar la tendencia en la prescripción inapropiada, la prevalencia de PIM disminuyó en el segundo corte (18.2%) respecto al primero (21.7%). Los fármacos implicados con mayor frecuencia en PIP fueron en 2003 nifedipino, indometacina y diacepam, mientras que en 2004 el orden fue diacepam,

indometacina y doxazosina. Los factores de riesgo para PIP fueron en los dos análisis el sexo femenino y el consumo de un número elevado de fármacos.

En Irlanda se han desarrollado dos estudios de diseño superponible, en los que utilizando bases de datos se revisaron los tratamientos de 338.801 y 166.108 mayores de 70 años respectivamente, para estudiar la prevalencia de PIP y los costes estimados asociados a ellas<sup>247,248</sup>. Las prevalencias de PIM se encontraron en torno al 35% utilizando los criterios STOPP (excluyendo aquellos ítems que requerían información acerca de la comorbilidad de los pacientes). En ambos estudios el uso de IBP, AINEs y benzodiazepinas de vida media larga, fueron las PIM más frecuentes. Del mismo modo, la prevalencia de PIP aumentó conforme lo hizo el número de fármacos consumido, y su uso se asoció con un importante coste económico.

Especialmente interesante para los geriatras dedicados al manejo del deterioro cognitivo es el trabajo de Weston<sup>109</sup>, en el que se determinó el uso de PIM en una población de 689 pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo leve. Se detectó que el 21% de su población cumplía al menos un criterio de Beers 2003, destacando particularmente la prescripción de anticolinérgicos y benzodiazepinas. La prevalencia de PIM fue más elevada en mujeres y en polimedicados.

Fuera de los ámbitos europeo y norteamericano, Lin y su grupo<sup>223</sup> publicaron en 2008 los resultados de aplicar la versión revisada en 2003 de los criterios de Beers a una población ambulatoria de 5.741 mayores de 64 años que recibían alguna prescripción crónica en Taiwan. La prevalencia de PIM resultó equiparable a la de los trabajos previamente comentados (23.7%), encontrando asociación entre el sexo (femenino), la edad avanzada, el número de patologías crónicas, y el número de fármacos con el riesgo de sufrir una PIM. Por otro lado, el hecho de recibir PIM aumentó significativamente la tasa de hospitalización. El aspecto diferenciador con respecto a otros países fue el perfil de fármacos empleados y usados inadecuadamente, como amiodarona, clorzoxazona, bisacodilo, nifedipino y amitriptilina.

Asimismo, sobre una muestra taiwanesa<sup>261</sup>, se administró una combinación de 6 criterios explícitos para la detección de prescripciones inapropiadas (adaptación de

los Beers 2003, Rancovit, STOPP, Laroche, Winit Watjana y NORGE) a 193 ancianos comunitarios. Esta población recibía de forma crónica al menos 8 fármacos o habían sido valorados por al menos 3 médicos diferentes durante un periodo de tres meses. La prevalencia de PIM varió entre un 24% y un 73% según los criterios aplicados, asociándose el número de fármacos consumidos de forma crónica como principal factor de riesgo para tener una PIM.

También hay resultados publicados en otros entornos geográficos como la India<sup>262</sup>. Sobre una muestra de 540 mayores de 60 años ingresados en un hospital de tercer nivel se detectó una tasa de PIM del 13,3% con los criterios STOPP, mientras que llegó al 24,6% según Beers 2003. De forma similar a estudios ya comentados, el recibir un elevado número de fármacos y el padecer al menos cuatro enfermedades crónicas se comportaron como predictores de PIP, por lo que la polifarmacia y la comorbilidad vuelven a mostrarse como factores de riesgo de estas prescripciones inapropiadas.

En 2011 se publicó un estudio realizado en Argentina<sup>221</sup>, en el que se administraron los criterios de Beers 2003, la lista PRISCUS y los STOPP/START a una población de 141 mayores de 65 años que acudían a un Centro de Mayores, y con una óptima situación funcional (AIVD conservadas). La media de fármacos prescritos por sujeto fue de 3,2, con una tasa de PIP similar a otros trabajos, 25,5% según los Beers y 21,3% aplicando los STOPP. Las PIP más frecuentes fueron el uso de benzodiazepinas y de antiarrítmicos, cuando los administrados fueron los criterios americanos, mientras que los STOPP más prevalentes fueron el uso de IBP durante más de 8 semanas sin justificación, los antagonistas del calcio en individuos constipados, AAS a dosis superiores de 150 mg/día, AINEs durante más de 3 meses y la administración de benzodiazepinas en sujetos con caídas de repetición. En casi la mitad de la población (48,2%) se omitió al menos un fármaco de la lista START.

Probablemente el trabajo más importante sobre PIM publicado en nuestro entorno es el del grupo de Ryan<sup>108</sup>. En este estudio se recogen datos de 1.329 usuarios de Atención Primaria de 65 años o más y con prescripción de al menos un fármaco de forma crónica. Como datos más llamativos de esta población con una media de edad en torno a los 75 años y 5 medicamentos por paciente, destacan la detección de al

menos una PIM según Beers 2003 en un 18,3% de los pacientes, tasa que pasó a ser del 21.4% con los criterios STOPP. Cuando aplicaron los START hubo omisión de fármacos potencialmente indicados en un 23% de su muestra. El Índice medio de Charlson de esta población fue de 0,67. Curiosamente sólo el 28% de los criterios de Beers fueron necesarios para detectar estas PIM. Las PIM más prevalentes fueron doxazosina, benzodiazepinas de vida media larga y metildopa, según los criterios de Beers; mientras que con los STOPP fueron los inhibidores de la bomba de protones empleados a dosis plenas durante más de 8 semanas, benzodiazepinas de vida media larga (o metabolitos de larga acción) y las duplicaciones de clase. Las principales omisiones, según los START, fueron la antiagregación con AAS estando indicada por patología cardiovascular o por fibrilación auricular en presencia de contraindicación para la warfarina, los suplementos de calcio y vitamina D, y las estatinas en mayores de 65 años con enfermedad cardiovascular. Finalmente demostraron una relación estadísticamente significativa entre el número de fármacos y la probabilidad de presentar una PIM, tanto por los criterios de Beers como con los STOPP<sup>108</sup>.

En nuestro país, Conejos y cols<sup>19</sup> administraron los criterios de Beers 2003 y los STOPP/START a una población de 150 mayores de 69 años (50 procedentes de Atención Primaria, otros tantos ingresados en una Unidad Geriátrica de Agudos, y 50 más institucionalizados en una Residencia Asistida). Como en trabajos previos, los criterios STOPP detectaron mayor número de PIM que los Beers (36% vs 24% en el subgrupo de ancianos de la comunidad), siendo altamente significativa esta misma diferencia en los institucionalizados (50% vs 20%), dándose la paradoja de que es en este medio en el que se validaron inicialmente los criterios de Beers<sup>160</sup>. En Atención Primaria las prescripciones STOPP más prevalentes fueron la utilización de AAS sin historia de afectación cardiovascular y el de vasodilatadores en casos de hipotensión ortostática persistente. Del mismo modo, doxazosina, anticolinérgicos y antihistamínicos, y la utilización de fármacos contraindicados en la incontinencia de estrés (alfa-bloqueantes, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos y benzodiazepinas de vida media prolongada) fueron los criterios de Beers mayoritariamente detectados en este medio. Llama poderosamente la atención la alta prevalencia de omisiones terapéuticas en los ingresados (54% cumplían algún criterio START), mientras que la

tasa del 28% detectada a nivel de Atención Primaria es equiparable a los datos de otros trabajos<sup>19</sup>.

Dimitrow<sup>263</sup> publicó posteriormente una revisión sistemática acerca de los criterios existentes hasta el año 2011 de cara a la evaluación de la pertinencia de los tratamientos farmacológicos en los individuos de más de 65 años. En esta revisión se realiza una descripción comparativa de las principales características de las distintas herramientas, destacando el hecho de que la mayor parte de los criterios explícitos se basan o derivan de las distintas versiones de los Beers, lo que lleva aparejado el arrastre de las limitaciones ya señaladas de los Beers en determinados ámbitos. Basándonos en esta revisión, se muestra una tabla comparativa de las diferentes herramientas (Tabla VII).

Finalmente, dada la densidad de este último apartado, para su mejor comprensión se sintetizan en una tabla las principales características de los estudios más relevantes revisados sobre PIM (Tabla VIII).

**Tabla VII.** Principales herramientas de detección de Prescripciones Potencialmente Inapropiadas

Criterio, año publicación (país)	Población diana	Bases de los criterios	Definición de validez de los criterios	Contenido de los criterios
<b>Instrumentos basados en criterios explícitos</b>				
<b>Criterios de Beers e instrumentos basados en los criterios de Beers</b>				
<b>Beers, 1991 (Estados Unidos)</b>	Institucionalizados ≥ 65 años	Literatura (publicaciones en inglés 1979-1990)	Método Delphi	30 criterios (19 medicaciones a evitar y 11 criterios acerca de dosis, frecuencia o duración que no se debería superar)
<b>Beers, 1997 (Estados Unidos)</b>	Población ≥ 65 años	Criterios de Beers 1991 Literatura (publicaciones en inglés 1990- 1995)	Método Delphi	43 criterios (28 describen PIM y 15 fármacos a evitar en presencia de determinados diagnósticos o condiciones)
<b>Beers, 2003 (Estados Unidos)</b>	Población ≥ 65 años	Criterios de Beers 1997 Literatura (publicaciones en inglés 1994- 2000)	Método Delphi	68 criterios (48 PIP y 20 fármacos a evitar en presencia de determinados diagnósticos o condiciones)
<b>Beers, 2012 (Estados Unidos)</b>	Población ≥ 65 años	Criterios de Beers 2003 Literatura (publicaciones en inglés 2001- 2011)	Método Delphi	53 criterios (PIM, fármacos a evitar en presencia de determinados diagnósticos o condiciones y 14 a utilizar con precaución)
<b>Zhan, 2001 (Estados Unidos)</b>	Población ≥ 65 años	Subgrupo de 33 fármacos de los criterios de Beers 1997 (PIP en base a dosis, frecuencia de administración o duración del tratamiento)	Método Delphi	Listado de 33 fármacos (11 que deberían ser evitados, 8 que rara vez son apropiados y 14 que tienen algunas indicaciones en ancianos)
<b>McLeod, 1997 (Canadá)</b>	Población ≥ 65 años	Criterios de Beers 1991 Literatura (no definida de forma concreta en el artículo) Formularios de fármacos de Canadá	Método Delphi	38 hábitos de prescripción inapropiados con recomendaciones de tratamiento alternativo (18 fármacos contraindicados en ancianos, 16 interacciones fármaco-enfermedad y 4 interacciones farmacológicas)
<b>Improving Prescribing in The Elderly Tool, 2000 (Canadá)</b>	Personas ≥70 años	Criterios de McLeod administrados a 361 pacientes hospitalizados	No validados	14 hábitos de prescripción inapropiados (10 interacciones fármaco-enfermedad, 2 grupos de fármacos inapropiados y 2 recomendaciones acerca de la duración del tratamiento)

**Tabla VII. (cont.)** Principales herramientas de detección de Prescripciones Potencialmente Inapropiadas

Criterio, año publicación (país)	Población diana	Bases de los criterios	Definición de validez de los criterios	Contenido de los criterios
<b>French, 2007 (Francia)</b>	Población ≥ 75 años	Criterios de Beers (1991, 1997, 2003) Criterios de McLeod Criterios adaptados a la práctica francesa Guías de la Agencia Francesa del Medicamento	Método Delphi	34 hábitos inadecuados de prescripción con recomendación de tratamientos alternativos (29 fármacos que deberían evitarse y 5 interacciones fármaco-enfermedad)
<b>Norwegian General Practice, 2009 (Noruega)</b>	Personas ≥ 70 años en Atención Primaria	Criterios de Beers (1991, 1997, 2003) Recomendaciones suecas Evidencia en la literatura (1996-2008) Experiencia clínica de los investigadores	Método Delphi	36 criterios de PIP (21 referentes a fármacos y dosis, y 15 acerca de combinaciones de fármacos que se deben evitar)
<b>Italian, 2010 (Italia)</b>	Población ≥ 65 años	Criterios de Beers 2003 (listado independiente del diagnóstico) Opinión de los panelistas para añadir fármacos a la lista inicial	---	23 medicamentos reembolsables (17 que deben evitarse siempre, 3 que casi nunca son apropiados y 3 que pueden tener alguna indicación en el anciano)
<b>Instrumentos no basados en los criterios de Beers</b>				
<b>STOPP and START, 2008 (Irlanda)</b>	Población ≥ 65 años	Literatura basada en la evidencia (no definida de forma concreta en el artículo) Experiencia clínica de los investigadores	Método Delphi	STOPP: 65 criterios organizados por sistemas fisiológicos (42 fármacos a evitar en determinadas situaciones, 4 asociaciones de fármacos a evitar, 12 relacionados con la duración, 2 con la dosis, 3 fármacos no indicados y 2 en relación a la necesidad de tratamiento adicional). START: 22 fármacos indicados basados en la evidencia para patologías frecuentes en el anciano.

**Tabla VII. (cont.)** Principales herramientas de detección de Prescripciones Potencialmente Inapropiadas

Criterio, año publicación (país)	Población diana	Bases de los criterios	Definición de validez de los criterios	Contenido de los criterios
<b>Winit-Watjana, 2008 (Tailandia)</b>	Ancianos (edad no definida de forma concreta en el artículo)	Literatura (medline, MD consult, International Pharmaceutical Abstract y Thailand Index Medicus) 1990-2000 Libros (2006 Drug Interaction Facts, Geriatric Dosage Handbook y the National List of Essential Drugs 2004)	Método Delphi	77 criterios agrupados en 3 bloques (33 fármacos a evitar, 32 interacciones fármaco-enfermedad y 12 interacciones fármaco-fármaco).
<b>PRISCUS, 2010 (Alemania)</b>	Ancianos (edad no definida de forma concreta en el artículo)	Listas de PIM de otros países. Literatura. Farmacopea alemana.	Método Delphi	83 criterios organizados por grupo terapéutico, proponiendo alternativas más seguras para cada medicamento.
<b>Instrumentos basados en criterios implícitos</b>				
<b>MAI, 1992 y Summated MAI, 1994 (Estados Unidos)</b>	Se desarrollaron para personas ≥65 años, pero su uso no está limitado a esta población	Literatura (medline y búsqueda manual) 1982-1990 Experiencia clínica de un farmacólogo clínico y un geriatra	----	10 criterios redactados en forma de preguntas para evaluar la conveniencia de cada medicamento prescrito con instrucciones de uso y definiciones operacionales para cada criterio.
<b>Lipton, 1993 (Estados Unidos)</b>	Población ≥ 65 años	Seis problemas potenciales del uso de medicamentos predeterminados por los investigadores.	----	Incluye 6 categorías (alergias, dosis, frecuencia de administración, indicación, interacción farmacológica y duplicidad) con definiciones y ejemplos de lo que debería ser evaluado.
<b>Assessment of Underutilization of Medication, 1999 (Estados Unidos)</b>	Población ≥ 65 años	Metodología Lipton para evaluar omisión de fármacos necesarios ante determinadas patologías (valora medicación, datos de laboratorio y diagnósticos).	Pequeño estudio (N=23) en pacientes de un centro de cuidados crónicos.	Método de evaluación de tratamientos necesarios para ciertas enfermedades crónicas, que han sido omitidos (compara la lista de patologías con los medicamentos prescritos).

Tabla VII. (cont.) Principales herramientas de detección de Prescripciones Potencialmente Inapropiadas

Criterio, año publicación (país)	Población diana	Bases de los criterios	Definición de validez de los criterios	Contenido de los criterios
<b>Instrumentos basados en criterios explícitos e implícitos</b>				
<b>Inappropriate Medication Use and Prescribing Indicators Tool, 2008 (Australia)</b>	Población ≥ 65 años	Literatura australiana reciente. <i>Australian Pharmaceuticals Benefits</i> más frecuentes. Condiciones médicas más consultadas al médico por los australianos ≥65 años.	No validados	45 criterios explícitos y 3 implícitos (18 fármacos a evitar en ciertas patologías, 19 tratamientos recomendados en patologías concretas, 4 criterios sobre monitorización de fármacos, 3 interacciones y 1 pregunta sobre la existencia de alguna interacción, cambios en el tratamiento en los últimos 90 días, 1 sobre tabaquismo y una relacionada con la vacunación).
<b>FORTA (Fit for The Aged), 2014 (Alemania, Austria)</b>	Población anciana	Revisión de la literatura y búsqueda de acuerdo entre los 20 geriatras expertos del panel. Lista inicial de 190 sustancias	Método Delphi (2 rondas)	El listado establece 4 categorías de clasificación: A (indispensable), B (beneficioso), C (cuestionable) y D (evitable), según el estado de evidencia en seguridad, eficacia y pertinencia global
<b>EU(7)-PIM List, 2015 (7 países europeos)</b>	Población anciana europea	Consenso europeo (Alemania, Finlandia, Estonia, España, Francia, Suecia y Holanda). 7 <sup>th</sup> Framework European Project Right Time Place Care	Método Delphi (2 rondas)	Inicialmente 282 sustancias químicas o fármacos, que se corresponden con hasta 34 grupos terapéuticos. No se requiere de mucha información clínica para poder aplicarlos. Se acompaña de sugerencias sobre ajustes de dosis y alternativas terapéuticas.
<b>STOPP and START versión 2, 2015 (Irlanda, con participación de 19 expertos de 13 países europeos)</b>	Población ≥ 65 años	Actualización de las herramientas y propuesta abierta a los expertos de incorporar nuevos criterios Nuevas evidencias (literatura) Experiencia clínica de los investigadores	Método Delphi (2 rondas)	STOPP: 80 criterios organizados por sistemas fisiológicos (algunos nuevos: antiagregantes/anticoagulantes, fármacos que afectan/se ven afectados por deterioro de función renal, o medicamentos con acción anticolinérgica). START: 34 fármacos indicados basados en la evidencia para patologías frecuentes en el anciano (ej nuevos: fármacos del sistema urogenital, analgésicos y vacunas)
<b>AGS BEERS, 2015 (EEUU)</b>	Ancianos (excluidos pacientes en cuidados paliativos)	Actualización de los AGS Beers Criterios 2012. Evidence-based approach. Institute of Medicine standards	Método Delphi Revisión sistemática y gradación	88 criterios (repartidos entre: independientes del Dx, dependientes del Dx, fármacos a usar con precaución, interacciones fco-fco no antiinfecciosos, fármacos no antiinfecciosos a tener en cuenta función renal)

**Tabla VIII.** Resumen de los principales estudios sobre la Medicación Potencialmente Inapropiada

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Herramientas	Prevalencia MPI	Factores de riesgo	Medicamentos
<b>Di Giorgio, 2016</b> Italia	1027	Hospitalización Al ingreso – durante el ingreso	≥ 65 años	STOPP START Beers 2012	21% - 27% 28% - 33% 24% - 49%	- - -	BZD, AINE, Betabloq Anticoagul, antiagreg Metoclopramida, ketorolaco, BZD
<b>Cruz-Esteve, 2016</b> STARTREC (España)	45408	A.Primaria (BD)	≥ 70 años	STOPP START	39% 34%	PIP global: polifarmacia, edad, frecuentación, residencias, atención domiciliaria	BZD, AINEs, IBP, antiagr Ca-vit D, Bif, antiagr, estatinas, metformina
<b>Projovic, 2016</b> Serbia	336	A.Primaria	≥ 65 años	STOPP START	- -	FR: Polifarmacia, estilo de vida no saludable, frecuentación F. Pr.: especialista, comorbil	BZDvml, duplic, teofilina Antiagreg, estatinas
<b>Lozano-Montoya,</b> <b>2015 (España)</b>	388	Ingreso en U. de Agudos Geriátrica	≥ 80 años	STOPP START	49,1% 61,3%	Nº fcos / Comorbilidad Nº fcos / Comorbilidad	BZD, duplic, D. de asa Ca-vit D, IECA, estatinas
<b>Moriarty, 2015</b> TILDA cohort (Irlanda)	2051	A.Primaria (BD)	≥ 65 años	STOPP (subset, 45) START (subset, 15) Beers2012 (subset)	52,7% 38,2% 30,5%	Edad / Mujer / Nº fcos Edad / Nº enf cr / Nº fcos -	AAS, IBP, AINEs Ca-vit D, Anticoagul BZD
<b>Verdoorn, 2015</b> (Holanda)	457	Farmacias Comunitarias (BD)	≥ 65 años polimedic	STOPP-i START-i	17% 36%	- -	Duplicid, BZD, vasodilat Ca-vit D, estatinas, βblq
<b>Dalleur, 2015</b> BELFRAIL (Bélgica)	567	A.Primaria (10% residencia)	≥ 80 años	STOPP START Beers 2012	40,9% 59% 31,7%	Peor funcionalidad (ADL) Comorbilidad Comorbilidad / Residencia	Duplicidades, AAS, AINE Antiagr / CA-VitD / IECA Hipnót noBZD / BZD
<b>Galvin, 2014</b> TILDA (Irlanda)	3454	A.Primaria (BD)	≥ 65 años	STOPP (subset, 22) START (subset, 10)	14,6% 30%	Edad (>75) / Polifarmacia Sexo masculino / Polifarmacia	AINEs, AAS, BZD AntiHTA, anticoag, estatinas

**Tabla VIII (Cont).** Resumen de los principales estudios sobre la Medicación Potencialmente Inapropiada

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Herramientas	Prevalencia MPI	Factores de riesgo	Medicamentos
<b>Kováčević, 2014 (Serbia)</b>	509	A. Primaria Farmacias comunitarias (BD)	≥ 65 años	STOPP START	27,3% 50,5%	≥4 fármacos Edad, DM, IAM, Osteop	BZD vml, AINEs, teofilin Antitrombóticos, βblq, broncodilatadores
<b>Blanco-Reina, 2014 (España)</b>	407	A. Primaria	≥ 65 años	STOPP START Beers 2012	35,4% 41,8% 44%	Nº fcos Comorbilidad / Polifarmacia Nº fcos / patol. psiquiátrica	AAS, BZD, gliburida Metformina, estatinas BZD, antipsicótico, SU
<b>Parody, 2014 (España)</b>	247	A. Primaria	≥ 65 años	STOPP START	32,8% 29,6%	Polimedicación (≥6) Polimedicación (≥6)	BZD vml, AAS, Atg-Ca Estatinas, Ca-vit D
<b>San-José, 2014 (España)</b>	672	Ingresos en Med. Interna (PIPOPs)	≥ 75 años	STOPP START Beers 2003	61,3% 51,3% 51,1%	≥ 10 fcos / Mujer /Dpd Barthel PMI ≥ 10 fcos / residencia/ comorb	BZD IECA, antitrombóticos BZD
<b>Ryan, 2013 (Irlanda)</b>	313	Residencias	≥ 65 años	STOPP START	59,8% 42,2%	Nº fcos. -	BZD, IBP AAS, IECA, βblq, estatinas, metformina
<b>Frankenthal, 2013 (Israel)</b>	359	Ingreso hospitalario	≥ 65 años	STOPP START	67,7% 34%	Nº fcos, caídas, ingresos Comorbilidad (IC Charlson)	IBP, Duplic, BZD vml Ca-vit D, metformina, IECA
<b>O'Sullivan, 2013 (Irlanda)</b>	732	Residencias	≥ 65 años	Beers 2003 STOPP	53,4% 70%	Nº fcos / Comorbilidad Nº fcos / Comorbilidad	Clordiazepóxido, BZD la, BZD, IBP
<b>Bradley, 2012 (Irlanda)</b>	166108	A. Primaria	≥ 70 años	STOPP-i	34%	Polifarmacia / Mujer	IBP, AINEs, BZD vml
<b>Gotz, 2012 (Alemania)</b>	408375 prescrip	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 2003-i	2003: 21,7% 2004: 18,2%	Nº fcos / Mujer	Nifedipino, indometac Diazepam, indometac

**Tabla VIII (Cont).** Resumen de los principales estudios sobre la Medicación Potencialmente Inapropiada

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Herramientas	Prevalencia MPI	Factores de riesgo	Medicamentos
<b>Nyborg, 2012 (Noruega)</b>	455900	A. Primaria	≥ 70 años	NORGEP	34,8%	Nº prescriptores / Mujer	Psicofármacos
<b>Nagendra, 2012 (India)</b>	540	Ingreso hospitalario	≥ 60 años	Beers 2003 STOPP	24,6% 13,3%	Nº enfermedades / Nº fcos Edad	Aceite mineral, diazepam Glibenclamida, diazepam
<b>Dalleur, 2012 (Bélgica)</b>	302	Ingreso hospitalario	Frágiles	STOPP START	48% 63%	Caídas Fr. osteoporótica / F.A.	BZD, AAS, opiáceos
<b>Ubeda, 2012 (España)</b>	81	Residencia	≥ 65 años	Beers 2003 STOPP START	25% 48% 44%	Nº fcos Nº fcos / edad Nº fcos	BZD vmi, AINEs BZD vmi, AINEs Ca-vit D, estatinas
<b>Sakuma, 2011 (Japón)</b>	2155	Ingreso hospitalario	≥ 65 años años	Beers 2003	56,1%	-	Hidroxicina, pentazocina, diazepam
<b>Gallagher, 2011 (6 países europeos)</b>	900	Ingreso hospitalario	≥ 65 años	Beers 2003 STOPP START	30,4% 51,3% 59,4%	Polifarmacia Polifarmacia Comorbilidad / edad	BZD, ATD TC, BZD, grupo N Ca-Vit D, Estatinas, AAS
<b>Chang, 2011 (Taiwán)</b>	193	A. Primaria	≥ 65 años en Polif.	Beers 2003 Canadá Francia STOPP NORGEP Thailandia	53% 52% 48% 60% 24% 73%	Nº fcos /frecuentación /caídas Edad / Nº fcos / somnolencia Nº fcos / depresión / caídas Edad / Nº fcos / Nº Enfs Edad / Nº fcos Sexo / Nº fcos	Alprazolám, dipiridamol AAS

**Tabla VIII (Cont).** Resumen de los principales estudios sobre la Medicación Potencialmente Inapropiada

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Herramientas	Prevalencia MPI	Factores de riesgo	Medicamentos
<b>Leikola, 2011 (Finlandia)</b>	841509	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 2003-i	14,7%	-	Temazepam, amitriptilina, diazepam
<b>Zhang, 2011 (Estados Unidos)</b>	3570	A. Primaria	≥ 65 años	Crit. Zhan	1996: 21% 2007: 13%	-	Propoxifeno, amitriptilina, antihistamínicos, diazepam
<b>Stafford, 2011 (Tasmania)</b>	2345	Residencias	≥ 65 años	Beers 2003 McLeod	35,3% 18,7%	Psicotropos / Nº fcos / Nº Enfermedades	BZD, amitriptilina, oxibutina, AINEs
<b>Fiss, 2011 (Alemania)</b>	744	A. Primaria (rural)	≥ 65 años	Beers modificado	18%	Nº fcos / caídas	BZD, amitriptilina, doxepina
<b>Bongue, 2011 (Francia)</b>	Miles	A. Primaria	≥ 75 años	French PIM	53,6%	-	VD cerebrales, antimuscarínicos, BZD vml
<b>Kölzsch, 2011 (Alemania)</b>	8685	Residencias	≥ 65 años	French consensus	21,9%	Edad	-
<b>Fdez-Regueiro, 2011 (España)</b>	97	Hospital	≥ 65 años	Beers 2003 STOPP	17,7% prescr 26%	-	Digoxina, lorazepam AAS, glibenciam, duplic g
<b>Maior, 2010 (Italia)</b>	23662	A. Primaria	≥ 65 años	Panel Italiano	25,8%	Nº fcos / Nº enfermedades / Edad / Mujer	AINEs, ticlopidina, doxazocina, amiodarona
<b>Cahir, 2010 (Irlanda)</b>	338801	A. Primaria	≥ 75 años	STOPP-i (sin indicación)	36%	Nº fcos	IBP, AINEs, BZD vml, duplicidades
<b>Harugeri, 2010 (India)</b>	814	Hospital	≥ 60 años	Beers 2003	23,5%	Nº fcos	AAS, clopidogrel, diclofenaco

**Tabla VIII (Cont).** Resumen de los principales estudios sobre la Medicación Potencialmente Inapropiada

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Herramientas	Prevalencia MPI	Factores de riesgo	Medicamentos
<b>Dedhiya, 2010 (India)</b>	7594	Residencia	≥ 65 años	Beers 2003	42,1%	Ingresos hospitalarios / mortalidad	-
<b>Lund, 2010 (Estados Unidos)</b>	236	Veteranos	≥ 65 años	Beers 2003 MAI	48,7% 98,7%	-	-
<b>Ruggiero, 2010 (Italia)</b>	1716	Residencias	≥ 65 años	Beers 2003	48%	Nº fcos / Nº Enfermedades	-
<b>Pyszka, 2010 (Estados Unidos)</b>	511	Veteranos hospitalizados	≥ 70 años	STOPP START	-	-	AAS Estatinas, IECA, vit D
<b>Conejos, 2010 (España)</b>	150	A. Primaria Residencia Hospital	> 69 años	Beers 2003 STOPP START	24% 36% 28%	-	Amiodarona, bloq C Ca BZD, AAS, VDres Estatinas
<b>Ryan, 2009 (Irlanda)</b>	1329	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 2003 STOPP START	18% 21,4% 22,7%	N fcos / Edad Nª fcos / Edad / Comorbil	BZD, doxazosina IBP, BZD, AINES AAS, Ca-VitD, estatinas
<b>Gallagher, 2008 (Irlanda)</b>	715	Ingreso hospitalario	≥ 65 años	Beers 2003 STOPP	25% 35%	-	BZD, ATD TC ATD TC, duplicidades, BZD, IBP
<b>Ryan, 2008 (Irlanda)</b>	500	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 2003 IPET	13% 10,4%	-	Sulfato Fe, amiodarona amitriptilina Betabloq, BZD
<b>Wawruch, 2008 (Eslovaquia)</b>	600	Hospitalizados	≥ 65 años	Beers 2003	21%	Nº fcos / Inmovilización / Insuficiencia Card / Depresión	Digoxina, ticlopidina, amiodarona
<b>Carey, 2008 (UK)</b>	230000	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 2003	1996: 32,2% 2005: 28,3%	Mujer / Edad / Nivel s-e bajo / Cuidados domiciliarios	Dextropropoxifeno

**Tabla VIII (Cont).** Resumen de los principales estudios sobre la Medicación Potencialmente Inapropiada

Autor, año publicación (país)	Nº pacientes	Ámbito	Edad	Herramientas	Prevalencia MPI	Factores de riesgo	Medicamentos
<b>Montero, 2008 (España)</b>	50	Consulta Geriátrica	> 69 años	Beers 2003 STOPP START	26% 54% 48%	-	Anticolinérgicos BZD Estatinas
<b>Gallagher, 2008 (Irlanda)</b>	597	Ingreso Hospitalario	≥ 65 años	Beers 2003	32%	Nº fcos.	-
<b>De Wilde, 2007 (UK)</b>	162000	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 2003 adaptados	32,2%	-	Copromaxol, BZD, amitriptilina AINEs
<b>Maior, 2006 (Italia)</b>	849425	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 2003	18%	Nº fcos / Edad / Nº enfermedades	Doxazosina, ketorolco, ticlopidina, amiodarona
<b>Saab, 2006 (Libano)</b>	277	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 2003	59,6%	Mujer / Nº enfermedades / Alcoholismo / OTC	Propoxifeno, dipiridamol
<b>Van der Hoof, 2005 (Holanda)</b>	29000	A. Primaria	≥ 65 años	Beers 1997 Beers 2003	16-18,5% 18-20%	-	BZD, amitriptilina, dipiridamol
<b>Fialova, 2005 (8 países europeos)</b>	2707	Ambulatorios Cuidados domiciliarios	≥ 65 años	Beers 1997 McLeod Beers 2003	19,8% (criterios combinados)	Polifarmacia / Ansiofílicos, depresión / Peor estatus s-e	Diazepam, amitriptilina, pentoxifilina, digoxina, clordiacepóxido, ticlopidina, amiodarona
<b>Lechevalier, 2005 (Francia)</b>	9294	A. Primaria	≥ 65 años	Beers adaptados	38,7%	Mujer / Nivel s-e / Nº fcos / Edad / CVrS / Depresión	VD cerebrales, BZD, anticolinérgicos
<b>Onder, 2005 (Italia)</b>	5152	Hospitalizados	≥ 65 años	Beers 1997	28,6%	-	Ticlopidina, amiodarona, ketorolaco, digoxina, nifedipino, amitriptilina

## I.5 FRAGILIDAD Y MEDICACION

### I.5.1 Definición y Epidemiología de Fragilidad

El uso del término frágil referido a las personas mayores de 65 años procede de Inglaterra, donde en los años 50 se utilizó para caracterizar a una población con necesidades hospitalarias especiales, siendo ya a principio de los años 80 cuando se relacionó en la literatura con un aumento del riesgo de mortalidad. A pesar de ello, a día de hoy, la definición exacta de fragilidad en el ámbito de la Geriátrica es aún un concepto por definir<sup>264</sup>. En este sentido, un reciente consenso publicado en 2013 define la fragilidad como “un síndrome médico con múltiples causas y factores contribuyentes y que se caracteriza por disminución de la fuerza, la resistencia y la reducción de la función fisiológica que aumenta la vulnerabilidad de un individuo de desarrollar una mayor dependencia y/o la muerte”<sup>265</sup>.

La definición operacional más extendida del fenotipo de fragilidad se fundamenta en la evaluación de 5 criterios<sup>266</sup> :

- pérdida de peso
- baja resistencia al esfuerzo
- baja actividad física
- velocidad de la marcha y
- fuerza de prensión

La crítica más consistente a esta conceptualización es la omisión de dimensiones importantes, componentes cognitivos y otros componentes psicosociales.

Otra definición operacional alternativa de la fragilidad es el denominado índice de fragilidad, basado en una evaluación geriátrica integral e identificando la fragilidad como un marcador de déficits<sup>267</sup>. Ambas definiciones (fenotipo de fragilidad de Fried e índice de fragilidad) proporcionan poder predictivo para la mortalidad y la limitación física incidente y tienen sus fortalezas y debilidades.

Gran parte del éxito de aceptación del fenotipo Fried reside en su naturaleza cualitativa y categórica, ya que hace que el resultado de la evaluación sea más intuitivo y fácilmente interpretable por los clínicos en general. Sin embargo, el carácter cuantitativo y continuo del Índice de Fragilidad lo hace más sensible y un mejor predictor de los resultados adversos relacionados con la fragilidad. Los dos paradigmas consideran la fragilidad como un agotamiento relacionado con la edad, dinámico, estocástico, no lineal y multidimensional de los sistemas que conduce a una pérdida de reserva fisiológica y redundancia donde incluso los factores de estrés menores pueden conducir a resultados de salud adversos y complicaciones debido a la incapacidad del sistema para recuperar la homeostasis<sup>268</sup>.

La última proposición al respecto es definir la fragilidad teniendo como referencia la definición de salud<sup>269</sup>, si bien ésta parece haber logrado menor difusión en el ámbito clínico y de investigación a día de hoy. Clegg et al identificaron los sistemas nervioso, endocrino, inmune y musculoesquelético como los principales sistemas en los que el desarrollo de la fragilidad ha sido mejor investigado, y proporcionó una descripción muy ilustrativa del papel que cada sistema juega en la llamada espiral del declive fisiológico<sup>270</sup>.

De cualquier modo, como se manifiesta en los párrafos anteriores, actualmente hay consenso en que la fragilidad es un estado fisiopatológico que predispone al anciano que la presenta a una mayor vulnerabilidad a tener enfermedades y efectos adversos, hecho derivado de una falta de mecanismos compensadores y de pérdida de la homeostasis, consecuencia del declive en múltiples sistemas orgánicos (muscular, inmune, neuroendocrino, vascular), lo que conllevará una disminución de la reserva funcional. De forma mayoritaria el síndrome de fragilidad incluye una reducción excesiva de la masa magra corporal (sarcopenia), una reducción de la capacidad de deambulación y movilidad y una menor actividad física con sensación añadida de debilidad<sup>271</sup>. La sarcopenia se considera marcador biológico de fragilidad.

La importancia del síndrome de fragilidad radica en que ha demostrado buena capacidad predictiva ajustada de eventos adversos en salud como mortalidad, hospitalización, caídas, discapacidad en actividades de la vida diaria (AVD), pérdida de

movilidad o institucionalización, entre otros<sup>272,273</sup>. En este sentido, un reciente estudio realizado en Albacete encuentra que el estado de fragilidad se asocia a largo plazo con mortalidad y discapacidad incidente en actividades básicas de la vida diaria (ABVD) en una cohorte de ancianos españoles<sup>274</sup>. Además, la fragilidad es un síndrome dinámico, potencialmente tratable y reversible<sup>275</sup>, por lo que su prevención, detección precoz, y la aplicación de intervenciones específicas podrían reducir la aparición de estos eventos adversos de salud en los mayores.

Entender que la fragilidad se ha convertido en la antesala de la discapacidad la ha convertido en el nuevo paradigma sobre el que debe basarse la atención sanitaria a los mayores. Desde finales del siglo XX, pero fundamentalmente desde la publicación del fenotipo de Fried, la fragilidad es considerada una piedra angular para identificar a un subgrupo de mayores de 65 años que, siendo independientes para sus actividades básicas de la vida diaria, están en riesgo de presentar estos sucesos adversos, fundamentalmente discapacidad y pérdida de movilidad. Un reciente documento de consenso ha definido la fragilidad física, este auténtico síndrome geriátrico, como un síndrome médico de causas múltiples, caracterizado por pérdida de fuerza y resistencia, y disminución de la función fisiológica, que aumenta la vulnerabilidad individual para desarrollar dependencia o fallecer.

Por lo tanto, la detección y el tratamiento del anciano frágil es actualmente un tema de enorme interés, justificado por su relevancia pronóstica y anticipatoria, por la repercusión clínica-asistencial y por su impacto epidemiológico (prevalencias que oscilan entre un 10-40%)<sup>276</sup>. Además, está ligado de forma importante a la funcionalidad y dependencia (de hecho, la fragilidad se considera un estado de prediscapacidad).

El paradigma de la fragilidad actualmente ha sobrepasado el contexto de la Geriátrica, de modo que cada vez es más reconocido tanto como un buen predictor de complicaciones postoperatorias en especialidades quirúrgicas (cardíaca, torácica, vascular y digestiva)<sup>277, 278</sup>, como en otras especialidades médicas (oncología) donde se considera un excelente instrumento para la selección del tratamiento más adecuado en el anciano con cáncer<sup>279</sup>.

## Valoración de la fragilidad

Aunque, como se ha reseñado previamente, existen diversas formas de valorar la fragilidad, el *fenotipo físico de fragilidad de Fried* ha demostrado tener validez de concepto y predictiva, considerándose actualmente como la aproximación más recomendable a este síndrome.

Las formas más extendidas para detectar ancianos frágiles en Atención Primaria han sido habitualmente las siguientes:

1. Selección sobre la base de factores de riesgo con consistente predicción de presentar episodios adversos, o de pérdida o mayor deterioro de la funcionalidad y dependencia: edad avanzada (en general mayor de 80 años); hospitalización reciente; caídas de repetición, alteración de la movilidad y equilibrio; debilidad muscular y poco ejercicio; comorbilidad; deficiente soporte o condicionantes sociales adversos y polifarmacia.
2. Selección sobre la base de la pérdida de funcionalidad incipiente o precoz, sin que exista todavía un grado ostensible de discapacidad o dependencia, y que tenga posibilidades de reversibilidad o modificación con intervenciones adecuadas; esta situación constituye el punto de confluencia común de diversas alteraciones de salud. A través de instrumentos de valoración de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), tests de ejecución o desempeño, que valoran la marcha, el equilibrio y la movilidad.
3. Otras opciones que se han utilizado es la conjunción de cuestionarios de AIVD con otras variables predictivas (como la edad avanzada, la autopercepción de salud, el estado afectivo y cognitivo), medidas de observación directa de la función física o el empleo de una Valoración Geriátrica Integral (VGI) modificada o adaptada como herramienta propiamente de valoración y categorización del grado de fragilidad<sup>276</sup>.

No obstante, los estudios que tienen por objetivo la definición clínica y epidemiológica de la fragilidad trabajan en la identificación de un fenotipo específico centrado en manifestaciones funcionales de fragilidad ligadas a desregulación

energética, que incluyen debilidad muscular, pérdida de peso, lentitud al caminar, baja actividad física y disminución de la energía vital. Diferentes autores han caracterizado éste síndrome en la práctica clínica diaria a través de criterios, constructos y escalas. Los más utilizados, y que definen el fenotipo de fragilidad, son los descritos por Linda P. Fried en 2001<sup>150</sup>, que comprenden la pérdida de peso no intencionada, la debilidad, el cansancio, la lentitud de marcha y el bajo nivel de actividad física.

El establecimiento de diagnóstico de Frágil, según Fried y colaboradores, tiene lugar cuando aparecen tres ó más de estos criterios, y cuando un individuo presenta uno o dos se considera Prefrágil. La operativización de los criterios es la siguiente<sup>150</sup>:

- Pérdida de peso no intencionada igual o mayor a 4,6 kg o igual o mayor al 5% del peso corporal en el último año.
- Baja energía y resistencia (cansancio autorreferido identificado por dos preguntas de la escala Center Epidemiological Studies-Depression).
- Debilidad: fuerza prensora en el percentil P20 inferior, ajustado por sexo e índice de masa corporal.
- Lentitud en la marcha: velocidad para caminar 15 pies (4,5 metros) en el P20 inferior ajustado para sexo y altura.
- Grado de actividad física bajo: cálculo de kilocalorías consumidas semanalmente, según la información dada por el paciente, en el quintil inferior ajustado por sexo.

Datos combinados de más de 61.000 mayores de 65 años de la comunidad ofrecen una prevalencia de fragilidad del 10,7%, prevalencia que es mayor en mujeres y aumenta a medida que envejecemos, llegando a ser superior al 25% en mayores de 85 años. La prevalencia de este síndrome en estudios epidemiológicos españoles varía entre el 8,1 y el 16,9%, en función de las características de la cohorte estudiada<sup>280-284</sup>, mientras que la prevalencia en estudios mundiales es del 10,6%<sup>285</sup>. Asimismo, la prevalencia de prefragilidad, parece encontrarse entre el 40-50% de los mayores.

La relevancia de la fragilidad no radica únicamente en su elevada prevalencia, sino en que es un factor de riesgo independiente de episodios adversos graves de salud. El

estudio Fragilidad y Dependencia en Albacete (FRADEA) ha puesto de manifiesto, en población mayor de 70 años, que la fragilidad supone un riesgo ajustado de mortalidad 5,5 veces mayor, un riesgo de nueva discapacidad 2,5 veces mayor y un riesgo de pérdida de movilidad 2,7 veces mayor<sup>286</sup>.

Los estudios más relevantes que se han realizado en España sobre fragilidad, empleando los criterios de Fried, son los de Leganés, Peñagrande, Lérida y Albacete<sup>280-283</sup>, resultando tasas variables que oscilan entre el 8,5% y el 20% de los mayores. Los factores más frecuentemente asociados fueron la edad, el sexo femenino y la comorbilidad.

**Tabla IX.** Principales Estudios de Fragilidad realizados en España

Características	Leganés	Peñagrande	Lérida	Albacete (FRADEA)
Tipo de estudio	Cohorte creada 1993. Corte 2006	Cohorte basal 2008	Cohorte basal Estudio piloto	Cohorte basal 2008
Ámbito de estudio	Poblacional	Poblacional	Poblacional	Poblacional
Nº de individuos cohorte inicial	1.546	1.250	1.334	1.172
Nº de individuos de muestra	266	814	323	993
Edad	>75 años	>65 años	>75 años	70 años
Sexo (% mujeres)	51,3	51,4	57,6	60,5
Prevalencia de fragilidad	20,4%	10,3%	8,5%	16,9%
Variables asociadas a fragilidad	Edad Sexo femenino  Comorbilidad Discapacidad	Edad >85 años  Bajo nivel educativo  Comorbilidad Discapacidad	Sexo femenino Bajos ingresos  Comorbilidad Discapacidad Desnutrición Depresión	Edad Sexo femenino Bajo niv. educativo  Institucionalización Necesidad ayuda social

Tomado de Castell MV. Atención Primaria 2012

El objetivo fundamental de la investigación sobre fragilidad es determinar su prevalencia real en los diferentes entornos sanitarios, así como los factores de riesgo

asociados a su desarrollo. Todo ello destinado al diseño de medidas de prevención y tratamiento, que se justifican adecuadamente en base a la posibilidad de retrasar la evolución hacia los estados de prefrágil y frágil, o incluso de revertir este estado de fragilidad a no fragilidad. Y entre las principales acciones preventivas recomendadas se incluyen la promoción de la actividad física, una nutrición adaptada a las necesidades, un buen control de los procesos crónicos, fomento de la actividad mental y participación en la sociedad, así como el correcto empleo de la medicación, recomendándose una revisión periódica de los tratamientos y una cuidadosa individualización terapéutica. Además del objetivo de prevención de la fragilidad, diferentes grupos de investigación han volcado sus esfuerzos en los últimos años para encontrar tratamientos efectivos de fragilidad<sup>274</sup>.

### **Transición entre los distintos estados de fragilidad**

En la progresión entre ser considerado “no frágil” y frágil hay a menudo un estado previo de prefragilidad, que estaría definido por la existencia de uno o dos criterios de Fried. Así, aunque la mayoría de las personas mayores adoptan gradualmente un estado de fragilidad, es posible encontrar situaciones en las que se producen transiciones desde fragilidad a prefragilidad, fragilidad a “no frágil” o de prefragilidad a “no frágil”. De este modo, en un trabajo americano<sup>287</sup> encontraron al menos una transición en el estado de fragilidad en un 57% de la muestra, siendo la edad, movilidad, y el grado basal de fragilidad los factores que determinaron la progresión. Otros factores que predisponen al empeoramiento de la fragilidad parecen ser el sexo masculino, nivel educacional bajo, hospitalizaciones, demencia, ictus, osteoartritis, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer. Por el contrario, el sexo femenino y las mejores condiciones socioeconómicas se asociaron con una mayor probabilidad de mejorar la fragilidad en una muestra china<sup>275</sup>.

Un reciente estudio llevado a cabo mediante el seguimiento durante más de 4 años de una población italiana encuentra una transición en el estado de fragilidad en el 36,4% de la muestra siendo la edad avanzada, el sexo femenino, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la osteoartritis, el tabaquismo, la pérdida de visión,

una peor capacidad para desenvolverse de forma autónoma y un peor rendimiento físico, el deterioro cognitivo, la hipovitaminosis D, la hiperuricemia y la polifarmacia los factores que se asociaron con una mayor fragilidad y mayor mortalidad. Por el contrario, el sobrepeso, el consumo bajo-moderado de alcohol, el alto nivel educativo y el vivir solo se asociaron con una disminución de la fragilidad. Todo ello lleva a los autores a plantear que la fragilidad sería un síndrome dinámico, con factores socioeconómicos y clínicos que podrían ser objeto de acciones preventivas que influyan en las transiciones positivas o negativas hacia un estado de fragilidad<sup>288</sup>.

### **1.5.2 Relación de Fragilidad con prescripciones de riesgo**

El tratamiento farmacológico de los pacientes mayores parece tener una clara influencia sobre la fragilidad; de hecho, la prescripción inadecuada es una preocupación importante puesto que esta población más vulnerable es especialmente sensible a las RAM y otros eventos negativos como las hospitalizaciones. Por otro lado, aunque son necesarios más estudios, parece que el estado de fragilidad está más fuertemente relacionado con respuestas farmacocinéticas alteradas que con la edad cronológica<sup>289</sup>.

En cualquier caso, hay aún escasos trabajos que aborden la relación entre los regímenes terapéuticos y la fragilidad, destacando el de Gnjjidic<sup>57</sup> que ha encontrado una clara asociación entre lo que denominó *prescripciones de alto riesgo* y este síndrome. Se consideraron de alto riesgo la polifarmacia, hiperpolifarmacia y uso de medicación anticolinérgica y sedante, ya que estas prescripciones demostraron exacerbar la fragilidad en algunos pacientes (OR de 2.45, 2.50 y 2.14, respectivamente;  $p < 0.05$ ). Los autores hipotetizan que una prescripción racional, con un correcto balance beneficio-riesgo, podría optimizar la capacidad funcional en los adultos frágiles o incluso prevenir la fragilidad.

Por último, la investigación en envejecimiento y fragilidad se ha convertido en línea prioritaria, tanto a nivel nacional como europeo (en Horizon 2020 hay varios subprogramas dirigidos a la fragilidad, como también ha sido contemplado en la propuesta de Innovative Medicines Initiative, uno de cuyos 4 programas está dedicado

al desarrollo de intervenciones terapéuticas innovativas para la fragilidad y la sarcopenia).

### **1.5.3 Relación entre fragilidad y sarcopenia**

En los últimos años la investigación en Geriátrica ha empleado una cantidad creciente de esfuerzos en el intento de diseñar, desarrollar e implementar intervenciones preventivas contra los condicionantes que determinan la progresión hacia la incapacidad.

En este sentido, se ha prestado especial atención a la sarcopenia y a la fragilidad, porque ambos son altamente prevalentes en los ancianos, se asocian con eventos negativos relacionados con la salud, son potencialmente reversibles, y relativamente fáciles de implementar en la práctica clínica<sup>290</sup>.

El término "sarcopenia" fue acuñado por Rosenberg para indicar la pérdida de masa muscular que acompaña al envejecimiento. Por lo tanto, la pérdida muscular fue vista como un medio de conveniencia para explorar el proceso de envejecimiento y sus consecuencias sobre la salud de un individuo. Sin embargo, el músculo esquelético no puede ser aislado por el organismo anfitrión. Como tal, todavía está sujeto a la influencia de todos los factores de estrés positivos y negativos a los que el organismo está expuesto. En otras palabras, los fenómenos endógenos y exógenos capaces de modificar la trayectoria de envejecimiento del organismo pueden influir (más o menos directamente) en la calidad y cantidad del músculo.

Al igual que en el proceso fisiológico del envejecimiento, en el desarrollo de la sarcopenia intervienen múltiples factores que con diferente intensidad modulan su evolución. Su conocimiento es de gran utilidad dado que nos permitirá conocer aquellos factores implicados que nos expliquen su mayor o menor intensidad. Entre estos factores destacan el grado de ejercicio físico, el estado nutricional, ciertos cambios hormonales, alteraciones bioquímicas secundarias a cambios en la respuesta inflamatoria, el incremento de ciertos factores moduladores, como la miostatina, y una base genética predisponente. Los factores citados anteriormente, por otra parte, se

encuentran interrelacionados y pueden potenciar el efecto negativo sobre la masa y fuerza muscular de los ancianos<sup>291</sup>.

El European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) propuso en 2010 una definición clínica y criterios de consenso para el diagnóstico de la sarcopenia relacionada con el envejecimiento. Así el EWGSOP definió la sarcopenia como "un síndrome caracterizado por una pérdida progresiva y generalizada de la masa y la fuerza del músculo esquelético con un riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad". Se propuso que la sarcopenia se diagnostica utilizando los criterios de baja masa muscular y baja función muscular (ya sea de baja resistencia y / o bajo rendimiento físico). La justificación del uso de los dos criterios fue que la fuerza muscular no depende únicamente de la masa muscular, ya que la relación entre fuerza y masa no es lineal<sup>292</sup>.

Además de esta definición de sarcopenia propusieron el concepto de "Obesidad Sarcopénica". Observaron que con el envejecimiento podía tener lugar una pérdida de masa corporal magra al tiempo que se conserva, e incluso aumenta, la masa grasa. Esta situación puede acontecer también en el contexto de enfermedades tales como neoplasias malignas y artritis reumatoide. Ponen de manifiesto que los cambios en la composición corporal son muy importantes, por ejemplo, la infiltración grasa del músculo reduce la calidad muscular y el rendimiento.

Un enfoque similar fue puesto de manifiesto de manera casi simultánea por el International Working Group on Sarcopenia (IWGS), que aportó una definición consensuada de sarcopenia como "pérdida asociada a la edad de masa y función del músculo esquelético". Este grupo propuso que la sarcopenia se diagnostica basándose en una baja masa libre de grasa de cuerpo entero(total) o apendicular en combinación con un pobre rendimiento físico<sup>293</sup>.

La prevalencia de sarcopenia definida por EWGSOP fue del 1-29% (hasta el 30% en mujeres) para los adultos mayores que viven en la comunidad, 14-33% (hasta 68% en los hombres) para los que viven en instituciones y 10% en pacientes en fase aguda de hospitalización, si bien este último dato se extrae de un único estudio, lo que hace que su validez sea tomada en cuenta con las debidas reservas<sup>294</sup>. En estudios

españoles, estas alcanzan un 19% en pacientes de consultas externas de Geriátría<sup>295</sup> y hasta un 37% en institucionalizados<sup>296</sup>.

Desde hace aproximadamente 15-20 años, sarcopenia y fragilidad han sido estudiados en paralelo. La sarcopenia era con mayor frecuencia objeto de investigación en ciencias básicas, mientras que el concepto de fragilidad es lógicamente más fácil de aplicar en el contexto clínico. Sin embargo, como era previsible, de forma absolutamente inevitable el estudio e investigación de ambas entidades han comenzado a converger debido a su relación con el proceso del envejecimiento. Tanto es así que a día de hoy determinar si la fragilidad se debe a la sarcopenia, o la sarcopenia es una manifestación clínica de la fragilidad está consumiendo unos esfuerzos considerables, y desde un punto de vista práctico cabría preguntarse si es anterior "el huevo o la gallina". Por ende, si aislamos las manifestaciones clínicas compartidas por la sarcopenia y la fragilidad, podríamos estar de acuerdo en que la función física está en el núcleo de ambas<sup>290</sup>.

**Fig. 2 .** Relación entre sarcopenia, fragilidad y deterioro funcional.



*Adaptado y traducido de Cesari M<sup>267</sup>*

En conclusión, el deterioro de la función física que ocurre en ausencia de discapacidad puede representar el núcleo compartido tanto de la fragilidad como de la sarcopenia. Esta podría ser la base para definir un nuevo objetivo para las intervenciones contra la discapacidad, facilitar la traducción de las dos condiciones en el ámbito clínico, y proporcionar una condición objetiva, estandarizada y clínicamente relevante a ser adoptada por los organismos de salud pública y reguladores.

Entre las diversas aproximaciones terapéuticas en el manejo de la sarcopenia habrá que tener en cuenta tanto las medidas farmacológicas (tratamientos hormonales, bioquímicos o biológicos), como, principalmente por su accesibilidad y escasas contraindicaciones o efectos adversos, la implementación de medidas no farmacológicas (nutrición y ejercicio físico).

# II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## **II. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO, HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

### **II.1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

La fragilidad es un área emergente y de gran repercusión sociosanitaria. Este concepto es el nuevo paradigma sobre el que debe basarse la atención sanitaria a los mayores. El interés fundamental de su estudio se basa en que este estado de prediscapacidad puede ser prevenido y tratado, pudiendo ayudar a envejecer con una mejor calidad de vida. Además, este síndrome funciona como un importante predictor de hospitalización, institucionalización, caídas, discapacidad o muerte. La pertinencia de este estudio se ve sustentada por la clara necesidad, tanto en nuestro país como a nivel internacional, de un mayor número de estudios centrados en esta población vulnerable. Existen pocos trabajos en España (ninguno hasta ahora en Andalucía) que determinen la prevalencia de este cuadro.

Por otro lado, aunque hay grupos que trabajan en la línea de la medicación potencialmente inapropiada (MPI), y grupos que están generando resultados clínicos sobre fragilidad, son pocos los investigadores que están abordando conjuntamente ambos temas, que razonablemente podrían estar muy relacionados.

El uso de prescripciones potencialmente inapropiadas se asocia con un riesgo superior de presentar efectos adversos, así como con una mayor utilización de recursos sanitarios, implicando unos importantes costes económicos. La primera herramienta para medir MPI fueron los Criterios de Beers, actualizados y sustentados por la medicina basada en la evidencia en 2012. La European Union of Geriatric

Medicine Society (EUGMS) ha contribuido a desarrollar los *Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions* (STOPP) y los *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment* (START). Según publicaciones previas de nuestro grupo, ambas herramientas son sensibles para detectar tasas de medicación inapropiada considerables y, analizada su concordancia, podrían emplearse de manera complementaria.

Se han actualizado muy recientemente los criterios STOPP-START (2015, v.2). Y coincidiendo ya con la ejecución de este proyecto, se han publicado los *AGS 2015 Updated Beers Criteria*. Nos parece por tanto muy oportuno realizar una comparativa de todas estas herramientas, analizando su utilidad y su concordancia, además de investigar sobre las tasas de estas prescripciones en nuestro entorno sanitario.

Por otro lado, el estudio de la polifarmacia constituye un campo importante, que precisa de nuevos trabajos para su evaluación, lo que justifica también una mayor demanda de información sobre terapéutica farmacológica en la senectud. Para ello consideraremos al anciano como una entidad multidimensional dónde los aspectos sociodemográficos, clínicos, funcionales y de calidad de vida autopercebida se imbrican de forma íntima e influyen en último término en sus problemas de salud.

La finalidad última de estudios como el propuesto es la de detectar aquellos factores de riesgo sobre los que pueda actuarse mediante intervenciones que sirvan de ayuda o de guía a los médicos. Los resultados podrían ser útiles para, en un segundo tiempo, seleccionar y priorizar potenciales problemas de prescripción a revisar multidisciplinariamente. Así, teniendo en cuenta los criterios o ítems que más

predictivos hayan resultado ser en nuestro medio, podría crearse un nuevo listado adaptado al patrón de prescripción y farmacopea de nuestro sistema sanitario.

## **II.2. HIPOTESIS**

Con la valoración del fenotipo de fragilidad podríamos contribuir a la estimación de su prevalencia en el entorno comunitario, así como a la evaluación de los factores asociados a su aparición, entre los que probablemente se encuentren determinados perfiles de prescripción. Pensamos que la presencia de fragilidad en los mayores de 65 años que viven en la comunidad es elevada y que el tratamiento farmacológico de estos pacientes puede tener influencia sobre la fragilidad, particularmente la polifarmacia y la medicación potencialmente inapropiada. Pero no dejamos de lado confirmar como factores determinantes de su aparición variables como el sexo, la comorbilidad o ciertas patologías.

Otra hipótesis de trabajo está relacionada con la reciente actualización de las dos herramientas más empleadas, esperando al respecto que en ambos casos la sensibilidad para detectar MPI y omisiones potenciales se haya incrementado.

Por último, esperamos un aumento de las tasas de polifarmacia y excesiva polifarmacia con respecto a estudios previos. Y una serie de predictores de la misma relacionados con múltiples factores bio-psico-sociales como son: edad, sexo, comorbilidades, capacidad funcional y determinadas circunstancias clínicas.

## **II.3. OBJETIVOS**

### **II.3.1 Objetivo Principal**

El objetivo principal del estudio se desdobra en dos cuestiones de interés, según la hipótesis planteada:

1º. Estimar la prevalencia de fragilidad en pacientes de edad igual o superior a 65 años que pertenecen al ámbito ambulatorio del Distrito Sanitario de Málaga, y analizar los factores que se asocien significativamente a este síndrome.

2º. Estimar la prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas y de polifarmacia a este mismo nivel de ancianos que viven en la comunidad, así como los factores de riesgo que favorecen su aparición.

### **II.3.2 Objetivos secundarios**

- Describir las características sociodemográficas, funcionales, clínicas, nutricionales y de composición corporal, así como las relacionadas con la terapéutica, de los mayores de 65 años que viven en la comunidad, en la ciudad de Málaga.
- Valorar la calidad de vida relacionada con la salud autopercebida en esta población.
- Conocer los fármacos o diagnósticos mayormente relacionados con la medicación potencialmente inapropiada para cada una de las herramientas empleadas: Beers 2012, STOPP v1 (2008), START v1 (2008), STOPP v2 (2015), START v2 (2015) y Beers 2015.
- Comparar las diversas herramientas que detectan medicación potencialmente inapropiada, determinando la sensibilidad y especificidad para cada uno de estos conjuntos de criterios.

# III. PACIENTES Y METODOLOGÍA





### **III. PACIENTES Y METODOLOGIA**

#### **III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio transversal o de prevalencia, cuya fuente de datos principal se ha basado en la entrevista personal a los pacientes y en su historia clínica.

#### **III.2. SUJETOS Y ÁMBITO DE ESTUDIO**

La población de interés han sido los mayores en el entorno comunitario, por lo que el ámbito sanitario ha sido el del D. S. Málaga. Según los datos ofrecidos por dicho Distrito Sanitario, el número de sujetos de edad igual o superior a 65 años era de 89615 personas.

##### **III.2.1 Criterios de Selección de los Pacientes**

###### Criterios de inclusión:

- § Personas de 65 o más años incluidas en la base de datos de Tarjeta Sanitaria del año 2014, y pertenecientes al ámbito ambulatorio (no institucionalizados).
- § Que otorguen su consentimiento para participar en la entrevista, una vez informados previamente sobre los objetivos de la misma.

###### Criterios de exclusión:

- § Negativa a la participación en el estudio.
- § No estar incluido en la base de datos de la Tarjeta Sanitaria.

##### **III.2.2 Cálculo del tamaño muestral**

Según la cifra de mayores de 65 años de 89615 personas, y considerando una prevalencia promedio de medicación potencialmente inapropiada en el ámbito comunitario de  $p=36\%$  y una prevalencia de fragilidad de  $p=18\%$ , con un nivel de confianza del 95%, una precisión absoluta de 4% y un efecto de diseño de 1.0, se

calculó un tamaño muestral de 550, al que hemos sumamos un 5% en previsión de posibles pérdidas.

### III.2.3 Método de Muestreo

Se calculó un reparto proporcional a la población de cada centro. Posteriormente, con el listado de los pacientes de cada centro participante se realizó un muestreo aleatorio. Los Centros de Salud participantes fueron 12, todos ellos del D.S. Málaga. Se muestra detalle en la Tabla X.

**Tabla X.** Distribución muestral entre los diferentes Centros de Salud

Centro de Salud	Población $\geq 65$ a	Incluidos
Trinidad Jesús Cautivo	4485	70
Miraflores de los Angeles	4431	67
Victoria	4379	58
El Palo	6345	84
Cruz de Humilladero	5396	70
Capuchinos	3094	33
Carranque	2672	39
Nueva Málaga	4191	41
Portada Alta	2648	29
Puerta Blanca	3340	45
S. Andrés-Torcal	3008	41
El Cónsul	1303	5

### III.3. RECOGIDA DE DATOS

A las personas seleccionadas se las informó previamente mediante una llamada telefónica, explicándoles el propósito del estudio y solicitando su colaboración. Posteriormente, se realizó la entrevista personal en el Centro de Salud al que estuviese adscrito, o bien en el domicilio en caso de problemas de movilidad. Durante la entrevista se abordaron las diferentes preguntas e ítems contenidos en el cuestionario estructurado, que recoge específicamente todas las variables de interés agrupadas por bloques: sociodemográficas, clínicas, valoración funcional (física, cognitiva y afectiva), frecuentación, medicación recibida, y calidad de vida autopercebida. Además se les realizaron las pruebas de fuerza prensora y velocidad de la marcha de cara al diagnóstico de fragilidad, así como la medición de la masa muscular esquelética con el impedanciómetro profesional. La duración aproximada fue de entre 30-45 minutos en total por persona encuestada. Para evitar en lo posible el sesgo de memoria en la información sobre el consumo de medicamentos se les solicitó previamente a los sujetos que aportasen los informes clínicos, tarjetas de tratamiento de larga duración, y/o los envases de la medicación que recibían.

### III.4. OPERATIVIZACION DE LAS VARIABLES

Todas las variables descritas a continuación vienen recogidas en el cuaderno de recogida de datos (Anexo 1).

#### III.4.1 Variables dependientes

De forma coherente con los objetivos del estudio se han establecido tres variables dependientes, que serán analizadas como tales y por separado.

A. **Fragilidad**: mediante la valoración del *fenotipo físico de fragilidad de Fried*.

B. **Prescripción Inadecuada de Medicamentos**: se ha valorado mediante los criterios STOPP/START v.1 (2008)<sup>173</sup>, Beers 2012<sup>180</sup>, STOPP/START v.2 (2015)<sup>189</sup> y Beers 2015<sup>191</sup>. Se codificó como dicotómica (si/no) para cada una de las herramientas empleadas. Por otro lado, también se recogió el número de Medicamentos de Uso Inapropiado para

cada anciano (cuantitativa discreta). Como variable principal consideramos el porcentaje de pacientes que reciben al menos una MPI.

C. **Polimedicación** (cualitativa dicotómica si/no): de acuerdo con una gran parte de la literatura revisada, el criterio ha sido el de considerar polimedicación a la utilización habitual de 5 o más fármacos<sup>6,32,39,41-45,48,49,51-53</sup>. Por otro lado, gran polifarmacia está reconocida como el consumo de 10 o más medicamentos.

### III.4.2 Variables Independientes

#### III.4.2.1 Sociodemográficas

- **Edad** (cuantitativa continua): registrada en años.
- **Sexo** (cualitativa dicotómica): varón/mujer.
- **Estado civil** (cualitativa policotómica): soltero, casado, separado, viudo.
- **Convivencia** (cualitativa policotómica). Compuesta por cuatro categorías excluyentes: Vive solo, con su pareja, con otro familiar o con cuidador.
- **Nivel de estudios** (cualitativa policotómica): sin estudios, estudios primarios, bachiller-formación profesional, estudios universitarios.
- **Centro de Salud** al que pertenece (cualitativa policotómica).

#### III.4.2.2 Valoración funcional del anciano

- **Valoración de la función física**: Capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria mediante el Índice de Katz (cualitativa). El índice de Katz<sup>297</sup> fue elaborado por un equipo multidisciplinario (médicos, enfermeros, terapeutas, trabajadores sociales y psicólogos) en un hospital de pacientes crónicos en 1963. Es probablemente el más utilizado. Consta de 6 ítems ordenados jerárquicamente según la secuencia en que los pacientes pierden o recuperan la independencia para realizarlos. Cada ítem tiene 3 posibles respuestas y la barrera de dependencia para cada actividad depende del grado de ayuda que necesitan para realizarla. Recoge cinco grupos de actividades

(baño, vestido, uso del retrete, transferencias y alimentación) y las continencias (urinaria y fecal). Permite realizar una graduación en 7 grupos, desde el “A” (independiente) al “G” (máxima dependencia), considerando independiente al anciano cuando realiza la actividad sin supervisión, dirección o asistencia personal activa. La fiabilidad entre observadores en el trabajo inicial era excelente, aunque en trabajos españoles varía de moderada a excelente<sup>298-300</sup>. La valoración de las actividades instrumentales de la vida diaria se realizó mediante la escala de Lawton y Brody, también validada, y que consta de 8 ítems (capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparar la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía). La puntuación final es la suma del valor de las respuestas y oscila entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total).

- **Valoración de la función cognitiva:** Short Portable Mental State Questionnaire de Pfeiffer (SPMSQ)<sup>301</sup>, validado al castellano<sup>302</sup>. Actualmente se considera uno de los tests de cribaje sobre deterioro cognitivo más adecuados para su aplicación en poblaciones generales. Fue diseñado y validado en 1975 para la detección del deterioro cognitivo en los pacientes ancianos. Sólo consta de 10 preguntas en las que se puntúan los errores. Demostró ser útil para discriminar el estado de normalidad, así como el deterioro mental leve (3-4 errores), y el moderado y grave (cinco o más errores). Se considera patológico un total de 5 o más puntos. Si el nivel educativo es bajo (estudios elementales) se admite un error más para cada categoría, mientras que si el nivel educativo es alto (universitario), se admite un error menos. Su gran virtud es la facilidad y rapidez de aplicación que posee, lo que lo convierte en un instrumento muy útil para el cribado en poblaciones con gran número de pacientes. Nuestra variable se codificó en “sin deterioro”: 0-2 errores; y “deterioro cognitivo” a partir de 3 errores<sup>303-305</sup>. Simultáneamente, y de acuerdo con otros trabajos<sup>304,306-308</sup>, también realizamos la codificación en “sin deterioro”: 0-2 errores ; “deterioro cognitivo leve”: 3-4 errores; “deterioro cognitivo moderado”: 5-7 errores y “deterioro cognitivo severo”: 8-10 errores.

- **Valoración del estado afectivo:** Evaluado mediante la versión abreviada de 15 ítems de la escala de depresión geriátrica de Yesavage<sup>309</sup> validada al castellano<sup>310</sup>. Se

comporta como una variable cuantitativa continua con rango 0-15. Se trata de una escala creada para evaluar específicamente el estado afectivo de los mayores. Puntuaciones de 10 o más son sugestivas de depresión establecida y valores de 6 a 9 de depresión leve o dudosa, considerándose normales los valores de 0 a 5. La puntuación de 5 se comporta como el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para detectar trastornos depresivos en el anciano (85,3% y 85,5%, respectivamente, respecto al diagnóstico de trastorno depresivo según DSM IV).

### III.4.2.3 Datos clínicos

- **Patologías concomitantes** (cualitativas dicotómicas: si/no): Trastornos psicopatológicos, hipertensión arterial, diabetes/otro trastorno endocrinológico, dislipemias, cardiopatías, EPOC, trastornos digestivos, patología osteoarticular, caídas de repetición, dificultades visión, hipoacusia, insuficiencia circulatoria periférica, secuelas de ACVA, incontinencia urinaria, insomnio (o problemas para dormir), deterioro cognitivo, otras patologías (respuesta abierta) (Anexo 1).
- **Índice de Comorbilidad:** Evaluada mediante el Índice de Charlson<sup>311</sup>. Esta escala de uso muy extendido predice la mortalidad a un año para cualquier paciente dependiendo del tipo de enfermedades que padezca. A cada una de las 19 condiciones médicas o enfermedades que recoge se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 ó 6, dependiendo del riesgo relativo de muerte asociado a esa patología. Las puntuaciones fueron calculadas usando riesgos relativos ajustados a partir de modelos al azar de las mencionadas condiciones comórbidas clínicamente significativas. El índice asigna a cada uno de los procesos un peso, que se transforma en una puntuación global mediante la suma de pesos. Finalmente pueden resultar cuatro categorías: puntuaciones de 0, 1-2, 3-4 y  $\geq 5$  (de mejor a peor pronóstico) (Anexo 2).
- **Número de enfermedades crónicas** (cuantitativa)
- **Vacunación gripe** (cualitativa dicotómica: si/no).
- **Vacunación Neumococo** (cualitativa dicotómica: si/no).

#### III.4.2.4 Frecuentación de servicios sanitarios

- **Enfermedades importantes el último año** (cualitativa dicotómica: sí/no).
- **Lugar de atención del proceso** (cualitativa policotómica): Médico de familia, Urgencias del Centro de Salud, Urgencias hospitalarias, Hospitalización u Otros.
- **Nº ingresos hospitalarios en el último año** (cuantitativa discreta).
- **Frecuencia aproximada de visitas al médico de Atención Primaria** (policotómica): 1 ó más veces al mes, cada 2 meses, cada 6 meses o menos de 1 vez al año.

#### III.4.2.5 Datos referentes al tratamiento

Se recogen todos los tratamientos que el paciente recibe, tanto los que consume de forma crónica, como aquellos tratamientos que estuviese tomando para una patología aguda en el momento de la entrevista.

- **Fármacos prescritos** (variable cualitativa dicotómica para cada uno): se anotaron todos los tratamientos por principio activo, incluyéndose también posteriormente en la base de datos según la clasificación anatómica de medicamentos (ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*).
- **Dosis diaria** de cada fármaco (cuantitativa continua).
- **Nº de tomas** de cada preparado (cuantitativa continua).
- **Duración del tratamiento** (cualitativa policotómica): Tiempo aproximado de consumo durante días, semanas, meses, años.

#### III.4.2.6 Valoración de la Calidad de Vida Autopercebida

- **Cuestionario SF-12**, en su versión validada al castellano<sup>312,313</sup> (cualitativa): el SF-12<sup>314,315</sup> está formado por un subconjunto de 12 ítems del SF-36, seleccionados mediante regresión múltiple, a partir de los cuales se construyen los componentes sumarios físico y mental del SF-12 como únicas puntuaciones. Estos 12 ítems provienen de las 8 dimensiones del SF-36: función física (2), función social (1), rol físico (2), rol emocional (2), salud mental (2), vitalidad (1), dolor corporal (1) y salud general

(1). Las opciones de respuesta forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El rango va desde 0 a 100 (peor a mejor estado de salud). Ha demostrado ser una alternativa útil cuando el tamaño de muestra es elevado (a partir de 500 pacientes), debido a la pérdida de precisión con respecto al SF-36.

#### III.4.2.7 Valoración Nutricional

- **Mini Nutritional Assessment (MNA)**<sup>316</sup>, en su versión corta o de cribaje (seis cuestiones, incluyendo valoración del índice de masa corporal). En caso de resultar malnutrición o en riesgo, se continúa la evaluación completa.

#### III.4.2.8 Valoración de Fragilidad

- **Fenotipo Físico de Fragilidad de Fried**<sup>150</sup>, que constituye la definición operativa más ampliamente utilizada en la literatura científica reciente. Son 5 criterios: i) pérdida de peso no intencionada de 4.6 Kg o 5% del peso corporal en el último año; ii) debilidad (fuerza prensora en el P20 inferior, ajustado por sexo e imc); iii) baja energía y resistencia (cansancio autorreferido identificado por dos preguntas de la escala Center Epidemiological Studies-Depression; iv) lentitud en la marcha (velocidad para caminar 4.5m en el P20 inferior, ajustado para sexo y altura); y v) grado de actividad física bajo (cálculo de kilocalorías consumidas semanalmente en el quintil inferior ajustado por sexo). Cumplir tres o más de estos criterios considera a un individuo como frágil, y cuando aparecen uno o dos, prefrágil.

#### III.4.2.9 Valoración de Sarcopenia

- **European Working Group on Sarcopenia in Older People**<sup>292</sup> indica que para establecer el diagnóstico de sarcopenia se deben cumplir al menos 2 de los 3 criterios siguientes: pérdida de masa muscular, pérdida de fuerza y bajo nivel de capacidad física (Anexo 1). Medidos respectivamente mediante: bioimpedanciometría (BIA), fuerza prensora de mano dominante (dinamómetro) y velocidad de la marcha. El impedanciómetro calcula la masa grasa y la masa libre de grasa. Se realizó con el dispositivo profesional TANITA BC-418. Categróias de la variable: Presarcopenia (sólo baja masa muscular), Sarcopenia (baja masa muscular + alguno de los otros dos criterios) y Sarcopenia grave (los 3 criterios patológicos)

## III.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

### III.5.1. Estadística Descriptiva

De todas las variables contempladas en el estudio, calculando como estadísticos de tendencia central, la media y la mediana; y de dispersión, la desviación estándar, para las variables cuantitativas. Para las cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría; así como los intervalos de confianza al 95% para una media y una proporción.

### III.5.2 Estadística Analítica: Análisis Bivariante y Modelos de Regresión

Análisis bivariante en el que se han relacionado cada una de las variables independientes con las variables dependientes (fragilidad, medicación potencialmente inapropiada y polifarmacia). Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student; para la comparación de proporciones se empleó el test Ji-cuadrado. El nivel de significación en todos los casos se fijó en  $p < 0.05$ .

Con objeto de analizar la influencia de múltiples factores sobre la fragilidad se realizó un análisis multivariante de tipo Multinomial (tomando a los pacientes robustos como referencia). Para conocer los predictores de medicación inadecuada se construyó un modelo de Regresión Logística, utilizando como variable dependiente la MPI (según las herramientas STOPP v.2, START v.2 y Beers 2015, por ser las actualizadas). Se construyó otro modelo de regresión logística para la variable polimedicación (uso habitual de  $\geq 5$  fármacos) y para la excesiva polifarmacia ( $\geq 10$ ). Los diferentes modelos obtenidos se tabularon con las correspondientes OR y sus intervalos de confianza, o bien valores de p.

Las herramientas para medir MPI (Beers, STOPP y START) se compararon mediante cruce en tablas de contingencia, extrayendo los datos de Sensibilidad y Especificidad para cada una de ellas, así como el índice Kappa de concordancia.

Para la gestión de los datos, análisis de las variables y modelos de regresión se utilizaron el paquete estadístico SPSS v23 (Chicago, Illinois) licenciado para la Universidad de Málaga y el software libre "R".

### III.6. ASPECTOS ETICO-LEGALES

Se trata de un estudio observacional, sin intervenciones ni pruebas añadidas. En todos los casos, siguiendo la Ley de Autonomía del Paciente (Ley 41/2002, de 14 de Noviembre), se solicitó el consentimiento de los pacientes para su participación en la entrevista, informándoles telefónicamente antes de citarles.

De acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley 15/1999, de 13 de Diciembre) todos los datos fueron anonimizados y disociados desde el inicio, tanto en el cuaderno de recogida de datos como en la base. A los mismos sólo han accedido los investigadores del proyecto, sin intervención de personas ajenas no sanitarias.

En el proyecto de estudio y en su ejecución se ha tenido compromiso de seguimiento de los principales códigos éticos (Declaración de Helsinki, en su última versión Fortaleza 2013, y Normas de Buena Práctica Clínica).

El Comité Etico de Investigación Provincial de Málaga evaluó el Proyecto y emitió dictamen favorable (Anexo 3). Para ello, se solicitó previamente la clasificación del estudio a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, quién lo clasificó como *Estudio Posautorización Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo* (EPA-OD), con código EBR-MED-2013-01 (Anexo 4).

Se solicitó autorización al Gerente del D. S. Málaga-Guadalhorce, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud, quién concedió el permiso para consultar las historias clínicas y datos estadísticos poblacionales de los centros participantes (Anexo 5). Y antes de iniciar cada centro, se solicitaba permiso al Director del mismo.

Esta memoria forma parte del Proyecto de Investigación "*Prevalencia y factores relacionados con fragilidad y medicación potencialmente inapropiada en la población mayor de 65 años*", que ha sido seleccionado para financiación en convocatoria pública competitiva de la Consejería de Salud de Andalucía en la Convocatoria de Ayudas de la Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud para la financiación de Proyectos de Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud (PI-0234-2014) (Anexo6).

# IV. RESULTADOS



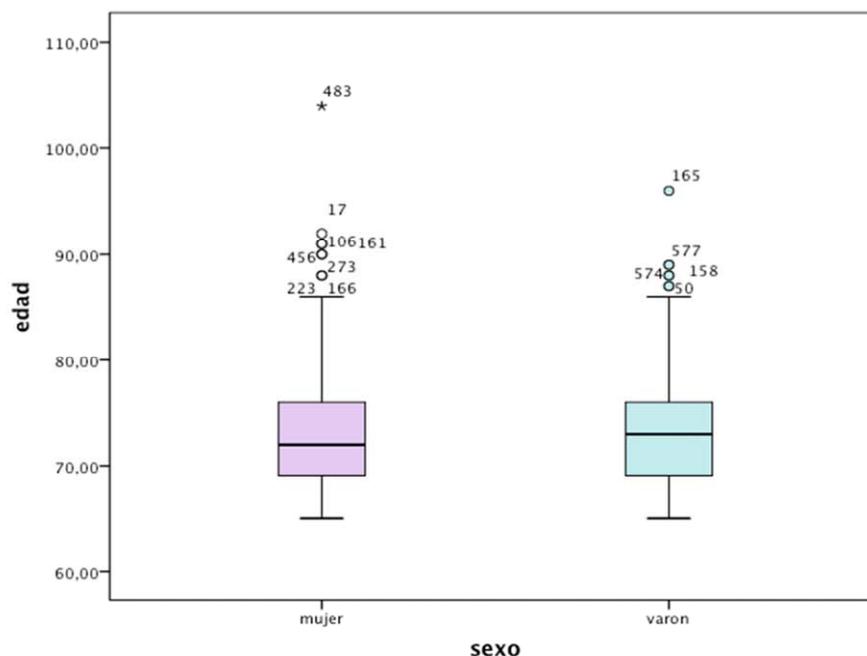
## V.- RESULTADOS

### IV.1.- ANALISIS DESCRIPTIVO

#### IV.1.1.- Características sociodemográficas de la población

La muestra final contó con un total de 582 pacientes, con una media de edad de  $73,1 \pm 5,58$  años, (rango: 65-104 años). Un 12,4% de los pacientes eran  $\geq 80$  años. El 57,4% fueron mujeres, distribuyéndose la edad en función del sexo como se muestra (figura 1).

**Figura 3.** Diagrama de cajas de la distribución de la edad en función del sexo.



En lo referente al estado civil, el 65,7% de los pacientes estaban casados. La distribución completa del estado civil se resume a continuación (tabla XI).

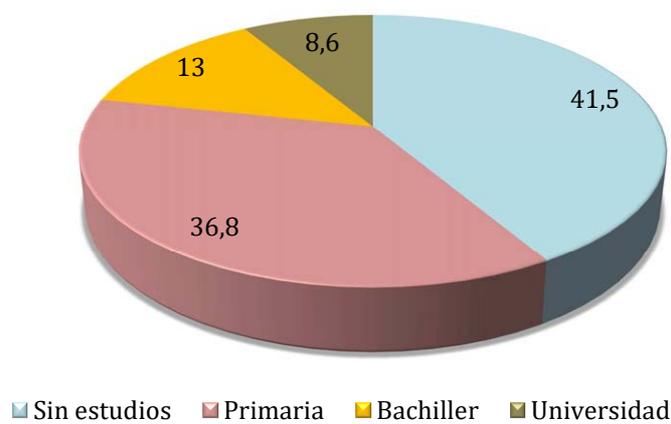
**Tabla XI.** Distribución del estado civil

Estado Civil	N	Porcentaje
Soltero	24	4,2%
Casado	379	65,7%
Viudo	139	24,1%
Separado	34	5,9%

En cuanto a la convivencia, la mayor parte de ellos vivía en pareja (62,5%), el 20,8% vivía solo, mientras que el 15,2% convivía con la familia. Un 1,6% contaba con el apoyo de un cuidador externo.

El nivel de estudios fue muy básico (figura 2), el 41,5% de los mayores no tenían estudios primarios y sólo el 21,6% tuvo alguna formación académica tales como enseñanza bachiller o estudios universitarios.

**Figura 4.** Distribución de la población según el nivel de estudios (valores en %)

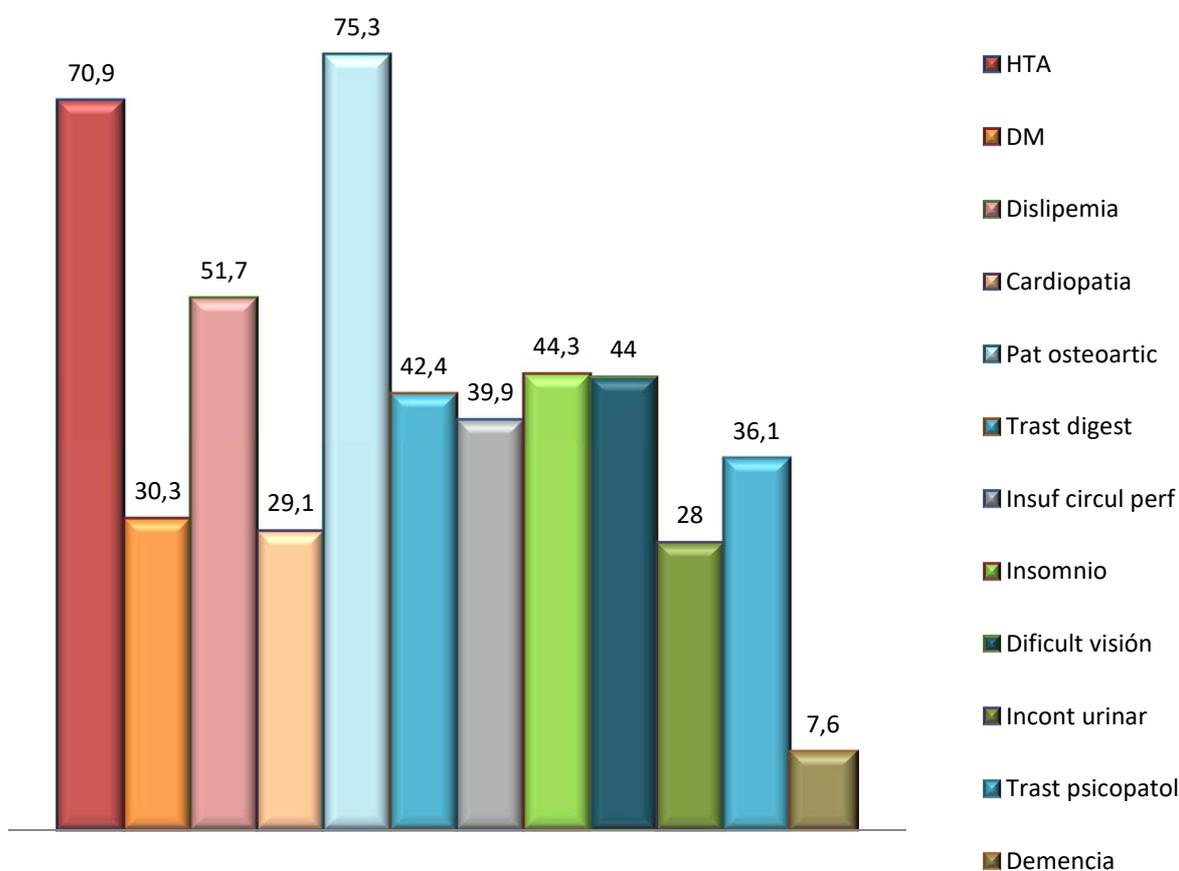


#### IV.1.2.- Características clínicas

Las patologías más prevalentes se representan en el siguiente gráfico (figura 3), destacando, en primer lugar, la presencia de patología osteoarticular (75,3%), seguida de HTA (70,9%). Un 66% de los participantes tenía alguna limitación sensorial, de los cuales 256 pacientes presentaban dificultades en la visión, mientras que 128 padecían hipoacusia. La mitad de la muestra estaba diagnosticada de dislipemia (51,7%), y, la tercera parte, de diabetes (30,3%). Del 29% de los pacientes con alguna patología cardíaca, algo más de la mitad (52,7%) había sufrido de cardiopatía isquémica. El 44,3% de los participantes del estudio padecía insomnio. El 36% de los pacientes tenía alguna psicopatología, de entre los cuales, el 59% estaba diagnosticado de depresión (21,5% sobre el total de pacientes) y el 49,5% padecía ansiedad (18% del total). El 42,7% de nuestros mayores estaba afecto de algún trastorno digestivo, fundamentalmente estreñimiento, mientras que una cuarta parte de los mismos sufría incontinencia

urinaria. Otras enfermedades o síntomas no representados en el gráfico, pero también presentes en muchos de los casos fueron: insuficiencia circulatoria periférica (39,9%), hiperplasia benigna de próstata en un 21% de los varones, osteoporosis (20,6%), caídas de repetición (15,6%), EPOC (13,1%), hipotiroidismo (12,9%), insuficiencia cardíaca (11,2%), trastornos del ritmo cardíaco tipo fibrilación auricular (10,6%) y, secuelas neurológicas postictus el 5% de los pacientes.

**Figura 5.** Patologías asociadas más prevalentes (valores en %)



La comorbilidad global, valorada mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), obtuvo una puntuación media de  $1,48 \pm 1,61$  puntos, (rango: 0-8). Estos datos se detallan en la tabla XII. El porcentaje de pacientes con  $ICC \geq 2$  fue de un 38,3%. Por otro lado, valorando el número de comorbilidades o de procesos crónicos (HTA, DM, cardiopatía, neumopatía, patología osteoarticular, trastornos digestivos,

## Resultados

patología neurológica, etc.), se obtuvo un valor medio de  $7,8 \pm 3,3$  comorbilidades por paciente (rango: 0-20).

**Tabla XII.** Puntuación en el Índice de Comorbilidad de Charlson

Índice de Charlson	N	Porcentaje
0-1	356	61,2%
2	106	18,2%
$\geq 3$	120	20,6%

El 32,8% de los ancianos manifestó haber padecido alguna enfermedad importante durante el año previo. De éstos, tal y como se representa en la tabla XIII, el 36,6% fue atendido en Urgencias Hospitalarias, seguido de un 28,3% atendido en la consulta del Médico de Atención Primaria, mientras que un 17,8% de los mismos precisó ingreso hospitalario.

**Tabla XIII.** Lugar de atención de enfermedad en el último año (n=190)

Lugar de atención enfermedad	N	Porcentaje
Urgencias Hospitalarias	70	36,6%
Consulta Atención Primaria	54	28,3%
Ingreso Hospitalario	34	17,8%
Urgencias Atención Primaria	15	7,9%
Atención Especializada	11	5,8%

Los pacientes entrevistados visitaban a su Médico de Atención Primaria (MAP) con la siguiente periodicidad (tabla XIV):

**Tabla XIV.** Frecuencia de visita Médico Atención Primaria

Frecuencia visita MAP	N	Porcentaje
$\geq 1$ vez al mes	69	11,9%
1 vez cada 2 meses	180	31%
1 vez cada 2 a 6 meses	99	17,1%
1 vez cada 6 meses	175	30,2%
$\leq 1$ vez al año	56	9,7%

De los 582 pacientes que conformaron la muestra, el 58,3% (n= 339) recibió la vacuna trivalente anual contra la gripe estacional; y tan sólo un 26,6% (n= 97) fue vacunado contra el neumococo.

Con la valoración de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), evaluadas mediante el Índice de Katz, se puso de manifiesto que el 91,2% de los pacientes es independiente en todas las actividades. Por el contrario, sólo un 6,2% necesita ayuda en al menos dos funciones (baño, vestido, uso del retrete, movilización, continencia o, alimentación) (tabla XV).

**Tabla XV.** Distribución de la situación funcional para ABVD

Índice de Katz	N	Porcentaje
A	530	91,2%
B	15	2,6%
C	12	2,1%
D	9	1,5%
E	3	0,5%
F	3	0,5%
G	4	0,7%

Por otro lado, la valoración de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) aplicando el Índice de Lawton y Brody, mostró que el 50,8% de la muestra es totalmente independiente, mientras que el 49,2% presenta dependencia en al menos una actividad (uso del teléfono, hacer la compra o manejo del dinero, entre otras). El valor medio numérico obtenido en esta escala fue de  $6,68 \pm 1,82$ , (rango: 0-8). Se detalla la distribución en la siguiente tabla:

**Tabla XVI.** Distribución de la situación funcional para AIVD

Índice de Lawton y Brody	N	Porcentaje
Independencia total	295	50,8%
Independencia	165	28,4%
Dependencia ligera	72	12,4%
Dependencia moderada	37	6,4%
Dependencia severa	12	2,1%

## Resultados

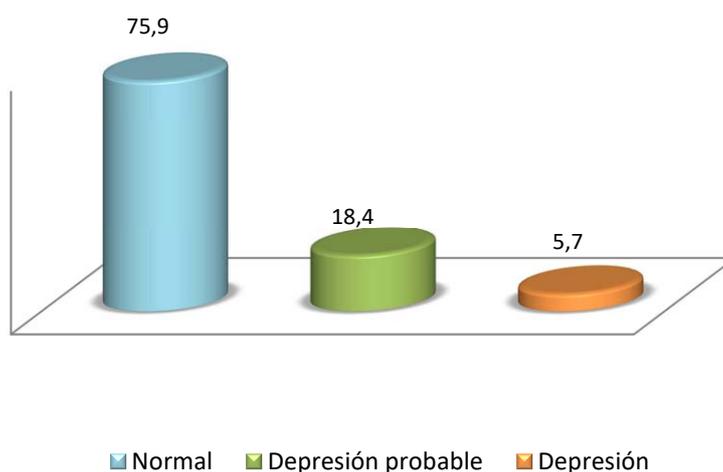
Según el Cuestionario de Pfeiffer (Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer, SPMSQ) encontramos que el 91,9% de los pacientes no tenía deterioro cognitivo. Y sólo el 1,9% de los pacientes (n=11), tenía deterioro moderado-severo (5 o más errores).

**Tabla XVII.** Distribución de la muestra según puntuación en el SPMSQ

Errores en el SPMSQ	N	Porcentaje
0-2	533	91,9%
3-4	36	6,2%
5-7	10	1,7%
8-10	1	0,2%

Tras la administración de la versión breve de la Geriatric Depression Scale (GDS-SF) de Yesavage el 5,7% de los encuestados se calificaba de “depresión”, (figura 4); mientras que el 75,9% de los mismos obtuvieron resultados normales. En los 580 pacientes a quienes se pudo aplicar la escala, se obtuvo un valor numérico medio de  $3,45 \pm 3,04$  puntos (rango: 0-14 puntos).

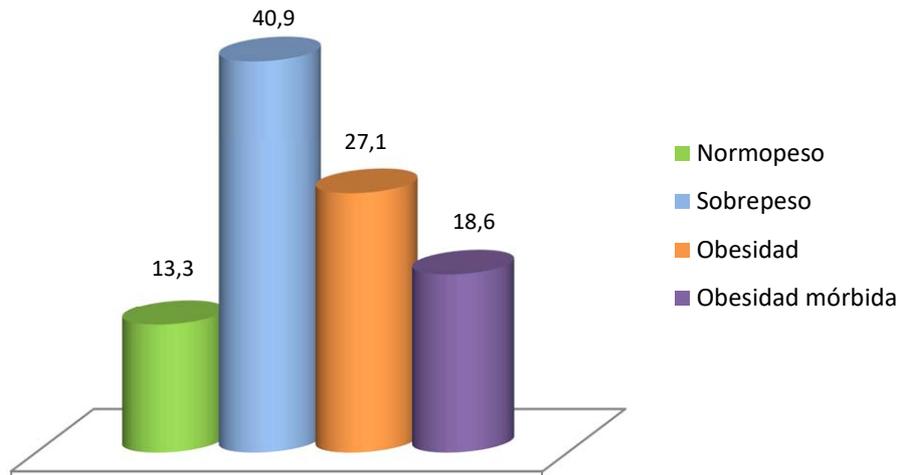
**Figura 6.** Resultados (%) GDS-SF



El estado nutricional de los pacientes fue medido con el Mininutritional Assessment (MNA, short form), poniendo de manifiesto que sólo 27 pacientes se encontraban en riesgo de malnutrición o malnutridos (4,7%).

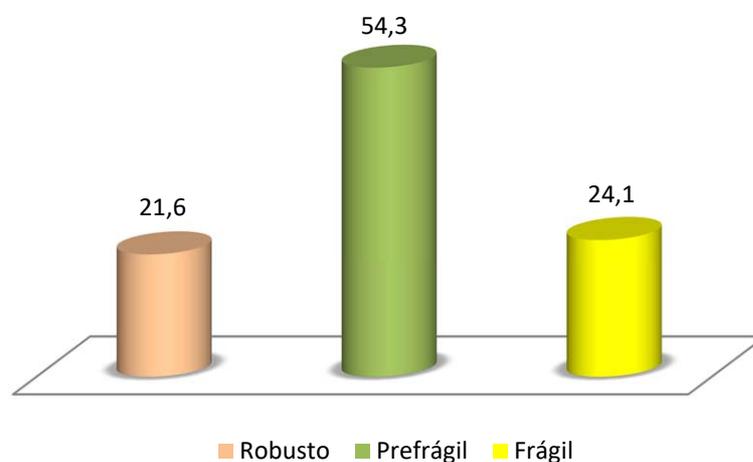
En cuanto al Índice de Masa Corporal (IMC), solamente el 13,3% de los mayores se encontraban en normopeso y, el resto de pacientes presentaban exceso de peso. El 45,7% de los participantes del estudio ha presentado obesidad; siendo el IMC medio de  $30,24 \pm 5,14$ , (rango: 17-54,5).

**Figura 7.** Resultados IMC (%)



El estado de Fragilidad de los pacientes fue estudiado mediante los Criterios de Fragilidad de Fried, clasificándose al 54,3% de los mayores como prefrágiles y, al 24,1% de los mismos como frágiles (n= 140).

**Figura 8.** Porcentajes del estado de Fragilidad de Fried



## Resultados

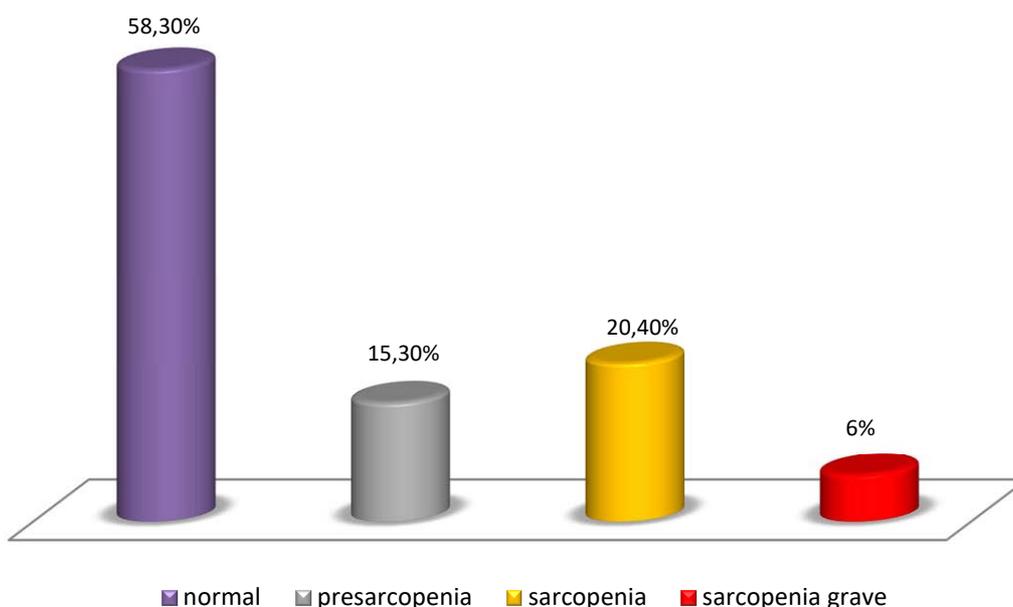
Los parámetros de fragilidad que se encontraron afectados con mayor frecuencia fueron la debilidad (baja fuerza prensora de la mano dominante) y la baja actividad física. A continuación se detallan los datos sobre los distintos ítems (tabla XVIII).

**Tabla XVIII.** Distribución de la muestra según Criterios de Fragilidad de Fried

Criterios Fragilidad Fried	N	Porcentaje
Pérdida de peso	42	7,2%
Debilidad	372	63,9%
Baja energía o cansancio	124	21,3%
Baja actividad física	279	48%
Lentitud velocidad marcha	113	19,4%

La sarcopenia ha sido evaluada en una submuestra de 333 pacientes, encontrándose que el 26,4% de los mismos eran sarcopénicos, y un 15,3% presentaban presarcopenia.

**Figura 9.** Porcentaje de sarcopenia en la muestra estudiada (n=333)



### IV.1.3.- Datos referentes al tratamiento

Se han recogido un total de 3626 prescripciones farmacológicas. Según la Clasificación Anatómica Terapéutica Química de medicamentos (ATC), los grupos prescritos con mayor frecuencia fueron el C (cardiovascular) con 1124 prescripciones (31%), el N (sistema nervioso) con 790 prescripciones (21,79%) y, el grupo A (digestivo y metabolismo) con 737 prescripciones (20,33%). Concretamente, hasta el 80,4% de los pacientes tenía prescrito algún fármaco del grupo C. La media de fármacos de este grupo por paciente ha sido de  $2,13 \pm 1,73$  y, el número de medicamentos pertenecientes a este grupo prescritos para un mismo individuo pudo oscilar entre 1 y 8. El 38,5% de nuestra muestra tenía prescrito 3 o más fármacos de esta categoría. El detalle por subgrupos se presenta en la siguiente tabla.

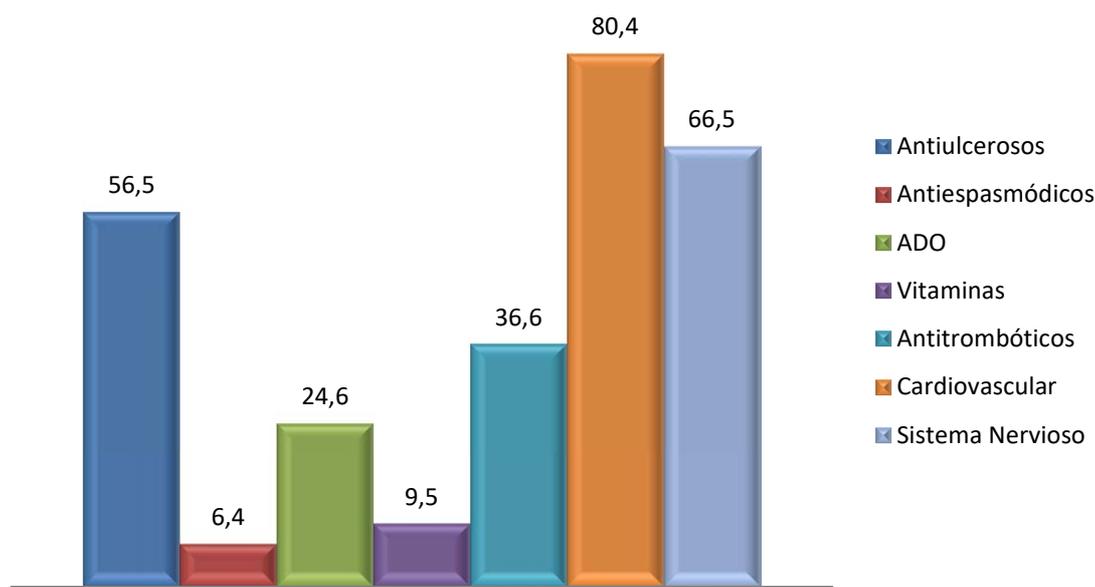
**Tabla XIX.** Fármacos incluidos en el grupo C de la clasificación ATC

Subgrupo (clasificación ATC)	N	Porcentaje
Terapia cardíaca (C01)	208	35,7%
Diuréticos (C03)	233	40%
Beta-bloqueantes (C07)	117	20,1%
Calcio-antagonistas (C08)	136	23,4%
Fármacos activos SRAA (C09)	320	55%
Hipolipemiantes (C10)	250	43%

El 71,6% de los pacientes recibía al menos un fármaco del grupo A, siendo el subgrupo mayoritario el de los antiulcerosos (A02). El rango de fármacos de este grupo en un mismo individuo oscila entre 1 y 6 (media  $1,3 \pm 1,2$ ). El 66,5% de los participantes tenía prescrito algún medicamento activo para el sistema nervioso (grupo N), destacando 2 pacientes con 7 fármacos simultáneos de este grupo. La media de estos fármacos por paciente fue  $1,4 \pm 1,5$ . El 20,8% de los mayores recibe como tratamiento habitual 3 o más psicofármacos. Los fármacos activos sobre el sistema nervioso prescritos con mayor frecuencia fueron en primer lugar los analgésicos (42,3%), seguidos de las benzodiazepinas en un 31,3%, de los cuales el 15,1% recibían benzodiazepinas de larga acción. El 6,5% de los pacientes tenían prescrito algún anticolinérgico sistémico. Otros grupos ATC han sido empleados con

menor frecuencia, pero han estado presentes en un gran número de pacientes, por ejemplo, el 45,4% de los pacientes consume algún fármaco del grupo B, fundamentalmente antitrombóticos. En la siguiente gráfica se detalla el perfil de uso de los grupos de medicamentos más empleados en nuestra muestra. Los del grupo A, dada su gran heterogeneidad, se representan desglosados.

**Figura 10.** Grupos terapéuticos prescritos con mayor frecuencia (valores en %)



Un 36,6% de los pacientes se encontraba antiagregado y un 7,9% anticoagulado. El 55% de los pacientes recibía algún fármaco activo sobre el eje renina-angiotensina y, un 40% del total tenía prescrito algún diurético. Algo más de la mitad de los pacientes (56,5%) incluía en su régimen terapéutico algún antiulceroso (IBP fundamentalmente). La insulina era empleada sólo por 42 pacientes (7,2%).

Por otro lado, los fármacos que de manera individual se prescribieron con mayor frecuencia fueron Omeprazol (n= 233) y AAS (n=168), seguidos de Paracetamol (n=164) y Simvastatina (n= 155). Globalmente, los medicamentos más consumidos por los mayores de 65 años de esta muestra de ancianos de Málaga a nivel ambulatorio y no institucionalizados son, por orden de frecuencia de uso: Omeprazol, Paracetamol, AAS, Simvastatina, Metformina, Metamizol, Enalapril, Bromazepam, Bisoprolol y, Levotiroxina. Se detallan más resultados en la siguiente tabla.

Tabla XX. Descripción del perfil de uso por principios activos (valores absolutos)

<b>Grupo A02 (Antiulcerosos)</b>		Vildagliptina	6
Omeprazol	233	Saxagliptina	1
Pantoprazol	29	IDPP4+metformina	21
Lansoprazol	20	Dapagliflozina+metformina	2
Esomeprazol	10	Metformina	97
Rabeprazol	6	Repaglinida	6
Ranitidina	27	Dapagliflozina	2
Famotidina	11	Liraglutida	1
Almagato	4	Insulina	49
<b>Grupo A03 (para alteraciones funcionales gastrointestinales)</b>		<b>Grupo A11 (vitaminas) y, grupo A12 (suplementos minerales)</b>	
Cinitaprida	18	Calcio + Colecalciferol	35
Clebopride/simeticona	9	Calcio	12
Mebeverina	3	Colecalciferol	17
Escopolamina	2	Cianocobalamina	3
Levosulpiride	2	Polivitamínicos	4
Otilonio bromuro	2	Vitamina B12	5
<b>Grupo A06 (laxantes)</b>		Complejo B1-B6-B12	10
Plantago ovata	10	Biotina	2
Lactulosa	10	Oseína/hidroxiapatita	2
<b>Grupo A07 (antiinfecciosos intestinales)</b>		<b>Grupo B01 (antitrombóticos)</b>	
Rifaximina	6	AAS	168
Sulfasalazina	2	Triflusal	29
Mesalazina	2	Clopidogrel	22
<b>Grupo A10 (Antidiabéticos)</b>		Acenocumarol	35
Gliclazida	19	Ribaroxabán	9
Glimepiride	6	Apixabán	7
Glibenclamida	1	Dabigatrán	6
Linagliptina	11	Cilostazol	5
Sitagliptina	11	Sulodexida	4

<b>Grupo B03 (antianémicos)</b>		<b>Grupo C07 (betabloqueantes)</b>	
Hierro oral	19	Bisoprolol	70
Ácido fólico	17	Carvedilol	14
Ácido fólico + Cianocobalamina	2	Atenolol	13
EPO subcutánea	2	Nebivolol	12
<b>Grupo C01 (terapia cardiaca)</b>		Propranolol	6
NTG	43	Metoprolol	2
Digoxina	9	<b>Grupo C08 (antagonistas calcio)</b>	
Trimetazidina	8	Amlodipino	53
Ranolazina	7	Diltiazem	18
Amiodarona	5	Verapamilo	13
Ivabradina	5	Manidipino	10
Flecainida	4	Lercanidipino	9
<b>Grupo C02 (antiadrenérgicos de acción periférica)</b>		Nifedipino	5
Doxazosina	34	Nimodipino	3
<b>Grupo C03 (diuréticos)</b>		Nicardipino	2
Furosemida	48	<b>Grupo C09 (SRAA)</b>	
Torasemida	31	Enalapril	80
Hidroclorotiazida (HCT)	29	Losartán	44
HCT+ IECA/ARA2	110	Valsartán	15
HCT/amiloride	4	Candesartán	15
HCT/olmesartan/amlodipino	3	Irbesartán	14
Clortalidona	14	Ramipril	10
Espironolactona	9	Olmesartán	10
Eplerenona	2	Telmisartán	5
<b>Grupo C04 (vasodilatadores periféricos)</b>		Perindopril	4
Pentoxifilina	18	Lisinopril	3
<b>Grupo C05 (vasoprotectores)</b>		Imidapril	2
Diosmina	6	Trandolapril	2
Dobesilato cálcico	5	IECA+ bloqueante calcio	2
Troxerutina	3	ARA2 + bloqueante calcio	7

<b>Grupo C10 (modificadores lípidos)</b>		Denosumab	4
Simvastatina	155	<b>Grupo N02 (analgésicos)</b>	
Atorvastatina	48	Paracetamol	164
Rosuvastatina	17	Paracetamol + Tramadol	35
Ezetimiba	16	Paracetamol+ codeína	5
Pitavastatina	7	Metamizol	81
Fenofibrato	6	Fentanilo	9
Pravastatina	4	Tramadol	12
Gemfibrozilo	4	Oxicodona/naloxona	2
Omega-3	2	Buprenorfina	2
<b>Grupo M01 (antiinflamatorios y antirreumáticos)</b>		Rizatriptán	2
Ibuprofeno	18	<b>Grupo N03 (antiepilépticos)</b>	
Naproxeno	14	Pregabalina	14
Diclofenaco	8	Gabapentina	5
Dexketoprofeno	2	Levetiracetam	5
Aceclofenaco	2	Topiramato	5
Indometacina	3	Carbamacepina	2
Etoricoxib	3	Oxcarbamacepina	2
Celecoxib	3	<b>Grupo N04 (antiparkinsonianos)</b>	
Condroitín sulfato	15	Levodopa/carbidopa	4
Glucosamina	6	<b>Grupo N05 (psicolépticos)</b>	
Condroitín sulfato + glucosamina	2	Bromazepam	75
<b>Grupo M03 (relajantes musculares)</b>		Lorazepam	50
Metocarbamol	8	Lormetazepam	40
<b>Grupo M04 (antigotosos)</b>		Diazepam	25
Alopurinol	22	Alprazolam	13
Colchicina	4	Clorzepato dipotásico	10
<b>Grupo M05 (enfermedades óseas)</b>		Ketazolam	8
Alendrónico	9	Clonazepam	5
Ibandrónico	6	Clotiazepam	2
Risedronato	4	Brotizolam	1

Resultados

Zolpidem	18	Flunaricina	6
Quetiapina	3	<b>Grupo R03 (padecimientos obstructivos vía respiratoria)</b>	
Sulpiride	5	Tiotropio	25
Levomepromazina	2	Ipratropio	13
Hidroxicina	4	Glicopirronio	4
<b>Grupo N06 (psicoanalépticos)</b>		Aclidinio	2
Citalopram	22	Salbutamol	12
Sertralina	20	Terbutalina	12
Escitalopram	9	Indacaterol	7
Paroxetina	9	Teofilina	4
Fluoxetina	8	Montelukast	4
Duloxetina	7	Budesonida	9
Venlafaxina	3	Corticoide / Broncodilatador	44
Amitriptilina	8	Antimuscarínico/Broncodilatador	5
Trazodona	11	<b>Grupo R05 (tos y resfriado)</b>	
Mianserina	3	Carbocisteinato de lisina	3
Mirtazapina	7	Acetilcisteína	5
Bupropion	3	<b>Grupo R06 (antihistamínicos sistémicos)</b>	
Donepezilo	4	Ebastina	8
Rivastigmina	2	Cetirizina	7
Piridostigmina	2	Loratadina	3
Memantina	3	Desloratadina	3
Gingko biloba	3	Mepifilina	2
<b>N07 (otros fármacos activos SNC)</b>		<b>Grupo H (terapia tiroidea)</b>	
Betahistina	26	Levotiroxina	67

Hay además un grupo de medicamentos de prescripción única no representados en la tabla anterior (n=55). Teniendo en cuenta el global de fármacos individuales, se han detectado hasta 291 especialidades farmacéuticas distintas, que han dado lugar a las 3626 prescripciones analizadas.

#### IV.1.4.- Datos referentes a la calidad de la prescripción

El 68,6% de los pacientes de nuestra muestra se encuentra polimedicado, es decir, consumía al menos 5 fármacos. Además, se ha detectado un porcentaje considerable de grandes polimedcados o excesiva polifarmacia (10 o más medicamentos habituales), contituyendo el 24,7% de los mayores encuestados.

**Tabla XXI.** Datos relacionados con el número de prescripciones

Prescripciones	Valores
Total prescripciones	3626
Media fármacos prescritos por paciente	6,8 ± 4,04
Rango fármacos prescritos/paciente	0-23
Total sujetos sin prescripciones	15 (2,6%)
Total sujetos polimedcados (≥ 5 fármacos)	399 (68,6%)
Total sujetos con gran polimedicación (≥ 10 fármacos)	144 (24,7%)

En cuanto a la evaluación de la calidad de la prescripción, se han obtenido resultados diferentes según la herramienta empleada para su medición, con un incremento en las tasas de detección de PIM para todas las versiones actualizadas, tanto Beers, como STOPP-START (2015). La unidad de medida es el **porcentaje de pacientes que reciben al menos una prescripción potencialmente inadecuada**. En la siguiente tabla se refleja la heterogeneidad comentada, así como el número medio de criterios de medicación inapropiada detectados por paciente.

**Tabla XXII.** Personas que presentan al menos 1 PIM según criterio de detección aplicado

Herramienta	N (%)	Nº medio de criterios por paciente	Rango nº criterios por paciente
<b>STOPP 2008</b>	206 (35,4%)	0,56 ± 0,96	0-6
<b>START 2008</b>	292 (50,2%)	0,81 ± 1,04	0-6
<b>Beers 2012</b>	279 (47,9%)	0,86 ± 1,22	0-9
<b>Beers 2015</b>	314 (54%)	0,98 ± 1,24	0-6
<b>STOPP 2015</b>	389 (66,8%)	2,16 ± 2,22	0-10
<b>START 2015</b>	477 (82%)	1,91 ± 1,40	0-7

## Resultados

En las tablas XXIII a XXVIII se detalla, para cada una de las herramientas, el número de PIM detectadas por sujeto y su distribución según el nº de criterios.

**Tabla XXIII.** Número de criterios de STOPP 2008 por paciente

Número de criterios de STOPP 2008 por paciente	N	Porcentaje
0	377	64,8%
1	128	22%
2	50	8,6%
3	15	2,6%
4	7	1,2%
5	3	0,5%
6	2	0,3%

**Tabla XXIV.** Número de criterios de Beers 2012 por paciente

Número de criterios de Beers 2012 por paciente	N	Porcentaje
0	302	51,9%
1	159	27,3%
2	66	11,3%
3	26	4,5%
4	19	3,3%
5	7	1,2%
6	2	0,3%
9	1	0,2%

**Tabla XXV.** Número de criterios STOPP 2015 por paciente

Número de criterios STOPP 2015 por paciente	N	Porcentaje
0	193	33,2%
1	99	17%
2	56	9,6%
3	82	14,1%
4	63	10,8%

5	37	6,4%
6	22	3,8%
7	16	2,7%
8	8	1,4%
9	5	0,9%
10	1	0,2%

**Tabla XXVI.** Número de criterios Beers 2015 por paciente

Número de criterios Beers 2015 por paciente	N	Porcentaje
0	269	46,2%
1	166	28,5%
2	80	13,7%
3	38	6,5%
4	16	2,7%
5	9	1,5%
6	4	0,7%

**Tabla XXVII.** Número de criterios START 2008 por paciente

Número de criterios START 2008 por paciente	N	Porcentaje
0	289	49,7%
1	175	30,1%
2	78	13,4%
3	24	4,1%
4	11	1,9%
5	4	0,7%
6	1	0,2%

En la siguiente tabla se resumen los resultados referidos al número de criterios START 2015, teniendo en cuenta las omisiones de vacunación.

**Tabla XXVIII.** Número de criterios START 2015 (contabilizando las omisiones de vacunas) por paciente

Número de criterios START 2015 por paciente	N	Porcentaje
0	87	14,9%
1	162	27,8%
2	173	29,7%
3	80	13,7%
4	50	8,6%
5	22	3,8%
6	5	0,9%
7	3	0,5%

### Descripción de las prescripciones inapropiadas

A continuación se detallan las prescripciones potencialmente inapropiadas que se han detectado tras la aplicación de las herramientas universalmente más empleadas y sus actualizaciones recientes.

En primer lugar, se presentan las tablas correspondientes a las diferentes PPI (prescripciones potencialmente inapropiadas) según los STOPP v.1 (2008), los AGS-Beers 2012, los STOPP v.2 (2015) y los AGS Beers 2015. En segundo término se resumirán las diferentes PPO (prescripciones potencialmente omitidas), según los START v.1 (2008) y los STAR T v.2 (2015).

Cabe señalar que las cifras totales de este desglose de PPI y PPO según lo detectado por cada herramienta no coinciden con los porcentajes comparativos de la tabla XXII, apareciendo ahora valores superiores. La razón es que en este apartado descriptivo de los usos inapropiados se está midiendo sobre el *total de prescripciones*, mientras que en dicha tabla la unidad de medida era el *porcentaje de pacientes que tiene al menos una prescripción inapropiada*. Se trata por tanto de unidades diferentes, por lo que se expresan resultados diferentes.

La medicación potencialmente inapropiada detectada por la primera versión publicada de los criterios STOPP (2008) fue la siguiente:

**Tabla XXIX.** Medicamentos potencialmente inapropiados identificados por los criterios STOPP v.1 (2008)

Criterio	Total
<b>A. Sistema cardiovascular</b>	
3. Diuréticos de asa como monoterapia 1ª línea en HTA	3
4. Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota	2
8. Antagonistas del calcio en el estreñimiento crónico	28
9. Uso AAS y warfarina sin antagonista H2 o IBP	1
11. AAS con AP de enfermedad ulcerosa péptica sin antagonistas H2 o IBP	1
12. AAS a dosis superiores a 150 mg/día	13
13. AAS sin AP de CI, ACV, EAP	36
14. AAS para tratar mareo no atribuible a enfermedad cerebrovascular	2
<b>B. Sistema nervioso central y psicofármacos</b>	
3. ATC con trastornos de la conducción cardíaca	2
4. ATC con estreñimiento	3
5. ATC + opiáceo o antagonista del calcio	2
6. ATC con prostatismo o AP de retención urinaria	1
7. Uso > 1 mes de BZD de vida media larga o BZD con metabolitos de larga acción	47
8. Uso > 1 mes de neurolépticos como hipnóticos a largo plazo	2
13. Uso > 1 semana de antihistamínicos de 1ª generación	5
<b>C. Sistema Gastrointestinal</b>	
4. IBP para enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéutica plena > 8 semanas	8
5. Espasmolíticos anticolinérgicos en estreñimiento crónico	3
<b>E. Sistema musculoesquelético</b>	
2. AINE + HTA moderada - grave	1
3. AINE con insuficiencia cardíaca	1
4. Uso de AINE >3 meses para dolor leve en la artrosis	19
5. Warfarina + AINE juntos	1
7. Corticosteroides > 3 meses como monoterapia en AR o artrosis	2
8. AINE o colchicina como tratamiento crónico de la gota	3
<b>F. Sistema urogenital</b>	
1. Antimuscarínicos vesicales con demencia	3
3. Antimuscarínicos vesicales con estreñimiento crónico	5
4. Antimuscarínicos vesicales con prostatismo crónico	3
5. Bloqueadores alfa en varones con incontinencia frecuente	8

6. Bloqueadores alfa en varones con sonda vesical permanente	1
<b>G. Sistema endocrino</b>	
1. Glibenclamida o clorpropamida con DM-2	1
<b>H. Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse</b>	
1. BZD	42
2. Neurolépticos	2
4. Vasodilatadores hipotensivos con hipotensión postural persistente	4
5. Opiáceos a largo plazo con caídas recurrentes	11
<b>I. Analgésicos</b>	
1. Opiáceos potentes a largo plazo 1ª línea en dolor leve - moderado	1
2. Opiáceos > 2 semanas con AP estreñimiento crónico sin laxantes	29
3. Opiáceos largo plazo en demencia	4
<b>J. Clase de medicamento duplicada</b>	
	33
<b>Total PIP</b>	<b>333</b>

En el caso de los criterios STOPP v.2 (2015) las PPI detectadas (N= 1258), se correspondieron con las siguientes categorías, entre las que destacan las relacionadas con la indicación de la medicación, seguidas del uso de benzodiazepinas  $\geq 4$  semanas. Si restamos el grupo A por ser más inespecífico, el global de PPI sería de 693.

**Tabla XXX.** Medicamentos potencialmente inapropiados identificados por los STOPP v.2 (2015)

Criterio	Total
<b>A. Indicación de la medicación</b>	
1. Medicamento prescrito sin una indicación basada evidencia	248
2. Medicamento prescrito con una duración superior a la indicada	284
3. Uso concomitante de dos fármacos del mismo grupo	33
<b>B. Sistema cardiovascular</b>	
3. Betabloqueantes + verapamilo o diltiazem	1
4. Betabloqueantes con bradicardia, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado	1
5. Amiodarona como tratamiento antiarrítmico de primera elección en TSV	4
6. Diuréticos de asa como tratamiento 1ª línea HTA	3
8. Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota	2
9. Diuréticos de asa para tratamiento HTA cuando existe incontinencia urinaria	13
<b>C. Antiagregantes/Anticoagulantes</b>	
1. AAS en tratamiento crónico a dosis > 160 mg/d	13
2. AAS con AP de enfermedad ulcerosa péptica sin IBP	1
5. AAS + anticoagulante oral en FA crónica	2

6. Antiagregante con anticoagulante oral en enfermedad cardiovascular estable	5
10. AINE + anticoagulante oral	2
11. AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP	3
<b>D. Sistema nervioso central y psicotropos</b>	
1. ATC con demencia, glaucoma, trastornos conducción cardiaca, prostatismo	3
2. ATC como tratamiento antidepresivo de 1ª línea	6
5. BZD durante $\geq 4$ semanas	214
8. Anticolinérgico/antimuscarínico en pacientes con demencia	2
9. Neurolépticos en pacientes con síntomas de comportamiento de la demencia	1
12. Fenotiazinas como tratamiento de 1ª línea	2
14. Antihistamínicos de primera generación	5
<b>E. Sistema renal</b>	
4. AINE con TFGe $< 50$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	1
6. Metformina con TFGe $< 30$ ml/min/1,73m <sup>2</sup>	1
<b>F. Sistema gastrointestinal</b>	
2. IBP enfermedad ulcerosa péptica o esofagitis erosiva a dosis plena $> 8$ semanas	8
3. Medicamentos que suelen causar estreñimiento con AP de estreñimiento crónico	38
4. Hierro oral a dosis elementales $> 200$ mg/día	1
<b>G. Sistema Respiratorio</b>	
3. BD antimuscarínicos con glaucoma estrecho u obstrucción tracto urinario inferior	2
5. BZD con insuficiencia respiratoria aguda o crónica	1
<b>H. Sistema musculoesquelético</b>	
2. AINE con HTA grave	1
3. AINE $> 3$ meses para tratamiento de artrosis si no se ha probado paracetamol	19
4. Corticosteroides $> 3$ meses como monoterapia AR	1
5. Corticosteroides para la artrosis	1
6. AINE o colchicina $> 3$ meses para tratamiento crónico de la gota	3
7. Inhibidores selectivos COX-2 con enfermedad cardiovascular	1
8. AINE + corticosteroides sin IBP	1
9. Bifosfonatos orales en pacientes con enfermedades digestivas altas	1
<b>I. Sistema urogenital</b>	
1. Antimuscarínicos con demencia, glaucoma o prostatismo crónico	6
<b>J. Sistema endocrino</b>	
1. Sulfonilureas de larga duración acción con DM-2	15
<b>K. Fármacos que aumentan riesgo de caídas en personas mayores</b>	
1. BZD	214
2. Neurolépticos	11
3. Vasodilatadores con hipotensión postural persistente	4

Resultados

4. Hipnóticos-Z	18
<b>L. Analgésicos</b>	
1. Opioides potentes como tratamiento 1ª línea dolor leve	1
2. Uso de opioides pautados sin asociar laxantes	55
3. Opioides de acción prolongada sin opioides acción rápida para dolor irruptivo	1
<b>N. Carga antimuscarínica/anticolinérgica</b>	
1. Uso de 2 ó más fármacos con propiedades antimuscarínicas/anticolinérgicas	5
<b>Total PIP</b>	<b>1258</b>

Los criterios de AGS Beers en su versión de 2012 detectan en nuestra muestra 509 PPI, distribuyéndose del siguiente modo:

**Tabla XXXI.** Medicamentos potencialmente inapropiados identificados por los criterios de Beers 2012

INDEPENDIENTE DEL DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN CLÍNICA	
Criterio	Total
<b>Anticolinérgicos (excluidos ATC)</b>	
Antihistamínicos de primera generación	5
Antiespasmódicos	2
<b>Antiinfecciosos</b>	
Nitrofurantoína	1
<b>Cardiovascular</b>	
Alfabloqueantes como antihipertensivos	29
Antiarrítmicos (clase Ia, Ic, III)	8
Digoxina >0.125 mg/d	9
Nifedipino de liberación inmediata	3
Espironolactona > 25 mg/d	1
Espironolactona + IECA/ARA-2	7
<b>Sistema Nervioso Central</b>	
ATC terciarios, solos o en combinación	11
Antipsicóticos de primera (típicos) y segunda generación (atípicos)	11
Benzodiazepinas de acción corta e intermedia y de acción prolongada	227
Hipnóticos no benzodiazepínicos	18
<b>Endocrino</b>	
Sulfonilureas de larga vida media: Glibenclamida, clorpropamida	1
<b>Dolor</b>	

AINEs no COX-selectivos (oral) en > 75 años sin IBP	10
AINE + corticosteroide sin IBP	1
AINE + anticoagulante oral sin IBP	3
AINE + antiagregante sin IBP	3
Indometacina	1
Relajantes musculares	8
<b>DEPENDIENTE DE DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN CLÍNICA</b>	
<b>Cardiovascular</b>	
AINE en insuficiencia cardiaca	1
<b>Sistema Nervioso Central</b>	
Tramadol en pacientes con convulsiones o epilepsia	1
AP de demencia / deterioro cognitivo y fármacos con efectos adversos sobre SNC	21
AP de caídas o fracturas y fármacos que las exacerban	94
<b>Gastrointestinal</b>	
Estreñimiento crónico y fármacos que lo empeoran	24
AP úlcera péptica y AINEs	2
<b>Riñón y tracto urinario</b>	
HBP y fármacos que exacerban sintomatología	5
Incontinencia urinaria de estrés o mixta en mujeres y fármacos que la empeoran	4
<b>Total PIP</b>	<b>509</b>

En los Beers 2012 se presentó un listado de fármacos que debían utilizarse con “precaución” en el anciano por la posible aparición de complicaciones. En nuestra muestra se detectó un total de 124 prescripciones de este tipo (Tabla XXXII).

**Tabla XXXII.** Medicamentos a utilizar con “especial precaución” en el anciano según Beers 2012

FARMACOS A UTILIZAR CON PRECAUCIÓN	Total
Aspirina para prevención de eventos cardiacos primarios en $\geq 80$ años	10
Dabigatrán > 75 años	1
Antipsicóticos	9
Carbamacepina	2
Mirtazapina	7
IRSN	11
ISRS	68
ATC	11

Vasodilatadores con AP de síncope	5
<b>Total</b>	<b>124</b>

Aplicando la última actualización de los criterios de la AGS Beers (2015), hemos detectado un total de 580 PPI, destacando como más frecuentes las BZD. La distribución de estas prescripciones se muestra a continuación (Tabla XXXIII).

**Tabla XXXIII.** Medicamentos potencialmente inapropiados identificados por los criterios de Beers 2015.

INDEPENDIENTES DEL DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN CLÍNICA	
Criterio	
<b>Anticolinérgicos (excluidos ATC)</b>	
Antihistamínicos de primera generación	5
Antiespasmódicos	2
<b>Antiinfecciosos</b>	
Nitrofurantoína	1
<b>Cardiovascular</b>	
Alfabloqueantes como antihipertensivos	29
Digoxina > 0.125 mg/d	9
Nifedipino de liberación inmediata	3
Amiodarona	4
<b>Sistema nervioso central</b>	
ATC, solos o en combinación	11
Paroxetina	7
Antipsicóticos, de primera generación (clásicos) y de segunda generación (atípicos)	9
BZD de acción corta e intermedia y de acción prolongada	227
Hipnóticos no benzodiazepínicos	18
<b>Gastrointestinal</b>	
Inhibidor de la bomba de protones	87
<b>Dolor</b>	
AINEs no COX-selectivos (oral) en > 75 años sin IBP	10
AINE + corticosteroides sin IBP	1
AINE + anticoagulante oral sin IBP	3
AINE + antiagregante sin IBP	3
Indometacina	1
Relajantes musculares	8

DEPENDIENTES DEL DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN CLÍNICA	
<b>Cardiovascular</b>	
AINE en insuficiencia cardíaca	1
<b>Sistema nervioso central</b>	
Tramadol en pacientes con convulsiones o epilepsia	1
AP de demencia / deterioro cognitivo y fármacos con efectos adversos sobre SNC	21
AP de caídas o fracturas y fármacos que las exacerbaban	108
<b>Gastrointestinal</b>	
AP úlcera péptica y AINEs	2
<b>Riñón y tracto urinario</b>	
Incontinencia urinaria de estrés o mixta en mujeres y fármacos que la empeoran	4
HBP y fármacos que exacerbaban sintomatología	5
<b>Total PIP</b>	<b>580</b>

Al igual que su versión anterior, los criterios de la AGS Beers 2015 nos advierten sobre un conjunto de “fármacos a utilizar con precaución”. En nuestra muestra se han detectado un total de 351 prescripciones de este tipo, entre las que destacan los diuréticos, grupo farmacológico no representado en los Beers 2012 (Tabla XXXIV).

**Tabla XXXIV.** Medicamentos a utilizar con “especial precaución” en el anciano según Beers 2015

FÁRMACOS A USAR CON PRECAUCIÓN	Total
Aspirina para prevención de eventos cardíacos primarios en $\geq 80$ años	10
Dabigatrán	1
Antipsicóticos	9
Diuréticos	225
Carbamazepina	2
Mirtazapina	7
Oxcarbazepina	2
IRSN	11
ISRS	68
ATC	11
Vasodilatadores con AP de síncope	5
<b>Total</b>	<b>351</b>

Los criterios de AGS Beers 2015 además hacen referencia a las interacciones fármaco-fármaco que pueden originarse a la hora de prescribir distintos medicamentos en un mismo sujeto. En los pacientes de nuestro estudio se detectaron un total de 60 posibles interacciones farmacológicas, destacando la coincidencia de más de 3 medicamentos activos sobre sistema nervioso central (Tabla XXXV).

**Tabla XXXV.** Interacciones fármaco-fármaco según Beers 2015.

INTERACCIONES FÁRMACO - FÁRMACO	Total
IECA + amilorida	1
Anticolinérgico + Anticolinérgico	5
≥ 3 fármacos activos sobre SNC	44
Corticosteroide, oral o parenteral + AINE	1
Alfa-bloqueantes + diuréticos de asa	8
Warfarina + AINEs	1
<b>Total</b>	<b>60</b>

Otro aspecto interesante que recoge la última actualización de los AGS Beers (2015) es el de los “*fármacos no antiinfecciosos a tener en cuenta la función renal*”. Prescribir determinados medicamentos sin considerar la función renal del paciente puede suponer un riesgo para el mismo, por lo que esta versión recomienda evitar o reducir la dosis de una serie de fármacos si la función renal del paciente se encuentra afectada. En nuestra muestra se han detectado un total de 10 prescripciones en las que no se ha tenido en cuenta esta consideración (Tabla XXXVI).

**Tabla XXXVI.** Fármacos no antiinfecciosos a tener en cuenta función renal, Beers 2015.

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA	Total
Dabigatrán	< 30	1
Gabapentina	<60	3
Levetiracetam	<80	1
Pregabalina	<60	2
Famotidina	<50	1
Ranitidina	<50	2
<b>Total</b>		<b>10</b>

Al emplear la herramienta START 2008 detectamos 471 omisiones de fármacos potencialmente beneficiosos, que se repartieron de la siguiente manera (Tabla XXXVII).

**Tabla XXXVII.** Omisión de fármacos potencialmente indicados según los criterios START v.1 (2008)

Criterio	Total
<b>A. Sistema cardiovascular</b>	
1. Anticoagulación oral en FA crónica	1
2. AAS en presencia de FA crónica si anticoagulación oral contraindicada	2
3. AAS/ clopidogrel con AP de enfermedad aterosclerótica	27
5. Estatinas con AP de enfermedad aterosclerótica	41
6. IECA en la insuficiencia cardíaca crónica	14
7. IECA tras un infarto agudo de miocardio	22
8. Bloqueantes beta en angina crónica estable	24
<b>B. Sistema respiratorio</b>	
1. Agonista $\beta$ -2 o anticolinérgico inhalado pautado en asma/EPOC leve-moderado	42
2. Corticosteroide inhalado pautado en asma/EPOC moderado-grave	16
<b>C. Sistema nervioso central</b>	
2. Antidepresivos en presencia de síntomas depresivos moderados a graves	26
<b>D. Sistema gastrointestinal</b>	
1. IBP en ERGE grave o estenosis péptica	1
2. Suplementos de fibra en diverticulosis sintomática crónica con estreñimiento	23
<b>E. Sistema musculoesquelético</b>	
1. FAME en AR activa	3
2. Bifosfonatos en pacientes con corticoides orales a dosis de mantenimiento	9
3. Suplementos de calcio + vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida	92
<b>F. Sistema Endocrino</b>	
1. Metformina en DM-2 +/- síndrome metabólico (en ausencia de IR)	24
2. IECA /ARA-II en DM con nefropatía +/- IR en bioquímica	2
3. Antiagregantes plaquetarios en DM + $\geq$ 1 FRCV	52
4. Estatinas en DM + $\geq$ 1 FRCV	50
<b>Total omisiones potenciales</b>	<b>471</b>

Con los criterios START v.2 se detectaron 610 omisiones potenciales si no contabilizamos la omisión de las vacunas. Teniendo en cuenta ambos criterios referentes a la vacunación en el mayor de 65 años (gripe y antineumocócica), el número de omisiones potenciales asciende a 1107 (Tabla XXXVIII).

**Tabla XXXVIII.** Omisión de fármacos potencialmente indicados según los criterios START v.2 (2015)

criterio	Total
<b>A. Sistema cardiovascular</b>	
1. Anticoagulación oral en presencia de FA crónica	1
2. AAS en presencia de FA crónica si anticoagulación oral contraindicada	2
3. Antiagregantes con AP de enfermedad aterosclerótica	27
5. Estatinas con AP de enfermedad aterosclerótica	41
6. IECA en insuficiencia cardiaca sistólica y/o cardiopatía isquémica	39
7. Betabloqueantes en cardiopatía isquémica	24
8. Betabloqueantes en insuficiencia cardiaca sistólica estable	8
<b>B. Sistema respiratorio</b>	
1. Agonista beta-2 o antimuscarínico inhalado pautado en asma/EPOC leve-moderada	42
2. Corticosteroide inhalado pautado en asma/EPOC moderada-grave	16
<b>C. Sistema nervioso central</b>	
2. Antidepresivos en presencia de síntomas depresivos moderados a graves	26
3. Inhibidores acetilcolinesterasa en enfermedad Alzheimer leve-moderada	1
4. Prostaglandinas, prostamida o beta-bloqueantes tópicos en glaucoma crónico	3
5. ISRS para ansiedad grave persistente que interfiere con la independencia funcional	1
6. Agonistas dopaminérgicos en síndrome de piernas inquietas	2
<b>D. Sistema gastrointestinal</b>	
1. IBP en ERGE grave o estenosis péptica	1
2. Suplemento de fibra en diverticulosis con estreñimiento	23
<b>E. Sistema musculoesquelético</b>	
1. FAME en AR activa	3
2. Bifosfonatos, vitamina D y calcio en pacientes con corticosteroides orales de mantenimiento	9
3. Calcio + vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida	92
4. Antirresortivos o anabolizantes óseos en pacientes con osteoporosis	80
5. Vitamina D en pacientes que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia	59
6. Inhibidores de la xantina oxidasa con AP gota recurrente	6
7. Suplementos de ácido fólico en pacientes que toman metotrexato	1
<b>F. Sistema endocrino</b>	
1. IECA/ARA-2 en diabetes con enfermedad renal	2
<b>G. Sistema genitourinario</b>	
1. Bloqueantes alfa-1 adrenérgicos en prostatismo sintomático	16
2. Inhibidores 5 alfa reductasa en prostatismo sintomático	29
<b>H. Analgésicos</b>	
1. Opioides potentes en dolor moderado a severo si resto de analgésicos ineficaces	1

2. Laxantes en pacientes que reciben opioides de forma regular	55
<b>Total sin contar vacunas</b>	<b>610</b>
<b>I. Vacunas</b>	
1. Vacuna trivalente anual contra la gripe estacional	238
2. Vacuna antineumocócica	259
<b>Total incluyendo vacunas</b>	<b>1107</b>

También relacionado con la calidad de la prescripción, y refiriéndonos a medicaciones cuyo empleo está especialmente desaconsejado por sus efectos secundarios de mayor relevancia en los ancianos, encontramos que el 12,2 % de nuestra muestra recibía algún fármaco con marcado efecto anticolinérgico, mientras que, por otro lado, 88 pacientes (15,1%) consumían habitualmente benzodiazepinas de vida media intermedia o larga, o con metabolitos de larga acción.

#### IV.1.5.- Datos referentes a la calidad de vida autopercebida (SF-12)

Una vez excluidos los casos de deterioro cognitivo, y la pérdida de algunos ítems, se pudo analizar la calidad de vida sobre un total de 558 pacientes. La percepción que tienen nuestros ancianos de su salud física es algo baja, con un rango que oscila entre 16,18 y 65,42 puntos sobre 100 (0 el peor y 100 el mejor estado de salud). El componente mental de cómo se encuentran es también intermedio, determinándose valores de entre 14,09 y 66,62 puntos sobre 100. Los valores medios se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla XXXIX.** Valores medios de los dos componentes de calidad de vida autopercebida (SF-12)

SF-12 (valores medios)	Media (desviación típica)
Componente físico	43,24 ± 11,02
Componente psíquico	48,48 ± 11,04

## IV.2.- ANALISIS BIVARIANTE

Todas las variables recogidas han sido cruzadas con cada una de las variables de interés o dependientes (vd): Polifarmacia, MPI y Fragilidad. En el caso de MPI, a su vez, con cada una de las herramientas en sus últimas versiones: STOPP y START v.2 (2015) y Beers 2015.

A continuación se representan, mediante tablas, aquellos resultados o asociaciones que alcanzaron significación estadística aplicando el test de Chi-cuadrado, junto con los valores de p y la estimación de OR crudas. Se recogen también algunos resultados que, aunque no alcanzaran significación estadística con este test, pueden resultar de interés, como por ejemplo la distribución en función del sexo. Las variables aparecen agrupadas en sociodemográficas, funcionales, clínicas y referentes al tratamiento farmacológico.

### IV.2.1.- Análisis bivalente para la Polifarmacia

Un número importante de variables de tipo sociodemográfico, funcionales, clínicas y de tratamiento se asociaron a la polifarmacia, entre las que destacan el sexo (ser mujer), puntuación en el Índice de Charlson, patologías como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y comorbilidad en general, así como la mayor parte de grupos farmacológicos. Se resumen todas ellas en la siguiente tabla.

**Tabla XL.** Resumen del Análisis Bivalente para la vd Polifarmacia

Variable	Categorías	Polif Frec (n)	Valor p ( $\chi^2$ )	OR cruda (IC 95%)
<b><u>Sociodemográficas:</u></b>				
<b>Edad</b>	< 80 años	67,1% (342)	0,038	1,87 (1,03-3,39)
	>80 años	79,2% ( 57)		
<b>Sexo</b>	Mujer	71,2% (237)	>0,05	-
	Varón	65,1% (162)		

<b>Datos clínicos y funcionales:</b>				
<b>HTA</b>	No	43,8% (74)	< 0,001	4,8 (3,26-7,05)
	Si	78,9% (325)		
<b>Diabetes</b>	No	60,4% (244)	< 0,001	4,36 (2,69-7,06)
	Si	86,9% (153)		
<b>Dislipemia</b>	No	55,2% (155)	< 0,001	3,48 (2,40-5,05)
	Si	81,1% (244)		
<b>Cardiopatía</b>	Ninguna	61% (269)	< 0,001	7,5 (3,94-14,29)
	Al menos 1	92,1% (129)		
<b>Patología respiratoria</b>	Ninguna	64,6% (295)	< 0,001	2,72 (1,64-4,51)
	Al menos 1	83,2% (104)		
<b>Patología osteoarticular</b>	No	59% (85)	0.005	1,76 (1,19-1,60)
	Si	71,7% (314)		
<b>Psicopatología</b>	No	64% (238)	< 0,005	1,84 (1,25-2,70)
	Si	76,6% (160)		
<b>Insomnio</b>	No	60,8% (197)	< 0,001	2,33 (1,61-3,37)
	Si	78,3% (202)		
<b>Ictus</b>	No	66,9% (346)	< 0,05	2,18 (1,14-4,19)
	Si	81,5% (53)		
<b>Obesidad</b>	No	62,1% (195)	< 0,005	1,92 (1,33-2,75)
	Si	75,8% (201)		
<b>Incontinencia urinaria</b>	No	64,9% (272)	< 0.005	1,91 (1,25-2,91)
	Si	77,9% (127)		
<b>Hipotiroidismo</b>	No	67,1% (340)	< 0.05	1,81 (1,01-3,24)
	Si	78,7% (59)		

Resultados

<b>Índice Charlson<math>\geq</math>2</b>	No	56,5% (203)	< 0,001	5,58 (3,55-8,78)
	Si	87,9% (196)		
<b>Enfermedad importante último año</b>	No	64,2% (251)	0,001	1,91 (1,28-2,84)
	Si	77,4% (147)		
<b>Yesavage</b>	No depresión	63,2% (278)	< 0,001	3,30 (2,00-5,46)
	Depresión probable o establecida	85% (119)		
<b>Índice Katz</b>	A-B	67,3% (367)	< 0,05	3,10 (1,19-8,10)
	C-G	86,5% (32)		
<b>Índice Lawton Y Brody</b>	Dependiente al menos 1	76,2% (218)	<0,001	0,49 (0,34-0,70)
	Independiente total	61% (180)		
<b>Fragilidad Fried</b>	No frágil	57,9% (73)	< 0,001	-
	Prefrágil	62,7% (198)		
	Frágil	91,4% (128)		
<b>Fragilidad dicotómica</b>	No frágil	57,9% (73)	< 0.005	1,82 (1,21-2,74)
	Prefrágil/Frágil	71,5% (326)		
<b>Debilidad</b>	No	62,9% (132)	< 0.05	1,50 (1,05-2,15)
	Si	71,8% (267)		
<b>Baja Energía</b>	No	63,1% (289)	< 0,001	4,60 (2,55-8,27)
	Si	88,7% (110)		
<b>Baja actividad física</b>	No	59,9% (181)	< 0,001	2,34 (1,63-3,37)
	Si	77,8% (217)		
<b>Lentitud velocidad marcha</b>	No	63,8% (299)	< 0.001	4,37 (2,38-8,03)
	Si	88,5% (100)		

<b>Grupos Farmacológicos:</b>				
<b>Grupo A</b>	Ninguno	29,7% (49)	< 0,001	12,37 (8,1-18,9)
	Al menos uno	83,9% (350)		
<b>Grupo B</b>	Ninguno	52,5% (167)	< 0,001	6,56 (4,26-10,1)
	Al menos uno	87,9% (232)		
<b>Grupo C</b>	Ninguno	30,7% (35)	< 0,001	7,9 (5,02-12,44)
	Al menos uno	77,8% (364)		
<b>Grupo N</b>	Ninguno	41% (80)	< 0,001	6,74 (4,58-9,93)
	Al menos uno	82,4% (319)		

De forma separada se presentan los resultados del análisis bivalente de polifarmacia con las detecciones de medicación potencialmente inapropiada (tabla XLI) y con las omisiones potencialmente beneficiosas (tabla XLII).

**Tabla XLI.** Relación de los criterios STOPP y Beers con Polifarmacia

Variable	Categorías	Polif Frec (n)	Valor p ( $\chi^2$ )	OR cruda (IC95%)
<b>STOPP 2008</b>	Ninguno	60,8% (242)	< 0,001	3,75 (2,38-5,91)
	Al menos uno	85,3% (157)		
<b>Beers 2012</b>	Ninguno	53,8% (164)	< 0,001	4,81 (3,23-7,16)
	Al menos uno	84,8% (235)		
<b>STOPP 2015</b>	Ninguno	49,5% (105)	< 0,001	3,94 (2,73-5,70)
	Al menos uno	79,5% (294)		
<b>Beers 2015</b>	Ninguno	51,1% (135)	<0,001	4,67 (3,20-6,83)
	Al menos uno	83% ( 264)		

**Tabla XLII.** Relación de los criterios START con Polifarmacia

Variable	Categorías	Polif Frec (n)	Valor p ( $\chi^2$ )	OR cruda (IC95%)
<b>START 2008</b>	Ninguno	62,6% (201)	0,001	1,88 (1,31-2,70)
	Al menos uno	75,9% (198)		
<b>START 2015</b> (sin vacunas)	Ninguno	63,6% (206)	< 0,005	1,70( 1,19-2,44)
	Al menos uno	74,8% (193)		
<b>START 2015</b> (con vacunas)	Ninguno	77,7% (94)	0,015	0,56 (0,35-0,90)
	Al menos uno	66,2% (305)		

#### IV.2.2.- Análisis bivariante para la MPI según los criterios STOPP v.2.

La frecuencia de MPI detectada en mayores de 80 años fue algo superior (73,6% vs 65,9%), pero sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, sí se ha detectado dicha asociación entre el sexo y tener al menos una PPI con los STOPP v.2.

**Tabla XLIII.** Resumen del Análisis Bivariante para la vd MPI según criterios STOPP v2 (2014)

Variable	Categorías	MPI Frec (n)	Valor p ( $\chi^2$ )	OR cruda (IC 95%)
<b><u>Sociodemográficas:</u></b>				
<b>Edad</b>	< 80 años	65,9% (336)	0,192	-
	>80 años	73,6% (53)		
<b>Sexo</b>	Mujer	73,1% (244)	< 0,001	0,52 (0,37-0,74)
	Varón	58,5% (145)		
<b><u>Datos clínicos:</u></b>				
<b>HTA</b>	No	59,2% (100)	0,011	1,62 (1,12-2,35)
	Si	70,1% (289)		
<b>Patología osteoarticular</b>	No	50% (72)	< 0,001	2,62 (1,78-3,86)
	Si	72,4% (317)		
<b>Psicopatología</b>	No	58,6% (218)	< 0,001	3,08 (2,06-4,62)
	Si	81,3% (170)		
<b>Insomnio</b>	No	54,6% (177)	< 0,001	3,83 (2,60-5,63)
	Si	82,2% (212)		
<b><u>Datos funcionales:</u></b>				
<b>Yesavage dicotómica</b>	Sin depresión	60,7% (267)	< 0,001	3,89 (2,33-6,48)
	Depresión probable o establecida	85,7% (120)		
<b>Índice de Katz</b>	A-B	65,7% (358)	0,024	2,70 (1,11-6,58)
	C-G	83,8% (31)		

Resultados

<b>Fragilidad Fried</b>	No frágil	60,3% (76)	< 0,001	-
	Prefrágil	62% (196)		
	Frágil	83,6% (117)		
<b>Debilidad Fried</b>	No	61% (128)	0,023	1,51 (1,06- 2,15)
	Si	70,2% (261)		
<b>Baja energia</b>	No	62,2% (285)	< 0,001	3,16 (1,89-5,28)
	Si	83,9% (104)		
<b>Baja actividad física</b>	No	61,9% (187)	0,01	1,59 (1,12-2,25)
	Si	72% (201)		
<b>Lentitud</b>	No	64% (300)	0,003	2,09 (1,28-3,41)
	Si	78,8% (89)		
<b>Polimeditado</b>	No	43,7% (80)	< 0,001	4,42 (3,04-6,43)
	Si	77,4% (309)		
<b><u>Datos referentes al tratamiento:</u></b>				
<b>Grupo A02 (antiulcerosos)</b>	No	49,4% (125)	< 0,001	4,16 (2,88-6,00)
	Si	80,2% (264)		
<b>Grupo A11/B03 (vitaminas y antianémicos)</b>	No	64,5% (340)	< 0,001	4,49 (1,89-10,68)
	Si	89,1% (49)		
<b>Calcio y/o vitamina D</b>	No	65,3% (341)	0,022	2,12 (1,10-4,10)
	Si	80% (48)		
<b>Grupo A</b>	Ninguno	44,2% (73)	<0,001	3,94 (2,70-5,77)
	Al menos uno	75,8% (316)		
<b>Grupo B</b>	Ninguno	62,9% (200)	0,026	1,49 (1,05-2,11)
	Al menos uno	71,6% (189)		
<b>Grupo C</b>	Ninguno	57,9% (66)	0,024	1,62 (1,06-2,47)
	Al menos uno	69% (323)		

<b>Grupo M01</b> (antiinflamatorios y antirreumáticos)	No	64,1% (309)	0,002	2,24 (1,33-3,78)
	Si	80% (80)		
<b>Grupo N02</b> (analgésicos)	No	58,6% (197)	<0,001	2,51 (1,73-3,64)
	Si	78% (192)		
<b>Grupo N05 (BZD- hipnóticos)</b>	No	51,7% (207)	<0,001	
	Si	100% (182)		
<b>Grupo N06a</b> (antidepresivos)	No	63,2% (314)	<0,001	4,37 (2,20-8,67)
	Si	88,2% (75)		
<b>Grupo N</b>	Ninguno	33,3% (65)	< 0,001	10,3(6,88-15,37)
	Al menos uno	83,7% (324)		

**IV.2.3.- Análisis bivariante para la MPI según los criterios START v.2.**

Las variables asociadas con las omisiones potenciales de tratamiento fueron:

**Tabla XLIV.** Análisis Bivariante para las omisiones de tratamiento según START v2 (2014)

Variable	Categorías	PPO Frec (n)	Valor p ( $\chi^2$ )	OR cruda (IC 95%)
<b><u>Sociodemográficas</u></b>				
<b>Edad</b>	<80 años	81,4% (415)	0,328	-
	≥80 años	86,1% (62)		
<b>Sexo</b>	Mujer	83,5% (279)	0,252	-
	Varón	79,8% (198)		
<b>Convivencia</b>	Solo	89,3% (109)	0,02	0,49 (0,26-0,90)
	Acompañado	80,3% (366)		
<b><u>Datos clínicos:</u></b>				
<b>HTA</b>	No	88,2% (149)	0,012	0,52 (0,31-0,87)
	Si	79,4% (327)		
<b>Diabetes</b>	No	84,2% (340)	0,032	0,62 (0,40-0,96)
	Si	76,7% (135)		
<b><u>Fármacos</u></b>				
<b>Polimeditado</b>	No	88% (161)	0,011	0,52 (0,31-0,86)
	Si	79,2% (316)		
<b>Grupo A06 (laxantes)</b>	No	82,7% (465)	0,009	0,31 (0,13-0,79)
	Si	60% (12)		
<b>Grupo A10 (antidiabéticos)</b>	No	84,2% (369)	0,011	0,56 (0,35-0,88)
	Si	74,8% (107)		
<b>Grupo A11/B03 (vitaminas y antianémicos)</b>	No	80,5% (424)	0,004	6,4 (1,54-26,85)
	Si	96,4% (53)		

<b>Grupo C01 (terapia cardiaca)</b>	No	78,6% (294)	0,005	1,99 (1,23-3,24)
	Si	88% (183)		
<b>Grupo C08 (bloqueantes canales calcio)</b>	No	83,9% (374)	0,031	0,60 (0,38-0,96)
	Si	75,7% (103)		
<b>Grupo C09 (SRAA)</b>	No	88,2% (231)	< 0,001	0,45 (0,28-0,70)
	Si	76,9% (246)		
<b>Grupo C</b>	Ninguno	89,5% (102)	0,02	0,47 (0,25-0,90)
	Al menos uno	80,1% (375)		
<b>Grupo N05a (antipsicóticos)</b>	No	82,4% (474)	0,007	0,16 (0,04-0,73)
	Si	42,9% (3)		
<b>Grupo N05 (BZD- hipnóticos)</b>	No	79% (316)	0,006	2,04 (1,22-3,41)
	Si	88,5% (161)		

#### IV.2.4.- Análisis bivariante para la MPI según los criterios Beers 2015

El tener al menos una prescripción inadecuada según los Beers 2015 se asoció también con el sexo femenino y con otra serie de variables. Se resume a continuación.

**Tabla XLV.** Análisis Bivariante para las omisiones de tratamiento según Beers 2015

Variable	Categorías	MPI Frec (n)	Valor p ( $\chi^2$ )	OR cruda (IC 95%)
<b><u>Sociodemográficas</u></b>				
<b>Edad</b>	<80 años	53,5% (273)	0,586	-
	≥80 años	56,9% (41)		
<b>Sexo</b>	Mujer	59% (197)	0,005	0,62 (0,45-0,87)
	Varón	47,2% (117)		
<b>Convivencia</b>	Solo	63,1% (77)	0,018	0,61 (0,41-0,92)
	Acompañado	51,1% (233)		
<b><u>Datos clínicos:</u></b>				
<b>Obesidad</b>	No	49% (154)	0,014	1,51 (1,09-2,10)
	Si	59,2% (157)		
<b>HTA</b>	No	47,3% (80)	0,038	1,46 (1,02-2,10)
	Si	56,8% (234)		
<b>Arritmia</b>	Ninguna	52,2% (258)	0,044	1,62 (1,01-2,61)
	Alguna	64% (55)		
<b>Patología respiratoria</b>	Ninguna	51,6% (236)	0,032	1,55 (1,04-2,33)
	Alguna	62,4% (78)		
<b>Patología osteoarticular</b>	No	39,6% (57)	< 0,001	2,17 (1,48-3,18)
	Si	58,7% (257)		
<b>Psicopatología</b>	No	44,9% (167)	< 0,001	2,85 (1,99-4,07)
	Si	69,9% (146)		
<b>Insomnio</b>	No	39,5% (128)	< 0,001	3,96 (2,78-5,62)

	Si	72,1% (186)		
<b>ICC≥ 2</b>	0-1	49,9% (179)	0,012	1,54 (1,10-2,17)
	≥2	60,5% (135)		
<b>Enfermedad ultimo año</b>	No	49,4% (193)	0,002	1,76 (1,23-2,51)
	Si	63,2% (120)		
<b>Datos funcionales:</b>				
<b>Yesavage</b>	Sin depresión	46,6% (205)	< 0,001	3,87 (2,5-5,99)
	Depresión probable o establecida	77,1% (108)		
<b>Índice Katz</b>	A-B	52,7% (287)	0,016	2,43 (1,15-5,11)
	C-G	73% (27)		
<b>Lawton y Brody</b>	Dependiente al menos 1	58,4% (167)	0,038	0,71 (0,51-0,98)
	Totalmente independiente	49,8% (147)		
<b>Fragilidad</b>	No frágil	46% (58)	< 0,001	-
	Prefrágil	48,7% (154)		
	Frágil	72,9% (102)		
<b>Debilidad</b>	No	47,6% (100)	0,021	1,49 (1,06-2,09)
	Si	57,5% (214)		
<b>Baja energía</b>	No	49,1% (225)	< 0,001	2,63 (1,71-4,06)
	Si	71,8% (89)		
<b>Baja actividad física</b>	No	48,3% (146)	0,005	1,59 (1,15-2,21)
	Si	59,9% (167)		
<b>Lentitud velocidad marcha</b>	No	50,3% (236)	< 0,001	2,20 (1,42-3,41)
	Si	69% (78)		

<b>Fármacos</b>				
<b>Polimeditado</b>	No	27,9% (51)	< 0,001	5,01 (3,41-7,35)
	Si	65,9% (263)		
<b>Grupo A02 (antiulcerosos)</b>	No	35,6% (90)	< 0,001	3,86 (2,73-5,46)
	Si	68,1% (224)		
<b>Grupo A03 (func., estómago e intestino)</b>	No	52,8% (288)	0,040	2,11 (1,02-4,35)
	Si	70,3% (26)		
<b>Grupo A11/ B03 (vitaminas y antianémicos)</b>	No	52% (274)	0,003	2,46 (1,33-4,57)
	Si	72,7% (40)		
<b>Grupo A</b>	Ninguno	32,7% (54)	< 0,001	3,40 (2,33-4,98)
	Al menos uno	62,4% (260)		
<b>Grupo C01 (terapia cardiaca)</b>	No	50,5% (189)	0,027	1,47 (1,05-2,08)
	Si	60,1% (125)		
<b>Grupo C03 (diuréticos)</b>	No	49,3% (172)	0,006	1,60 (1,15-2,25)
	Si	60,9% (142)		
<b>Grupo C08 (bloqueantes canales calcio)</b>	No	50,9% (227)	0,007	1,71 (1,15-2,55)
	Si	64% (87)		
<b>Grupo C</b>	Ninguno	45,6% (52)	0,046	1,52 (1,01-2,29)
	Al menos uno	56% (262)		
<b>Grupo N02 (analgésicos)</b>	No	46,1% (155)	< 0,001	2,13 (1,52-2,99)
	Si	64,6% (159)		
<b>Grupo N05 (BZD- hipnóticos)</b>	No	33,3% (133)	< 0,001	363 (50-2622)
	Si	99,5% (181)		
<b>Grupo N06a (antidepresivos)</b>	No	48,7% (242)	< 0,001	5,84 (3,15-10,80)
	Si	84,7% (72)		
<b>Grupo N</b>	Ninguno	19,5% (38)	< 0,001	10,27 (6,77-15,6)
	Al menos uno	71,3% (276)		

#### IV.2.5.- Análisis bivariante para la Fragilidad según criterios de Fried

Para el análisis bivariante se dicotomizó la variable en dos categorías: Robusto o no frágil, por un lado, y prefrágil+frágil por otro.

**Tabla XLVI.** Relación variables con Fragilidad

Variable	Categorías	PreF+Fr Frec (n)	Valor p ( $\chi^2$ )	OR cruda (IC 95%)
<b><u>Sociodemográficas:</u></b>				
<b>Sexo</b>	Mujer	86,5% (289)	< 0,001	0,32 (0,21-0,48)
	Varón	67,3% (167)		
<b>Edad</b>	<80 años	75,9% (387)	< 0,001	7,31 (2,26-23,64)
	≥80 años	95,8% (69)		
<b>Estudios</b>	Sin estudios	83,9% (198)	< 0,001	-
	Primaria	79,9% (167)		
	Bachiller-FP	64,9% (48)		
	Universidad	67,3% (33)		
<b><u>Datos clínicos:</u></b>				
<b>Obesidad</b>	No	72,3% (227)	< 0,001	2,29 (1,50-3,50)
	Si	85,7% (227)		
<b>Arritmia</b>	Ninguna	76,5% (378)	0,003	2,99 (1,40-6,38)
	Alguna	90,7% (78)		
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	No	76,7% (396)	0,01	2,98 (1,26-7,07)
	Si	90,8% (59)		
<b>Patología respiratoria</b>	Ninguna	76,4% (349)	0,026	1,84 (1,07-3,17)
	Alguna	85,6% (107)		
<b>Patología osteoarticular</b>	No	68,1% (98)	0,001	2,10 (1,37-3,22)
	Si	81,7% (358)		

Resultados

<b>Caídas de repetición</b>	No	76,6% (376)	0,021	-
	2-3	84,9% (62)		
	>3	100% (18)		
<b>Psicopatología</b>	Ninguna	72,8% (271)	< 0,001	2,74 (1,70-4,42)
	Alguna	88% (184)		
<b>Incontinencia urinaria</b>	No	75,7% (317)	0,011	1,86 (1,15-3,03)
	Si	85,3% (139)		
<b>Enfermedad último año</b>	No	73,4% (287)	< 0,001	2,77 (1,68-4,55)
	Si	88,4% (168)		
<b>Vacuna gripe</b>	No	73,1% (177)	0,008	1,7 (1,15-2,54)
	Si	82,3% (279)		
<b>Datos funcionales:</b>				
<b>Yesavage dicotomizado</b>	Sin depresión	73,4% (323)	< 0,001	5,27 (2,60-10,70)
	D. probable o establecida	93,6% (131)		
<b>Índice Katz</b>	A-B	77,2% (421)	0,013	5,15 (1,22-21-73)
	C-G	94,6% (35)		
<b>Sarcopenia</b>	No	70,6% (173)	< 0,001	-
	Si	100% (88)		
<b>Fármacos:</b>				
<b>Polimedicación</b>	No	71% (130)	0,002	1,82 (1,21-2,74)
	Si	81,7% (326)		
<b>Gran polimedicado</b>	No	75,3% (330)	0,002	2,29 (1,34-3,93)
	Si	87,5% (126)		
<b>Grupo A02 (Antiulcerosos)</b>	No	71,1% (180)	< 0,001	2,11 (1,42-3,15)
	Si	83,9% (276)		

<b>Grupo A10 (insulina)</b>	No	77,4% (418)	0,048	2,77 (0,970-7,92)
	Si	90,5% (38)		
<b>Grupo A</b>	Ninguno	69,7% (115)	0,001	1,95 (1,29-2,95)
	Al menos uno	81,8% (341)		
<b>Grupo B</b>	Ninguno	74,8% (238)	0,024	1,59 (1,06-2,39)
	Al menos uno	82,6% (218)		
<b>Grupo C01 (terapia cardiaca)</b>	No	75,1% (281)	0,012	1,76 (1,13-2,72)
	Si	84,1% (175)		
<b>Grupo C03 (diuréticos)</b>	No	75,4% (263)	0,032	1,58 (1,04-2,40)
	Si	82,8% (193)		
<b>Antidepresivos</b>	No	76,7% (381)	0,017	2,28 (1,14-4,56)
	Si	88,2% (75)		
<b>MPI:</b>				
<b>STOPP V1</b>	Ninguno	75,5% (284)	0,026	1,64 (1,06-2,54)
	Al menos uno	83,5% (172)		
<b>START V1</b>	Ninguno	74,1% (215)	0,014	1,65 (1,10-2,46)
	Al menos uno	82,5% (241)		
<b>Beers 2015</b>	Ninguno	74,6% (200)	0,044	1,50 (1,01-2,23)
	Al menos uno	81,5% (256)		
<b>START 2015 (sin vacunas)</b>	Ninguno	73% (195)	0,004	1,78 (1,20-2,66)
	Al menos uno	82,9% (261)		

### IV.3.- ANALISIS DE CONCORDANCIA ENTRE LAS HERRAMIENTAS

#### Herramientas que detectan Medicación Potencialmente Inapropiada: STOPP v.1, STOPP v.2 , Beers 2012 y Beers 2015.

Tomando como gold standard la primera versión de la herramienta más difundida en Europa (STOPP v1, 2008), los criterios STOPP actualizados o v2 alcanzan una sensibilidad del 99% y una especificidad del 50,8% para la detección de MPI. En la siguiente tabla se muestran los valores obtenidos tras el cruce de ambas herramientas en la tabla de contingencia.

**Tabla XLVII.** Tabla de contingencia criterios STOPP. Determinación de Sensibilidad y Especificidad

CRITERIOS STOPP v.2	Ningún criterio STOPP v.1	Al menos un criterio STOPP v.1	Total
Ninguno	50,8% (191)	1% (2)	33,2% (193)
Al menos uno	49,2% (185)	99% (204)	66,8% (389)
Total	100% (376)	100% (206)	100% (582)

La medida de acuerdo o índice de concordancia Kappa entre los criterios STOPP v.2 y los STOPP en su versión de 2008 (v.1) es de 0,415 ( $p < 0,001$ ).

Si tomamos como gold standard la versión AGS Beers de 2012, la herramienta actualizada, los Beers 2015, alcanzan una sensibilidad del 98,2% y una especificidad del 86,8% para la detección de MPI (tabla XLVIII).

**Tabla XLVIII.** Tabla contingencia criterios Beers 2015. Sensibilidad y Especificidad

CRIT. BEERS 2015	Ningún criterio BEERS 2012	Al menos un criterio BEERS 2012	Total
Ninguno	86,8% (263)	1,8% (5)	46% (268)
Al menos uno	13,2% (40)	98,2% (274)	54% (314)
Total	100% (303)	100% (279)	100% (582)

El Índice de concordancia Kappa entre los criterios Beers 2015 y los Beers 2012 es bastante más elevado, llegando a 0,85 ( $p < 0,001$ ).

Si cruzamos los criterios actualizados americanos (Beers 2015) con los europeos (STOPP v.2), la sensibilidad para detectar MPI llegó al 77,6%, mientras que la especificidad fue del 93,8%, tal y como se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla XLIX.** Tabla de contingencia criterios Beers 2012. Determinación de sensibilidad y especificidad

CRIT. BEERS 2015	Ningún criterio STOPP v.2	Al menos un criterio STOPP v.2	Total
Ninguno	93,8% (181)	22,4% (87)	46% (268)
Al menos uno	6,2% (12)	77,6% (302)	54% (314)
Total	100% (193)	100% (389)	100% (582)

La medida de acuerdo o índice de concordancia Kappa entre los criterios Beers 2015 y los STOPP v.2 es de 0,65 ( $p < 0,001$ ).

## Herramientas que detectan Potenciales Omisiones de Tratamiento: START v.1 y START v.2

Tomando como gold standard la primera versión de los START (2008), los criterios START actualizados, si no tenemos en cuenta las omisiones de vacunación, alcanzan una sensibilidad del 85,3% y una especificidad del 77,2% para la detección de al menos una PPO. En la siguiente tabla se muestran los valores obtenidos.

**Tabla L.** Tabla de contingencia criterios START 2015 sin aplicar el criterio de vacunas. Determinación de sensibilidad y especificidad

CRITERIOS STARTv.2	Ningún criterio START v.1	Al menos un criterio START v.1	Total
Ninguno	77,2% (224)	14,7% (43)	45,9% (267)
Al menos uno	22,8% (66)	85,3% (249)	54,1% (315)
Total	100% (290)	100% (292)	100% (582)

La medida de acuerdo o índice de concordancia Kappa entre los criterios START v.1 (2008) y los START v.2 (2015) es de 0,62 ( $p < 0,001$ ).

Por último, comparando ambas versiones 2008 y 2015 de los START, pero contabilizando en la v.2 las omisiones de vacunas que se encuentran incluidas como criterios (gripe y antineumococo), puede observarse que la concordancia es mucho menor a la hora de detectar la prevalencia de pacientes que tienen al menos una omisión. La sensibilidad de los START v2 (con vacunas) es del 88,4% y la especificidad es del 24,5%.

**Tabla LI.** Tabla de contingencia criterios START 2015 incluyendo el criterio de vacunas. Determinación de sensibilidad y especificidad

CRITERIOS STARTv2	Ningún criterio START v1	Al menos un criterio START v1	Total
Ninguno	24,5% (71)	11,6% (34)	18% (105)
Al menos uno	75,5% (219)	88,4% (258)	82% (477)
Total	100% (290)	100% (292)	100% (582)

El índice de concordancia Kappa entre ambos criterios resultó ser de 0,13 ( $p < 0,001$ ).

## IV.4.- ANALISIS MULTIVARIANTE

### IV.4.1.- Análisis multivariante para la variable Polifarmacia

Controlando por el resto de variables incluidas en el modelo de regresión logística (sociodemográficas, dependencia para las actividades instrumentales y patologías más frecuentes), el ser mujer, la comorbilidad, y los diagnósticos de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, patología respiratoria, patología osteoarticular o tener al menos un trastorno psicopatológico (fundamentalmente ansiedad y depresión) fueron predictoras de polifarmacia. Por otro lado, el riesgo de

polimedicación disminuye un 15% por cada punto que se avanza en la escala de Lawton y Brody (cuanta mayor independencia para las instrumentales tienen).

**Tabla LII.** Modelo multivariante para la vd Polifarmacia ( $\geq 5$  fármacos habituales)

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>	<i>Valor p</i>	
<i>EDAD</i>	1,017	0,97 - 1,06	0,43	
<i>INDICE COMORBILIDAD DE CHARLSON</i>	1,66	1,32 – 2,09	< 0,001	
<i>LAWTON Y BRODY (AIVD) Numérico</i>	0,85	0,73 – 0,99	< 0,05	
<i>SEXO</i>				
	<i>Mujer</i>	2,00	1,23 – 3,23	< 0,01
	<i>Hombre</i>	1		
<i>HIPERTENSION ARTERIAL</i>				
	<i>Sí</i>	3,93	2,50 – 6,16	< 0,001
	<i>No</i>	1		
<i>DIABETES MELLITUS</i>				
	<i>Sí</i>	1,93	1,02 – 3,63	<0,05
	<i>No</i>	1		
<i>DISLIPEMIA</i>				
	<i>Sí</i>	2,37	1,51 – 3,72	< 0,001
	<i>No</i>	1		
<i>PATOLOGIA RESPIRATORIA</i>				
	<i>Sí</i>	2,40	1,29 – 4,50	< 0,01
	<i>No</i>	1		
<i>P. OSTEOARTICULAR</i>				
	<i>Sí</i>	1,72	1,05 – 2,82	< 0,05
	<i>No</i>	1		
<i>PSICOPATOLOGIA</i>				
	<i>Una o más</i>	2,12	1,30 – 3,46	< 0,01
	<i>Ninguna</i>	1		
<i>DEMENCIA</i>				
	<i>Sí</i>	0,66	0,26- 1,70	0,40
	<i>No</i>			

#### IV.4.2.- Análisis multivariante para la variable Gran Polifarmacia

Este riesgo se mantiene para entidades como la HTA, dislipemia y respiratorias.

**Tabla LIII.** Modelo multivariante para la vd Gran o Excesiva Polifarmacia ( $\geq 10$  fármacos habituales)

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>	<i>Valor p</i>	
<i>EDAD</i>	0,98	0,94 -1,03	0,49	
<i>INDICE COMORBILIDAD DE CHARLSON</i>	1,52	1,29 – 1,80	< 0,001	
<i>LAWTON Y BRODY (AIVD) Numérico</i>	0,78	0,69 – 0,89	< 0,001	
<i>SEXO</i>				
	<i>Mujer</i>	1,83	1,09 – 3,08	< 0,05
	<i>Hombre</i>	1		
<i>HIPERTENSION ARTERIAL</i>				
	<i>Sí</i>	4,35	2,23 –8,46	< 0,001
	<i>No</i>	1		
<i>DIABETES MELLITUS</i>				
	<i>Sí</i>	1,21	0,72 – 2,05	0,47
	<i>No</i>	1		
<i>DISLIPEMIA</i>				
	<i>Sí</i>	3,07	1,86 – 5,06	< 0,001
	<i>No</i>	1		
<i>PATOLOGIA RESPIRATORIA</i>				
	<i>Sí</i>	2,03	1,18 – 3,47	< 0,05
	<i>No</i>	1		
<i>P. OSTEOARTICULAR</i>				
	<i>Sí</i>	0,58	1,05 – 2,82	0,6
	<i>No</i>	1		
<i>PSICOPATOLOGIA</i>				
	<i>Una o más</i>	1,64	0,99 – 2,71	0,05
	<i>Ninguna</i>	1		
<i>DEMENCIA</i>				
	<i>Sí</i>	0,56	0,23- 1,35	0,20
	<i>No</i>			

#### IV.4.3.- Análisis MV para la MPI según los criterios STOPP v.2 (2015)

El riesgo de tener al menos una medicación potencialmente inapropiada (según los STOPP v.2), se incrementó un 26% por cada fármaco añadido, con padecer algún trastorno psicopatológico (OR de 1,9) y con la presencia de insomnio, que aumenta a más del doble el riesgo de tener alguna prescripción inadecuada. El sexo femenino y edades más avanzadas no se asociaron como predictoras de MPI.

**Tabla LIV.** Modelo multivariante para la vd Medicación Inapropiada según criterios STOPP v.2 (2015)

<i>Variable</i>		<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>	<i>Valor p</i>
<i>EDAD</i>		1,03	0,99 - 1,07	0,11
<i>Nº de FARMACOS</i>		1,26	1,17 - 1,36	< 0,001
<i>Nº de COMORBILIDADES</i>		1,03	0,94 – 1,13	0,50
<i>SEXO</i>	<i>Mujer</i>	1,08	0,70 – 1,65	0,72
	<i>Hombre</i>	1		
<i>PATOLOGIA CARDIACA</i>	<i>Sí</i>	0,44	0,26 – 0,74	< 0,01
	<i>No</i>	1		
<i>PATOLOGIA RESPIRATORIA</i>	<i>Sí</i>	0,67	0,40 – 1,12	0,13
	<i>No</i>	1		
<i>P. OSTEOARTICULAR</i>	<i>Sí</i>	1,78	1,12 – 2,83	< 0,05
	<i>No</i>	1		
<i>PSICOPATOLOGIA</i>	<i>Sí</i>	1,99	1,22 – 3,20	< 0,01
	<i>No</i>	1		
<i>INSOMNIO</i>	<i>Sí</i>	2,23	1,43 – 3,47	< 0,001
	<i>No</i>	1		

#### IV.4.4.- Análisis MV para la MPI según los criterios AGS BEERS 2015

También con el número de fármacos que recibe el paciente se incrementa el riesgo de tener al menos una MPI según los Beers (32% por cada fármaco añadido), así como con padecer algún trastorno psicopatológico (OR= 2,34) y con la presencia de insomnio (OR= 2,60). Sin embargo, con esta herramienta el padecer alguna patología osteoarticular (como FR) o cardíaca (como FPr) no fueron predictoras.

**Tabla LV.** Modelo multivariante para la vd Medicación Inapropiada según criterios AGS Beers 2015

<i>Variable</i>		<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>	<i>Valor p</i>
<i>EDAD</i>		0,99	0,96 - 1,03	0,78
<i>Nº de FARMACOS</i>		1,32	1,23 - 1,41	< 0,001
<i>Nº de COMORBILIDADES</i>		0,96	0,87 – 1,04	0,33
<i>SEXO</i>	<i>Mujer</i>	0,99	0,65 – 1,52	0,98
	<i>Hombre</i>	1		
<i>PATOLOGIA CARDIACA</i>	<i>Sí</i>	0,98	0,60 – 1,60	0,95
	<i>No</i>	1		
<i>PATOLOGIA RESPIRATORIA</i>	<i>Sí</i>	1,12	0,69 – 1,83	0,64
	<i>No</i>	1		
<i>P. OSTEOARTICULAR</i>	<i>Sí</i>	1,29	0,81 – 2,08	0,28
	<i>No</i>	1		
<i>PSICOPATOLOGIA</i>	<i>Sí</i>	2,34	1,51 – 3,63	< 0,001
	<i>No</i>	1		
<i>INSOMNIO</i>	<i>Sí</i>	2,60	1,72 – 3,92	< 0,001
	<i>No</i>	1		

#### IV.4.5.- Análisis MV para Omisiones Potenciales según START v.2 (2015)

Los pacientes con alguna cardiopatía tienen un riesgo 87% superior a los que no la padecen, a igualdad del resto de condiciones (edad, sexo, y otras comorbilidades), de presentar alguna PPO. Por cada fármaco sumado al régimen terapéutico, el riesgo de presentar alguna omisión potencialmente beneficiosa disminuye un 9%.

**Tabla LVI.** Modelo multivariante para la vd Omisiones Potenciales según criterios START v.2 (2015)

<i>Variable</i>		<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>	<i>Valor p</i>
<i>EDAD</i>		0,99	0,95 – 1,03	0,69
<i>NUMERO DE COMORBILIDADES</i>		1,05	0,95 – 1,16	0,32
<i>NUMERO DE FARMACOS</i>		0,91	0,84 – 0,98	< 0,05
<i>SEXO</i>	<i>Mujer</i>	1,30	0,80 – 2,13	0,28
	<i>Varón</i>	1		
<i>HIPERTENSION ARTERIAL</i>	<i>Sí</i>	0,57	0,32 – 1,01	0,55
	<i>No</i>	1		
<i>DIABETES MELLITUS</i>	<i>Sí</i>	0,74	0,45 – 1,21	0,23
	<i>No</i>	1		
<i>PATOLOGIA CARDIACA</i>	<i>Sí</i>	1,87	1,06 – 3,32	< 0,05
	<i>No</i>	1		
<i>PATOLOGIA RESPIRATORIA</i>	<i>Sí</i>	1,25	0,69 – 2,22	0,46
	<i>No</i>	1		
<i>P. OSTEOARTICULAR</i>	<i>Sí</i>	1,12	0,67 – 1,88	0,66
	<i>No</i>	1		
<i>PSICOPATOLOGIA</i>	<i>Una o más</i>	0,93	0,56 – 1,54	0,79
	<i>Ninguna</i>	1		

#### IV.4.6.- Análisis multivariante Multinomial para la variable Fragilidad

En primer lugar se analizará incluyendo en el modelo la MPI según STOPP v.2. Referencia: estado de no frágil o robusto (riesgos para prefrágil y frágil).

**Tabla LVII.** Modelo multivariante para la vd Fragilidad con STOPP v.2. Categorías: prefrágil y frágil

<b>PREFRAGIL</b>	<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor p</b>
	<i>EDAD</i>	1,09	1,04 – 1,16	< 0,01
	<i>INDICE COMORBILIDAD DE CHARLSON</i>	1,08	0,85 – 1,31	0,42
	<i>LAWTON-BRODY (AIVD) Numérico</i>	0,97	0,81 – 1,17	0,79
<i>SEXO</i>	<i>Mujer</i>	2,53	1,52 – 4,23	< 0,001
	<i>Hombre</i>	1		
<i>POLIMEDICACION</i>	<i>No</i>	1,06	0,62 – 1,80	0,83
	<i>Sí</i>	1		
<i>PATOLOGÍA CARDIACA</i>	<i>No</i>	0,87	0,48 – 1,56	0,64
	<i>Sí</i>	1		
<i>DIABETES MELLITUS</i>	<i>No</i>	0,91	0,50 – 1,63	0,75
	<i>Sí</i>	1		
<i>PATOLOGIA RESPIRATORIA</i>	<i>No</i>	0,46	0,24 – 0,87	< 0,05
	<i>Sí</i>	1		
<i>P. OSTEOARTICULAR</i>	<i>No</i>	0,73	0,45 – 1,20	0,21
	<i>Sí</i>	1		
<i>PSICOPATOLOGÍA</i>	<i>Ninguna</i>	0,49	0,28 – 0,85	< 0,05
	<i>Una o más</i>	1		
<i>STOPP v.2</i>	<i>Ninguno</i>	1,30	0,79 – 2,15	0,29
	<i>Al menos uno</i>	1		

<b>FRAGIL</b>	<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor p</b>
	EDAD	1,19	1,11 – 1,27	< 0,001
	INDICE COMORBILIDAD DE CHARLSON	1,27	0,99 – 1,62	0,05
	LAWTON-BRODY (AIVD) Numérico	0,53	0,42 – 0,67	< 0,001
SEXO	Mujer	20,54	9,10 – 46,3	< 0,001
	Hombre	1		
POLIMEDICACION	Sí	2,67	1,08 – 6,61	< 0,05
	No	1		
PATOLOGÍA CARDIACA	Sí	1,74	0,82 – 3,69	0,14
	No	1		
DIABETES MELLITUS	Sí	1,82	0,83 – 3,96	0,13
	No	1		
PATOLOGIA RESPIRATORIA	Sí	1,47	0,50 – 2,85	0,68
	No	1		
P. OSTEOARTICULAR	Sí	3,5	1,51 – 8,13	< 0,01
	No	1		
PSICOPATOLOGIA	Una o más	2,23	1,12 – 4,44	< 0,05
	Ninguna	1		
STOPP v.2	Al menos uno	2,95	0,66 – 3,13	0,34
	Ninguno	1		

El sexo femenino es un claro factor de riesgo de **fragilidad** (las mujeres tienen 20 veces más riesgo de fragilidad que los varones, a igualdad de edad, comorbilidad, polimedicación y tener o no el diagnóstico de una serie de patologías más frecuentes).

La edad también se comporta como predictora, de modo que por cada año más de vida que se acumule aumenta un 19% el riesgo de fragilidad.

También se comporta como predictor el nivel de independencia en las AIVD, de forma que el riesgo de fragilidad disminuye un 46% (OR=0,53) por cada punto que se avanza en la escala de Lawton y Brody.

Hemos encontrado una serie de hallazgos novedosos, como es la relación de la patología osteoarticular y de padecer alguna psicopatología (fundamentalmente depresión y/o ansiedad) con el estado de fragilidad. Como puede observarse en la tabla tener patología osteoarticular multiplica por más de 3 el riesgo de ser frágil. Y las personas que padecen alguna psicopatología tienen el doble de riesgo de fragilidad que aquellos otros mayores que no la padecen.

En relación con la medicación y perfiles de prescripción, atendiendo a nuestra hipótesis, los resultados muestran una clara relación con la polimedicación, de forma que las personas polimedicadas tienen 2,6 veces más riesgo de ser frágiles que los no polimedicados. Sin embargo, el tener al menos una prescripción potencialmente inapropiada según los Beers 2015 no se comportó como predictora.

Ser **prefrágil** mantiene la asociación con el sexo femenino (2,5 veces más riesgo) y con el aumento de la edad (cada año aumenta la probabilidad de prefragilidad casi un 10%).

Hemos de señalar en este punto que el modelo ha tomado las categorías 1 (Sí) como de referencia, calculando los riesgos para la categoría 0 (No) de aquellas variables dicotómicas incluidas como posibles predictoras, y los resultados aparecen de este modo en la categoría de prefragilidad. Sin embargo, para la fragilidad, hemos recalculado los riesgos complementarios, los de la categoría 1 (Sí), para hacer más sencilla y adecuada su interpretación.

A continuación se muestra el análisis multinomial de fragilidad, pero incluyendo en el modelo la MPI valorada según los Beers 2015. Categoría de referencia: estado de no frágil o robusto (estimación de riesgos para categorías prefrágil y frágil).

**Tabla LVIII.** Modelo multivariante para la vd Fragilidad con Beers 2015. Categorías: prefrágil y frágil

<b>PREFRAGIL</b>	<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor p</b>
	<i>EDAD</i>	1,09	1,04 – 1,16	< 0,01
	<i>INDICE COMORBILIDAD DE CHARLSON</i>	1,08	0,89 – 1,32	0,38
	<i>LAWTON-BRODY (AIVD) Numérico</i>	0,97	0,81 – 1,17	0,78
<i>SEXO</i>	<i>Mujer</i>	2,54	1,52 – 4,24	< 0,001
	<i>Hombre</i>	1		
<i>POLIMEDICACION</i>	<i>No</i>	1,06	0,62 – 1,79	0,84
	<i>Sí</i>	1		
<i>PATOLOGÍA CARDIACA</i>	<i>No</i>	0,85	0,47 – 1,52	0,58
	<i>Sí</i>	1		
<i>DIABETES MELLITUS</i>	<i>No</i>	0,92	0,51 – 1,65	0,78
	<i>Sí</i>	1		
<i>PATOLOGIA RESPIRATORIA</i>	<i>No</i>	0,45	0,23 – 0,85	< 0,05
	<i>Sí</i>	1		
<i>P. OSTEOARTICULAR</i>	<i>No</i>	0,74	0,46 – 1,21	0,23
	<i>Sí</i>	1		
<i>PSICOPATOLOGÍA</i>	<i>Ninguna</i>	0,49	0,28 – 0,85	< 0,05
	<i>Una o más</i>	1		
<i>Beers 2015</i>	<i>Ninguno</i>	1,33	0,82 – 2,17	0,24
	<i>Al menos uno</i>	1		

<b>FRAGIL</b>	<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor p</b>
	<i>EDAD</i>	1,19	1,12 – 1,28	< 0,001
	<i>INDICE COMORBILIDAD DE CHARLSON</i>	1,27	0,99 – 1,62	0,05
	<i>LAWTON-BRODY (AIVD) Numérico</i>	0,53	0,42 – 0,67	< 0,001
<i>SEXO</i>	<i>Mujer</i>	20,70	9,18 – 46,7	< 0,001
	<i>Hombre</i>	1		
<i>POLIMEDICACION</i>	<i>Sí</i>	2,72	1,09 – 6,75	< 0,05
	<i>No</i>	1		
<i>PATOLOGÍA CARDIACA</i>	<i>Sí</i>	1,71	0,82 – 3,61	0,15
	<i>No</i>	1		
<i>DIABETES MELLITUS</i>	<i>Sí</i>	1,79	0,82 – 3,90	0,14
	<i>No</i>	1		
<i>PATOLOGIA RESPIRATORIA</i>	<i>Sí</i>	1,21	0,51 – 2,89	0,65
	<i>No</i>	1		
<i>P. OSTEOARTICULAR</i>	<i>Sí</i>	3,4	1,42 – 7,81	< 0,01
	<i>No</i>	1		
<i>PSICOPATOLOGIA</i>	<i>Una o más</i>	2,26	1,13 – 4,52	< 0,05
	<i>Ninguna</i>	1		
<i>BEERS 2015</i>	<i>Al menos uno</i>	1,33	0,67 – 2,64	0,41
	<i>Ninguno</i>	1		

Como puede comprobarse, el modelo multinomial de fragilidad se muestra consistente y estable, permaneciendo las mismas predictoras y sus OR, independientemente de la herramienta para medir MPI que hayamos incluido.

# V. DISCUSIÓN





## **V.- DISCUSIÓN**

En primer lugar, se discutirá sobre el grado de polifarmacia encontrado a nivel de ancianos de la comunidad; seguidamente, acerca del empleo de medicación potencialmente inapropiada y la comparabilidad de las herramientas que la detectan, haciendo especial hincapié en las recientemente publicadas actualizaciones de los STOPP-START y los AGS-Beers; y finalmente, sobre los resultados de fragilidad.

### **V.1.- SOBRE LOS RESULTADOS DE POLIFARMACIA**

#### **V.1.1.- Definición de polifarmacia**

En la definición de este concepto ha habido una importante variabilidad. Los puntos de corte han sido 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 9 o más y 10 ó más fármacos. Si bien la mayor parte de los estudios han establecido como umbral el consumo de 5 ó más medicamentos de forma concomitante<sup>29</sup>. Puede discutirse sobre la conveniencia de establecer un límite numérico, ya que quizás pudiera resultar contraproducente en el caso de pacientes con numerosas comorbilidades o con determinadas patologías, fundamentalmente del área cardiovascular, en la que los tratamientos suelen ser múltiples y en la que existen además estrategias de prevención primaria y secundaria.

En este estudio escogimos la definición de cinco o más medicamentos por ser la más frecuente en la literatura científica. Además, este punto de corte se ha visto confirmado como mejor definición de polifarmacia en un trabajo realizado por Gnjidic, oportunamente centrado en resultados en salud. El objetivo fue determinar el número óptimo de medicamentos concomitantes que se asocian a determinados síndromes geriátricos, variables funcionales y mortalidad. Y concluye que el uso de 6.5, 5.5, 4.5 y 4.5 fármacos se asociaron claramente a fragilidad, discapacidad, mortalidad y caídas, respectivamente<sup>317</sup>.

La gran polifarmacia, también denominada excesiva polifarmacia por otros autores, está consensuada como el consumo habitual de más de 10 medicamentos.

### V.1.2.- Prevalencia de polifarmacia

La polimedicación estuvo presente en el 68,6% (IC 95%: 64,7 – 72,2) de nuestra muestra, recibiendo cada paciente un promedio de 6,80 ( $\pm$  4,04) fármacos. Podemos considerar que son cifras ciertamente elevadas. Sin embargo, de cara a la discusión, el principal problema de los resultados sobre polifarmacia son las importantes dificultades de comparabilidad. A ello contribuyen distintos factores. El principal es la enorme heterogeneidad en la propia definición (elección del cut off), pero a esto se suman otras fuentes de variabilidad, como es la edad (>65, >70, >75, o >85 años), el entorno sanitario (institucionalizados, residentes en la comunidad, atendidos en domicilio, ingresados, admitidos en urgencias, consultas externas geriátricas), determinadas condiciones o criterios de selección de los pacientes (dependientes, varones, psiquiátricos, etc), y la fuente de obtención de datos (bases informatizadas tanto públicas como de compañías aseguradoras, historias clínicas, entrevista con los pacientes, encuestas de salud). Todo ello conduce a un enorme abanico de posibilidades, variando la prevalencia de polimedicación entre cifras que oscilan desde un 5% hasta un 81%.

Estimaciones generales en EEUU situaban la polifarmacia (5-9 fármacos) en aproximadamente un 58% de los pacientes mayores de 65 años, mientras que la gran polifarmacia rondaba el 18% (Patterns of Medication Use in the United States 2006). Algunos estudios la calculan en Europa en torno al 51%, pero las fuentes son muy heterogéneas. Si el ámbito sanitario son residencias o unidades de hospitalización, las cifras se elevan siempre<sup>318</sup>.

Para una más clara ubicación de nuestros resultados, se han ido seleccionando aquellos estudios que pudieran facilitar la comparabilidad, buscando cierta homogeneidad en cuanto al entorno sanitario (pacientes que viven en la comunidad), el grupo de edad y el punto de corte para definición de polifarmacia. Los más similares en cuanto a estos aspectos metodológicos son los italianos de Lapi y Slabaugh, que presentaron tasas de polifarmacia de 15,2% y 39,4%, respectivamente<sup>7,58</sup>, y el estudio español de Molina y colaboradores<sup>319</sup> en el que se ha detectado una proporción del 49,6%. La baja prevalencia detectada por Lapi puede estar relacionada con el periodo

en el que fueron recogidos sus datos (1995-1999) ya que, como ellos mismos demuestran, el consumo de medicamentos se ha ido incrementando claramente con el paso de los años. Slabaugh y colaboradores<sup>58</sup> realizaron la evaluación sobre una base de datos de farmacia, mientras que en nuestro caso se entrevistó directamente a los pacientes, incluyendo por tanto otras posibles fuentes de prescripción. En la siguiente figura se muestra gráficamente esta comparativa, en la que también se incluyen otros trabajos realizados igualmente a nivel de pacientes ambulatorios, si bien debe aclararse que las cifras más elevadas (81%, 76% y 68,9%) se corresponden con un perfil muy específico y de riesgo para polifarmacia como es el de pacientes discapacitados (Chan)<sup>53</sup>, inmovilizados (Gavilán)<sup>59</sup> y de atención domiciliaria (Pitkala)<sup>211</sup>, respectivamente. El estudio australiano de Gnjidic<sup>57</sup> tiene la peculiaridad de que sólo se incluyeron varones, condición que puede infraestimar la polimedicación (37,7%). Destaca la escasa prevalencia detectada en el trabajo de Espino, algo que podría atribuirse a factores socioeconómicos y culturales, al tratarse de una muestra de población mexicana dentro del contexto sanitario de los Estados Unidos, además de haber sido investigado hace más de 10 años<sup>43</sup>.

En España, los datos publicados basados en Polifarmacia y en el ámbito comunitario, no son numerosos y algunos de ellos presentan limitaciones por estar realizados en un único centro de salud y con resultados de cierta antigüedad (Arbas y Proupín)<sup>18,296</sup>. Los datos de Arbas<sup>18</sup>, publicados en 1998, reflejaban una prevalencia de 37,8%, y los de Proupín<sup>320</sup> llegan al 49%. Son de mayor calidad y más representativos los estudios de Molina, Frutos y Gavilán. Los resultados de Gavilán<sup>59</sup> (76,1%) no resultan tan comparables al haber seleccionado únicamente pacientes inmovilizados, siendo más parecidos al nuestro los trabajos de Molina y Frutos. La tasa de polifarmacia en el trabajo de Frutos<sup>72</sup> es bastante menor (20,6%), pero está determinada a partir de datos de una submuestra de la Encuesta Nacional de Salud de 2006 en Castilla y León, lo que probablemente infraestima su valor. La detectada por Molina y colaboradores (49,6%)<sup>319</sup>, que incluye pacientes pertenecientes a 14 centros de salud de Sevilla y Jérez, se encuentra por debajo de nuestros resultados pero es muy similar a la prevalencia encontrada por nuestro grupo en un trabajo previo realizado en población comunitaria de Lanzarote (45%)<sup>321</sup>. Otro estudio español, que

incluía a mayores pluripatológicos, detecta polifarmacia en el 53,8% de los pacientes, si bien el ámbito sanitario fue distinto al tratarse de ingresos en Medicina Interna y Geriatría<sup>322</sup>. El trabajo más reciente publicado con datos de nuestro país se corresponde con el análisis de las Encuestas Nacionales de Salud de 2006 y 2012, en las que se han detectado prevalencias del 32,5% y 36,7%, respectivamente. A pesar de ser los últimos datos publicados, opinamos que este estudio adolece de importantes sesgos y, como los propios autores reconocen, puede estar infraestimando la polifarmacia de modo notable (se pregunta sobre un listado predeterminado que es incompleto, no se contrastan historias clínicas ni informes, ni se invita a los entrevistados a traer su medicación, lo que favorece el sesgo de memoria)<sup>323</sup>.

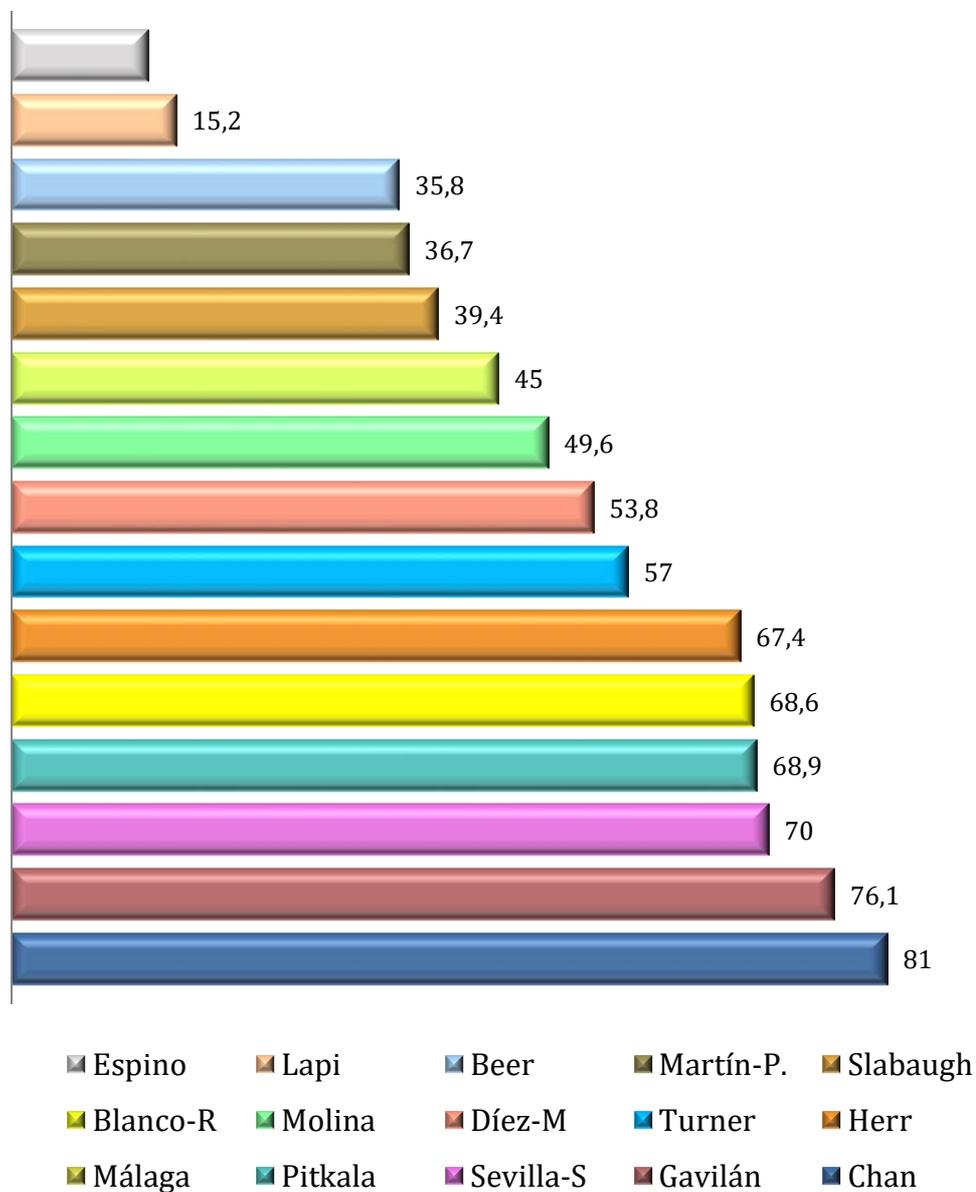
De forma indirecta se han podido encontrar más datos sobre polimedicación en España, pero extraídos de trabajos inicialmente orientados al estudio de la medicación inapropiada. En dos publicaciones de 2012 se comunican frecuencias del 70% y 54% (Sevilla-Sánchez y Ubeda)<sup>324,325</sup>, pero en ambos casos la población era algo distinta del paciente mayor ambulatorio, tratándose de ancianos al ingreso de una unidad de estancia media hospitalaria y de pacientes institucionalizados, respectivamente.

Los estudios internacionales más recientes siguen detectando prevalencias muy dispares, que oscilan entre el 16,9% (dato a interpretar con cautela porque proviene de un estudio sobre población general irlandesa mayor de 20 años y no particularmente ancianos)<sup>326</sup>, el 57% en pacientes mayores ambulatorios con cáncer (Turner)<sup>327</sup>, y hasta un 67,4% en mayores de 70 años a nivel de la comunidad en Francia, según datos procedentes de compañías aseguradoras (Herr y cols)<sup>328</sup>.

En cuanto al promedio de fármacos recibidos, 6,8 medicamentos/paciente en el presente estudio, puede considerarse también elevado frente a los 4,5 de promedio que nuestro grupo detectó en Lanzarote (datos con unos 10 años de antigüedad)<sup>321</sup>. Sin embargo, realmente son cifras similares o incluso inferiores a las determinadas en otros estudios centrados en ancianos ambulatorios: 6,3 (Italia, Slabaugh)<sup>58</sup>, 6 (Francia, Herr)<sup>328</sup>, o los 8,7 en el multicéntrico andaluz de Molina<sup>319</sup>. En otros contextos, como

las residencias geriátricas la media suele estar alrededor de 8 fármacos/paciente o llegar hasta 11 en pacientes que ingresan en el hospital<sup>324</sup>.

**Figura 11.** Prevalencia de polifarmacia (% de sujetos con  $\geq 5$  fármacos). Comparativa entre estudios



La denominada gran o excesiva polifarmacia (consumo habitual de  $\geq 10$  medicamentos) estuvo presente en el 24,7% de los pacientes (IC 95%: 21,3 – 28,3), muy por encima de lo detectado en Lanzarote (6,1%)<sup>321</sup>. En otras series a nivel ambulatorio las cifras oscilan entre el 13,8% (Francia, Herr)<sup>328</sup>, el 18% (Andalucía, Molina)<sup>319</sup>, y hasta el 28% en trabajos como el de Jyrkka (Finlandia, >75 años)<sup>8</sup>. Como

es esperable la proporción aumenta con la complejidad de los pacientes, así en casos pluripatológicos que ingresan a nivel hospitalario se llega al 33,9% (Aragón, Díez-Manglano)<sup>322</sup>. Y de forma similar ocurre en el entorno de pacientes institucionalizados, tal y como mostró el *SHELTER Study*, multicéntrico europeo realizado en residencias, que detectó gran polifarmacia en el 24,3% de los ancianos<sup>329</sup>.

De cara a poder comprender esta importante medicalización pensamos que es de interés señalar que la comorbilidad de nuestros pacientes fue moderada, con un ICC >2 en algo más de la tercera parte de los pacientes (38%), y que el promedio de procesos crónicos fue cercano a 8 por paciente; sin embargo, la puntuación media del ICC estuvo por debajo de nuestro trabajo previo en Lanzarote (1,48 vs 1,95, respectivamente), lo que indica que existen otros factores independientes de la comorbilidad que han favorecido el aumento del número de prescripciones durante este tiempo. Pero, independientemente de la carga de comorbilidad, parece clara la necesidad de priorizar los tratamientos porque difícilmente un anciano (y cualquier paciente) pueda adherirse de forma adecuada a regímenes tan complejos sin presentar reacciones adversas o interacciones de relevancia clínica. Recordamos que en nuestra muestra hay hasta 22 pacientes que reciben 15 ó más fármacos de manera habitual, cifra que en algún paciente llega a 23 prescripciones.

El grupo farmacológico más prescrito fue el C, de forma coherente con las patologías más prevalentes entre los pacientes (HTA, dislipemia, patología cardiaca); seguido del grupo N, que incluye ansiolíticos, antidepresivos, y, de forma importante analgésicos (fundamentalmente paracetamol), hecho también relacionado con el diagnóstico más frecuente en nuestra muestra, la patología ósteoarticular. En tercer lugar el grupo A, cuyo uso se justifica por el elevado empleo de antiulcerosos, siendo omeprazol el fármaco más consumido en toda la muestra. Este perfil de prescripción coincide con la mayor parte de trabajos hechos en España a nivel de Atención Primaria y replica los resultados de nuestro trabajo previo en un entorno geográfico (Lanzarote) y marco temporal (2008) bien distintos<sup>321</sup>. En un estudio multicéntrico catalán<sup>330</sup> realizado en 7 servicios de Medicina Interna sobre pacientes ancianos resultó un perfil

casi superponible al de los centros de salud de Málaga (omeprazol y paracetamol como los más consumidos, junto con aspirina, enalapril y metformina), a excepción únicamente de furosemida que fue el tercer medicamento más empleado según ese estudio pero que no se encuentra entre los más frecuentes de los nuestros. Con respecto a países de nuestro entorno, se sabe que el consumo español de la mayor parte de grupos terapéuticos se encuentra muy cerca del promedio europeo, exceptuando el uso de antiulcerosos, ansiolíticos y vasodilatadores, tres grupos en los que se disparan nuestras cifras. Es llamativo que omeprazol sea el medicamento más usado por nuestros pacientes, sin embargo éste es un hecho coincidente con la información aportada en un trabajo sobre la utilización de medicamentos en España y Europa<sup>331</sup>. Entre 1988-2008 el consumo de antiulcerosos aumentó en España más de 20 veces al pasar de las 4,7 DHD de 1988 a las 24 de 1998 y a las 100 de 2008, representando los IBP más del 95% de dicho consumo. Durante la década de los 2000 el uso de antiulcerosos superaba en un 50% la media europea, siendo líderes en Europa (85/1000 personas están tomando un IBP diariamente en España, mientras que en Noruega son solo 30/1000 y 27/1000 en Italia). Y aunque el consumo de AINEs también ha ido siendo progresivo, no es tan superior sobre la media europea como el de IBPs. Estamos por tanto ante una posible superutilización de este grupo, con criterios no siempre racionales, y entre los que pueden influir factores dependientes del prescriptor, pero también creencias y demanda de los pacientes. En otros estudios comparables con el nuestro, como el realizado en Italia por Slabaugh, los medicamentos implicados con más frecuencia en los regímenes de polifarmacia fueron antitrombóticos, antiulcerosos e IECAs<sup>58</sup>. Datos por tanto similares, exceptuando el grupo N, probablemente debido a que en este trabajo italiano no se incluyeron las benzodiazepinas al no estar financiadas por su Sistema Sanitario. Hay una interesante publicación, también italiana, que ha evaluado los cambios en las prescripciones realizadas a mayores que viven en la comunidad a lo largo de 10 años (2000-10), el estudio *EPIFARM-Elderly Project*, en el que tras analizar datos de cerca de 2 millones de sujetos, se pone de manifiesto que los grupos farmacológicos más prescritos fueron el C, A, B y N, y que los medicamentos que mayor incremento de consumo han tenido durante este tiempo han sido omeprazol, antiagregantes y estatinas<sup>332</sup>. Podemos pensar por tanto que, aunque en España tengamos el mayor consumo de IBPs de

nuestro entorno, parece que la tendencia de su uso en otros países también ha sido al alza. No obstante, pensamos que quizás esta tendencia pueda ir revirtiéndose tras el conocimiento y difusión de ciertos efectos adversos a largo plazo asociados a su consumo crónico, como son posibles fracturas óseas, déficit de vitamina B12, hipomagnesemia, o posibilidad de infección por *Clostridium difficile*.

Puede concluirse que se han publicado cifras de prevalencia de polifarmacia muy dispares, diferencias no sólo atribuibles a los particulares hábitos de prescripción en los distintos entornos geográficos, algo que ya ha sido demostrado por Franchi<sup>333</sup>. Además, pueden contribuir a ello factores como la variabilidad en la formación de los prescriptores, los distintos grados de comorbilidad, la mayor o menor prevalencia de determinadas patologías, y aspectos socioeconómicos como los costes y sistemas de adquisición, las políticas locales de acceso y la estructura de financiación de la medicación. De cualquier modo, lo que también parece claro es que la polimedicación ha sufrido un incremento sustancial en los últimos años<sup>7</sup>. Pensamos que nuestras cifras, por encima de la media de trabajos previos al mismo nivel ambulatorio, tienen mucho que ver con el paso del tiempo (nuestros datos son de 2015-16) y con este incremento progresivo del consumo de fármacos y polifarmacia. Son varios los trabajos que lo demuestran, como Payne en Escocia<sup>326</sup>, las Encuestas Nacionales de Salud en España<sup>323</sup>, Franchi en Italia<sup>333</sup>, Hovstadius en Suecia<sup>334</sup> y Moriarty en Irlanda<sup>335</sup>. En este último estudio se ha realizado un análisis de las bases de datos de farmacia a lo largo de 15 años (1997-2012), confirmándose un importante incremento de la polifarmacia, cuya prevalencia ha pasado del 17% al 64%, y la excesiva polifarmacia del 1,5 al 21,9% (ambas estimaciones finales con cifras muy similares a las nuestras). Para justificar este incremento del consumo de medicamentos se apuntan numerosas teorías. La mayor esperanza de vida, el envejecimiento poblacional y los comportamientos sociales (demanda de recetas en las consultas) contribuyen a esta expansión del consumo de medicamentos, pero también la incorporación a la práctica clínica durante los últimos años de estrategias terapéuticas intensificadas, con objetivos terapéuticos más exigentes y ampliación de los criterios para iniciar tratamiento farmacológico; sin olvidar la consideración como enfermedad de situaciones que hace pocos años no lo

eran (*disease mongering*). Todas estas redefiniciones de los límites de determinadas enfermedades y el marketing de los nuevos medicamentos también han podido promover la polifarmacia.

### V.1.3.- Factores asociados a la polifarmacia

En el análisis bivalente de los datos se encontró asociación entre la polifarmacia y una gran cantidad de variables: edad, situación funcional, depresión, comorbilidad, ciertas patologías, y determinados grupos de fármacos, entre otras. Esto coincide en gran parte con lo comunicado en la literatura científica que, a todo lo previo, puede sumar otros factores como una mala percepción de salud autopercebida, la frecuentación y el estar institucionalizado<sup>336</sup>.

Sin embargo, en el análisis multivariante, una vez controlados los posibles factores de confusión y eliminadas las colinealidades, se asociaron como factores de riesgo de polifarmacia el sexo femenino, la comorbilidad, y los diagnósticos de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, patología respiratoria, ósteoarticular y tener al menos un trastorno psicopatológico (fundamentalmente ansiedad o depresión). Por otro lado, el riesgo de polimedicación disminuye en nuestra muestra un 15% por cada punto que se avanza en la escala de Lawton y Brody (menor polifarmacia cuanto mayor independencia tienen para las actividades instrumentales).

**Comorbilidad:** el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) incrementa el riesgo de consumo de fármacos un 66% por cada punto de incremento de comorbilidad en dicha escala (OR = 1,66; IC 95%: 1,32-2,09).

Son muchos los estudios que encuentran relación entre consumir un mayor número de fármacos y una comorbilidad elevada, si bien ésta ha podido venir expresada de diversas maneras (número de patologías crónicas<sup>7,53,58,72,337</sup>, al menos 3 diagnósticos durante el ingreso<sup>55</sup>, ICC<sup>18,321</sup>, etc). De los estudios realizados en Atención Primaria comparables con el presente trabajo, únicamente en diez (de veinte) se estudiaron los factores asociados a polifarmacia, y en ocho de ellos se confirma la

comorbilidad como factor de riesgo (Kuzuya<sup>18</sup>, Chan<sup>53</sup>, Slabaugh<sup>58</sup>, Frutos<sup>72</sup>, Blanco-Reina<sup>321</sup>, Payne<sup>326</sup>, Turner<sup>327</sup> y Aubert<sup>338</sup>).

Parece lógico pensar que los pacientes con mayor número de enfermedades, deban ser tratados con mayor número de fármacos. De hecho, la HTA o la diabetes pueden constituir claros ejemplos de situaciones en las que el uso de diversos fármacos de forma simultánea está clínicamente indicado, pero que podría llevar a la paradoja de convertir el beneficio inicial de cada fármaco en un problema potencialmente dañino: la polifarmacia. Esto vuelve a plantear la reflexión sobre la conveniencia de considerar su definición únicamente como la toma de un número determinado de fármacos, o bien como algo inadecuado; y además, cuestionar la relatividad del punto de corte para considerar a un anciano como polimedicado. Cabe la posibilidad por tanto de que la polifarmacia no siempre deba ser considerada un tratamiento inapropiado, a pesar de que exista, lógicamente, un mayor riesgo de problemas relacionados con la medicación.

**Sexo Femenino:** Ser mujer en nuestra población se asoció a tener el doble de riesgo de polifarmacia (OR = 2,0; IC 95% (1,23-3,23). Esta relación entre polifarmacia y sexo femenino ha sido previamente descrita en la literatura<sup>12,32,35</sup>, destacando en trabajos tanto de nuestro país y a nivel ambulatorio (Frutos en Castilla-León)<sup>72</sup>, como en poblaciones escandinavas<sup>6,28</sup>. Es prácticamente anecdótica la comunicación de que el sexo masculino predispone a presentar polimedicación (Slabaugh en Italia)<sup>58</sup>.

Distintos estudios internacionales confirman que la mujer consume más fármacos que el hombre, si bien se describe el hecho de que esto ocurre en caso de comorbilidad baja, mientras que en niveles elevados de comorbilidad, el riesgo de polifarmacia para varones y mujeres se iguala<sup>339</sup>. Igual ocurre en las edades avanzadas, algo que probablemente esté correlacionado. En relación con todo esto también se ha descrito que la mujer practica la automedicación con más frecuencia que el varón, quizás por una actitud distinta ante la toma de medicamentos y porque sus expectativas ante la terapia farmacológica son más positivas. Esto está relacionado con la llamada paradoja de género, que describe una discrepancia entre la morbilidad y mortalidad en las mujeres (aunque la mujer se siente peor, se hace más chequeos

preventivos, frecuenta más al médico, y usa más medicación, ... aún así sigue viviendo durante más tiempo que el hombre)<sup>340</sup>.

**Condiciones clínicas:** en nuestra muestra la **hipertensión arterial** (OR = 3,9), la **diabetes** (OR = 1,93) y la **dislipemia** (OR = 2,37) se comportaron como factores de riesgo de polifarmacia. Esto puede ser lógico si tenemos en cuenta cierto “efecto llamada” de los medicamentos cardiovasculares, prescripciones en cascada y el hecho de plantear estrategias terapéuticas combinadas, que incluso incorporan más medicamentos, algunos para controlar factores de riesgo cardiovascular y otros que se usan preventivamente. Podría argumentarse que existiera cierta correlación con el índice de comorbilidad, pero se demuestra mediante el modelo multivariante que, controlando por comorbilidad, estas patologías (sobre las demás) incrementan el riesgo de polifarmacia. De los trabajos publicados, son muy pocos (cinco) los que exploran distintos diagnósticos como posibles predictores de polifarmacia. La dislipemia no ha sido incluida en ninguno, pero sí la HTA y la DM (diabetes mellitus). Para la DM coinciden con nuestros hallazgos los resultados de Díez-Manglano realizado en pacientes pluripatológicos en Aragón<sup>322</sup> y los de Kuzuya<sup>18</sup> en población frágil japonesa, mientras que el más reciente estudio de Aubert, realizado en Suiza, confirma tanto la DM como la HTA como predictores de polifarmacia<sup>338</sup>. En otros casos, se ha tratado la patología cardiovascular de una forma más genérica<sup>326</sup>.

En nuestro estudio también se ha comportado como predictora de polifarmacia padecer cualquier **patología respiratoria crónica** (OR = 2,4), dato que únicamente ha sido explorado y confirmado por Díez-Manglano<sup>322</sup>. Podemos hipotetizar que una posible explicación se deba a que la principal enfermedad respiratoria crónica, la EPOC, suele tratarse con al menos dos o tres medicamentos (beta-agonistas de acción corta más beta-agonistas de acción larga o anticolinérgicos), a los que pueden ir sumándose corticoides inhalados, mucolíticos, roflumilast,... etc, conformando las denominadas triples y cuádruples terapias.

De forma novedosa en el presente trabajo incorporamos otros dos diagnósticos como predictores de polifarmacia: la presencia de **patología osteoarticular** (OR = 1,7) y padecer algún **trastorno psicopatológico** (OR = 2,1). No hay trabajos que los

incluyeran previamente, si bien el *SHELTER Study*<sup>329</sup> consideró los procesos de dolor y depresión, que podrían tener cierto paralelismo con los citados y valorados en el presente estudio. La explicación también podría estar relacionada con la posibilidad de politerapia y asociaciones farmacológicas en estas enfermedades.

Edad: la edad no se confirmó en nuestra muestra como factor de riesgo de polifarmacia. Diversos trabajos<sup>35,40,58,63-65,338</sup> han encontrado relación entre una mayor edad y la polimedicación; otros, al contrario, mantienen que la edad >85 años puede ser un factor protector<sup>18,53</sup>. Quizás estos últimos puedan explicarse por el elevado porcentaje de ancianos dependientes que incluían, situación que probablemente favorezca la reducción de fármacos indicados con finalidad preventiva. Este dato puede verse corroborado por el *SHELTER Study*, el multicéntrico europeo realizado en residencias, que determinó la edad, el deterioro cognitivo y la dependencia como protectores de polifarmacia<sup>329</sup>. Particularmente el deterioro cognitivo, la demencia y el delirio se han asociado con menor polifarmacia en varios estudios<sup>18,322,329</sup>, hecho también confirmado por nuestro grupo en el trabajo de Lanzarote<sup>321</sup>. Sin embargo, en el presente trabajo no podemos confirmarlo, probablemente por las características basales de nuestra muestra, que cuenta con una baja tasa de pacientes con SPMSQ con más de 5 errores (1,9% frente al 14,5% en Lanzarote).

En cuanto a la dependencia, los datos publicados son algo dispares. Tratada como deterioro funcional genérico o como afectación de las ABVD, suele comportarse como factor de riesgo de polifarmacia<sup>8,53,321</sup>, sin embargo el *SHELTER* detecta la dependencia como protector<sup>329</sup>. En nuestra muestra las ABVD están muy conservadas de forma global, motivo por el que no se incorporó en el análisis multivariante. Sin embargo, valorando el **Lawton y Brody** hemos encontrado que por cada punto que se avanza en dicha escala (cuanta mayor independencia tienen para las AIVD), el riesgo de polimedicación disminuye un 15% (OR = 0,85). Dicho de otra forma, la pérdida funcional en actividades instrumentales se asociaría con mayor polifarmacia.

Medicación: Determinados grupos terapéuticos se han asociado de forma significativa a la polimedicación, como el C (activo sobre sistema cardiovascular) y el N (sistema nervioso)<sup>321</sup>. Sin embargo, en nuestro modelo multivariante no exploramos

dicha posibilidad porque nos pareció más lógico incorporar patologías que grupos terapéuticos.

### GRAN POLIFARMACIA

En el modelo multivariante para gran polifarmacia, se mantenían como predictoras el ser mujer, la comorbilidad, la hipertensión arterial, dislipemia y patología respiratoria. Igualmente, la conservación de las AIVD protegen en cierto modo de polimedicación. Con respecto a la edad, aunque no tenemos muchos pacientes añosos, podemos pensar en cierta tendencia a que cuando se trata del uso de  $\geq 10$  fármacos la edad podría empezar a comportarse como cierto factor de protección ante la excesiva polifarmacia (OR = 0,9), si bien no podemos confirmarlo en nuestro estudio ( $p = 0,49$ ). Pensamos que probablemente, ante pacientes muy mayores, las prescripciones de determinados medicamentos se cuestionen en base a conceptos como el “tiempo hasta beneficio”, teniendo en cuenta la esperanza de vida de estas personas y la pertinencia o no de determinadas terapias preventivas.

En la literatura hay otros factores bien establecidos a lo largo de diferentes estudios, y otros que apenas han sido investigados. Según los resume Hovstadius<sup>336</sup>:

- a) Factores relacionados con el sistema sanitario: aumento en la esperanza de vida, desarrollo de nuevas tecnologías e incremento del uso de estrategias preventivas.
- b) Factores dependientes de los pacientes: edad, género, etnia, estatus socio-económico, condiciones clínicas, terapia médica, comportamiento ante la medicación (conocimiento, automedicación,...).
- c) Factores relacionados con los médicos: premisas (formación, competencias...), guías médicas, hábitos de prescripción, comportamiento (comunicación primaria-especializada)
- d) Interacción entre el paciente y el médico (empatía, expectativas, existencia de varios prescriptores).

#### **V.1.4.- Consecuencias de la polifarmacia e Intervenciones para mejorarla**

No es objetivo del presente estudio analizar las consecuencias de la polimedicación, por otro lado ampliamente comunicadas a lo largo de la literatura. Es bien conocido que se incrementan los efectos adversos, las interacciones, hospitalizaciones, las prescripciones potencialmente inapropiadas, los errores de medicación, una peor adherencia, peores resultados en salud y riesgo de caídas.

En relación con las caídas, existen pruebas de su asociación con la polifarmacia<sup>341</sup>, pero sobre todo con aquellos regímenes que incluyen al menos un fármaco de los que tienen establecido el incremento de dicho riesgo (como psicotropos, antiarrítmicos o antiparkinsonianos), más que la polifarmacia per sé<sup>342</sup>. También se ha demostrado la asociación entre el número de fármacos y las caídas (ajustado por edad, sexo y comorbilidades), estableciendo que el valor cut-off de 5 o más medicamentos se asocia a un riesgo significativo<sup>317</sup>. Otra consecuencia probable de la polimedicación es el mayor riesgo de ingresos y reingresos en unidades hospitalarias, sobre todo cuando el régimen contiene más de siete medicamentos y existe deterioro funcional<sup>343</sup>.

En la revisión de Shah y Hajjar, a todo lo previo suman evidencias de otras posibles consecuencias de la polifarmacia, como son un deterioro del estado funcional (ABVD) y determinados síndromes geriátricos<sup>318</sup>. En nuestra muestra no se detectaron estas diferencias, quizás por la limitada casuística de pacientes con importante deterioro funcional para las ABVD. No obstante, sí hemos encontrado asociación entre polifarmacia y menor independencia para las IADL, hallazgo que debe ser interpretado con cautela debido al diseño transversal del estudio, lo que limita la direccionalidad de la causa y el efecto.

Por último, otra clara consecuencia de la polifarmacia es el incremento del coste sanitario. Podemos decir que España es un país importante consumidor de medicamentos, y que la polifarmacia contribuye a ello. El gasto farmacéutico ambulatorio público per cápita español superó la media de la OCDE en los años 90. Desde entonces ha crecido más que el promedio europeo y ya en 2007 se situaba un 40% por encima del mismo<sup>331</sup>.

Es un hecho evidente, por tanto, que la polifarmacia se asocia a muchos riesgos y eventos negativos, por lo que se ha convertido en un problema a combatir por parte de los profesionales y del sistema sanitario, desde donde se están implementando intervenciones de diversa índole para minimizar la polimedicación. Sin ir más lejos, en nuestro país, *La Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad del Sistema Nacional de Salud*, que recoge entre sus objetivos garantizar la revisión de la medicación para prevenir problemas relacionados con los medicamentos<sup>344</sup> y, en Andalucía, el *Plan Andaluz de Atención Integrada a Pacientes con Enfermedades Crónicas*, que busca implementar herramientas de ayuda, integradas en los módulos de prescripción de las historias de salud, para una revisión sistemática y periódica de la medicación<sup>345</sup>.

Pero *¿es siempre negativa la polifarmacia?*. Hay pacientes que toleran bien varias medicaciones, y que además experimentan beneficios en términos de supervivencia y esperanza de vida. Por lo que no podemos pasar a denostar completamente el término. La valoración de un régimen con más de cinco fármacos debe matizarse bien e interpretarse cuidadosamente en función de la verdadera necesidad y de la calidad de la prescripción. De hecho, en un relevante estudio que ha buscado la asociación entre ingresos hospitalarios y polifarmacia, se ha llegado a la conclusión de que el efecto negativo del número de fármacos se ve reducido en pacientes con múltiples procesos, por lo que los autores concluyen que la polifarmacia no debe asumirse siempre como perjudicial y que su efecto debe verse equilibrado y filtrado por la valoración clínica de las condiciones y patologías que el paciente acumula y para las cuales son prescritos esos medicamentos<sup>346</sup>. A propósito de esto se retoma la reflexión de los cut-offs para la definición de polifarmacia, algo que debería considerar el contexto clínico, la edad, morbilidad y otras características de los pacientes para poder ser interpretado de una forma más cuidadosa y acertada<sup>347</sup>. Además, debe tenerse en cuenta, no sólo el número de medicamentos, sino también otras consideraciones cualitativas entre las que destacan la especial atención a determinados fármacos de riesgo (anticolinérgicos por ejemplo) y la exposición total (dosis y duración de los tratamientos). Todo ello hay que evaluarlo junto con la estimación de los riesgos individuales de cada paciente para el desarrollo de resultados adversos, el pronóstico vital y su estado funcional.

TENSION ENTRE LAS GPC Y LA POLIFARMACIA. Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son enfermedad-específicas, recogen las mejores evidencias y proporcionan a los clínicos las recomendaciones terapéuticas que maximizan los beneficios para ese determinado proceso. Y tienen la ventaja añadida de que estandarizan las terapias. El escenario perfecto es el de pacientes que sólo padezcan esa enfermedad. Pero en la práctica clínica, y especialmente en Geriatría, nos encontramos muchos pacientes con varias comorbilidades. Por ejemplo, una mujer de 70 años, hipertensa, diabética, con cardiopatía isquémica, depresión, y osteoporosis: adheriéndonos a las GPC podría requerir un total de 9 medicamentos (aspirina, IECA, betabloqueante, bifosfonato, calcio, vitamina D, ISRS, estatina, metformina); además de los que la paciente pudiese incorporar por automedicación, o duplicidades, etc. Teniendo en cuenta esta perspectiva particular, pero frecuente, la cuestión es: *¿lo que es bueno para tratar la enfermedad es siempre bueno para el paciente individual?*. Es evidente que a veces no, de ahí la tensión que puede originarse entre los tratamientos estandarizados de las enfermedades y el cuidado individualizado de los pacientes pluripatológicos, en los que debe valorarse muy bien el impacto de añadir un nuevo medicamento<sup>348</sup>. Debe recordarse además que la fuente de las GPC son los ensayos clínicos, y en éstos los pacientes con elevada comorbilidad (y edad) suelen estar excluidos. No se ha generado tanto conocimiento sobre terapias combinadas, interacciones, ni sobre la alteración del balance beneficio/riesgo en caso de coexistir varias enfermedades y medicamentos. Por lo tanto, deben encontrarse las vías para conseguir disminuir la polifarmacia sin colisionar con las GPC, cada día más numerosas<sup>349</sup>.

INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA POLIFARMACIA<sup>350</sup>. Existen muchas propuestas destinadas a ayudar en el manejo de la terapia farmacológica: revisión sistemática de los tratamientos, equipos multidisciplinares, sistemas informatizados de apoyo, etc. Algunas de las herramientas son fáciles de implementar y aplicables, como el POM (*Prescribing Optimization Method*) que basado en 6 preguntas sencillas dirigidas a los médicos generales ha demostrado mejorar la prescripción<sup>351</sup>.

En otros casos se han planteado herramientas más complejas, como la lista de ocho pasos para mejorar la medicación bajo el acrónimo de ACADEMIA: *Asses* (evaluar el uso actual de fármacos), *Comprehensive* (exhaustiva valoración geriátrica), *Adherence, Development* (desarrollo de un plan razonado de tratamiento según las prioridades de los pacientes), *Emergence* (de la lista de medicación mejorada), *Minimization* (de la lista de fármacos, discontinuación), *Interdisciplinarity* (rol de los farmacéuticos), *Alertness* (monitorización y reevaluación ante posibles rebotes y efectos adversos)<sup>352</sup>. Esta herramienta nos resulta compleja, quizás demasiado académica, y poco aplicable en la consulta diaria.

Las alertas informatizadas son otras intervenciones dirigidas a mejorar la polifarmacia. Entre ellas se encuentran las prescripciones electrónicas y los CDSS (*Computerized Decisions Support System*). En general, estos soportes técnicos han demostrado reducir y mejorar las prescripciones; sin embargo, hay una falta de aceptación (se estima que entre el 49-96% de estas alertas son anuladas o ignoradas), por lo que su impacto real es muy variable<sup>353</sup>.

Los algoritmos de discontinuación de medicamentos, como el *Good Palliative-Geriatric Practice*, han demostrado ser factibles y útiles en Atención Primaria. La eficacia se midió con la mejoría clínica, funcional, y cognitiva de los pacientes. Y rara vez requirió reiniciar el tratamiento retirado<sup>145</sup>.

Ciertamente en la práctica clínica es mucho más fácil añadir un fármaco nuevo al paciente que retirar alguno de los habituales. Y la evidencia disponible ha sido muy limitada a la hora de guiar la retirada de fármacos en pacientes ancianos con polifarmacia<sup>354</sup>. De hecho, los escasos estudios realizados hasta el momento aportan pocos y contradictorios datos sobre su efectividad. Se necesita por tanto profundizar en la investigación de las distintas intervenciones planteadas, en diferentes lugares y ámbitos sanitarios.

Existen otros dos recursos nemotécnicos de ayuda a los prescriptores para la reducción de polifarmacia: SAIL (*Simplify, Adverse effects, Indication, List*) y TIDE (*Time, Individualize, Drug interactions, Educate*). Estos recursos se resumen con mayor detalle en la siguiente tabla.

**Tabla LIV.** Técnicas de SAIL y TIDE para reducir la polifarmacia

Técnica	Descripción
<b>SAIL</b>	
Simplify	Simplificar los regímenes de medicamentos para reducir la carga de pastillas. Use los medicamentos que se pueden dosificar una vez o dos veces al día. Use los medicamentos que pueden tratar varias condiciones simultáneamente.
Adverse effects	Estar familiarizado con los efectos adversos de los medicamentos. Elija medicamentos que tienen grandes rangos terapéuticos cuando sea posible. Suspenda la medicación que está causando un efecto adverso cuando sea posible.
Indication	Asegúrese de que cada medicamento tiene una indicación y un objetivo terapéutico realista.
List	Anote el nombre y la dosis de cada medicamento en la tabla y coméntela con el paciente y / o cuidador.
<b>TIDE</b>	
Time	Deje tiempo suficiente para abordar y debatir cuestiones sobre la medicación durante cada visita.
Individualize	Aplicar los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos para individualizar los regímenes de medicación. Considere la posibilidad de ajustar la dosis para insuficiencia renal y / o hepática. Comience medicamentos en dosis más bajas de lo habitual y titular lentamente.
Drug interactions	Considere las posibles interacciones entre medicamentos y fármaco-enfermedad. Evitar interacciones potencialmente peligrosas, como las que pueden aumentar el riesgo de torsades de pointes.
Educate	Educar al paciente y al cuidador acerca de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Discuta los efectos esperados de la medicación, los potenciales efectos adversos y los parámetros a monitorizar.

Tomado y traducido de: Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:173-186.

En relación con todo lo previo, debe ponerse de manifiesto que la **deprescripción**, como la retirada meditada de medicación que complementa una prescripción prudente, está destinada a frenar la desviación injusta de recursos hacia prescripciones a veces no beneficiantes, cuando no maleficientes. Según algunos autores debe ser un proceso simétrico y estrechamente ligado a la prescripción que exige prudencia, deliberación y la asimilación de los cuatro principios éticos que deben guiar al médico. En ese sentido es imprescindible contar con las preferencias del

paciente y su contexto vital<sup>355</sup>. El cese de un tratamiento debe estar supervisado por un profesional médico, responsable del mismo, tras haber realizado una revisión del esquema terapéutico, la cual le ha llevado a decidir la modificación de una dosis, la sustitución o eliminación de algunos fármacos y la adición o no de otros.

El proceso razonable debe ser secuencial: primero *revisión* del listado completo de medicamentos que el paciente recibe; luego *análisis* (valorando adecuación, adherencia, acontecimientos adversos, interacciones, esperanza de vida y comorbilidades del paciente, algo que tiene relación con el posible paso de un escenario preventivo o modificador de la enfermedad a otro paliativo o sintomático; posteriormente *acuerdo* (teniendo en cuenta preferencias, expectativas y una completa información al paciente, así como definiendo objetivos claros de la terapia) y, finalmente, *actuación y seguimiento*. Es importante priorizar y valorar el mejor orden y ritmo de retirada, teniendo en cuenta por ejemplo los problemas de retirada brusca para muchos medicamentos (ansiolíticos o antidepresivos por ejemplo). En el mencionado seguimiento habrá que valorar la adherencia a la deprescripción así como la posibilidad de reaparición de síntomas o agravamiento de la enfermedad (no olvidar que no se trata de un proceso "irreversible"). Son pacientes susceptibles de esta práctica los ancianos polimedicados, pero no únicamente, ya que personas con corta esperanza de vida o con importante deterioro se beneficiarían de una terapia más racional. Del mismo modo, habría que plantearlo en pacientes que están siendo tratados por diversos profesionales o entre distintos niveles asistenciales (conciliación de la medicación), así como en aquellos que presenten duplicidades, interacciones relevantes o que reciben medicación innecesaria o incluso inapropiada. Pero el proceso no está exento de ciertas dificultades, entre las que destacan la contumacia terapéutica, la receta electrónica y temores del paciente.

Sin embargo, los procesos de deprescripción están en pleno desarrollo, aunque sin resultados aún que puedan trasladarse de forma eficiente a la práctica clínica, pero con una intensa actividad investigadora al respecto, destacando especialmente aquellos enfoques basados en la evidencia<sup>356</sup>. Disponemos incluso de un reciente

metaanálisis sobre la factibilidad y efecto de la deprescripción en la mortalidad y salud de los mayores. Este estudio analizó 132 artículos que incluían pacientes sobre los que al menos se deprescribía un medicamento (en total 34000 pacientes con una media de edad de 73,8 años) y se llegó a la conclusión de que en los estudios no randomizados se demostraba que deprescribiendo en casos de polifarmacia se disminuía la mortalidad (OR = 0,32) de forma estadísticamente significativa (IC 95%: 0,17 – 0,60). Este hecho, sin embargo, no alcanzó significación estadística en los estudios randomizados (OR = 0,82; IC 95%: 0,61 – 1,1), salvo en análisis de subgrupo cuando se pudieron aplicar intervenciones de deprescripción paciente-específicas. En ningún caso se mejoró la mortalidad con programas de educación generales<sup>357</sup>.

Aunque, como hemos mencionado, no hay aún guías completas sobre cómo realizar una correcta deprescripción en la práctica clínica, estudios previos sí han identificado determinadas clases de fármacos que tendrían una alta prioridad a la hora de confeccionar estas guías basadas en la evidencia. Entre ellos destacan las estatinas, los inhibidores de la colinesterasa y los bifosfonatos<sup>358</sup>.

Finalmente, los beneficios de una deprescripción razonada y prudente van más allá de los puramente clínicos, tal y como lo demuestra un estudio farmacoeconómico realizado en España. Para ello se planteó un ensayo clínico por clusters a nivel de farmacias comunitarias, donde el grupo de intervención recibió una revisión de la medicación con seguimiento posterior. Se incluyeron n=1403 mayores polimedicados. Los beneficios en términos de salud fueron traducidos a un valor monetario a través de los años de vida ajustados por calidad, demostrándose finalmente que la intervención no sólo proporcionó ganancias de salud, sino también ahorro económico al sistema sanitario (al menos 273 euros/paciente/año)<sup>359</sup>.

## V.2.- SOBRE LAS PRESCRIPCIONES POTENCIALMENTE INAPROPIADAS

### V.2.1. MPI Según los Criterios STOPP v1 (2008)

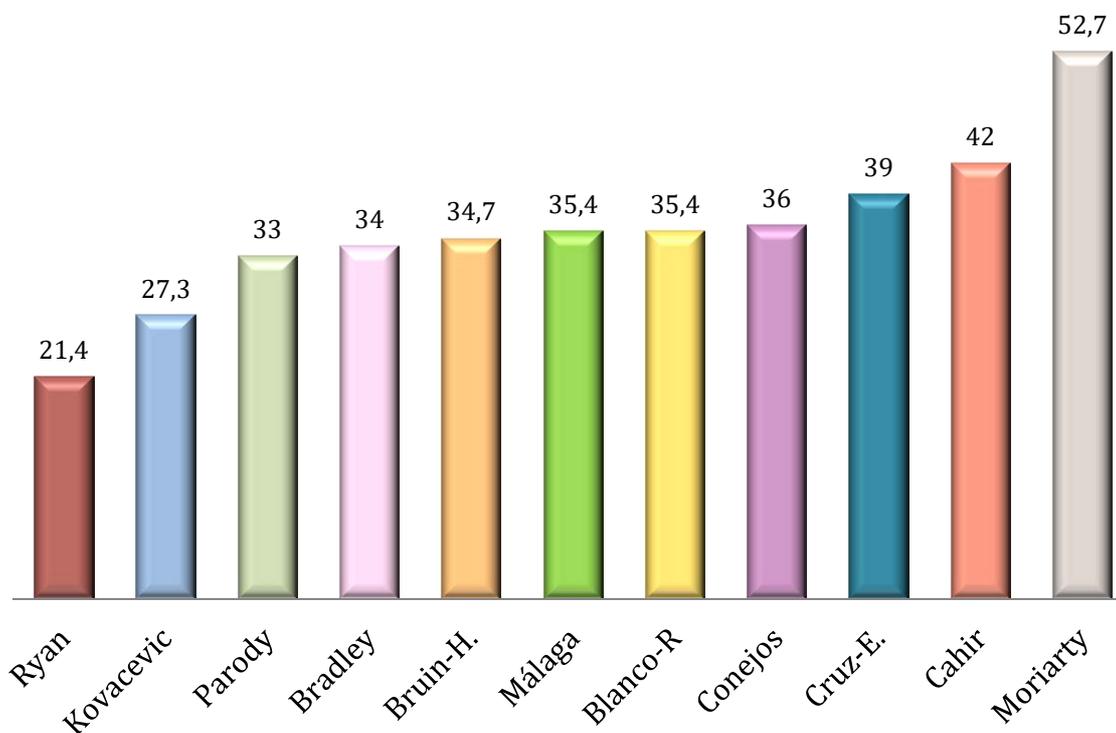
Con la aplicación de los STOPP v1 a las 3626 prescripciones de nuestra muestra, la prevalencia de MPI es del 35,4% (IC 95%: 31,59-39,35). Si nos comparamos con los resultados de trabajos realizados a nivel de Atención Primaria y en entorno europeo, nos encontramos en una posición intermedia. Uno de los primeros estudios fue el irlandés de Ryan, que determinó una tasa de MPI del 21.4%<sup>108</sup>, la más baja de las revisadas. Esto probablemente obedezca al tiempo transcurrido desde el mismo, pues con los años las prevalencias se han ido incrementando en todos los países, incluida Irlanda. De hecho, existen dos amplios trabajos en este país, cuya fuente de información fueron bases de datos poblacionales, y que llegaron a prevalencias del 36% y 34% (Cahir y Bradley, respectivamente)<sup>247,248</sup>. En un trabajo algo posterior de Cahir, la tasa ya alcanzaba el 42%<sup>360</sup>. Es conveniente señalar que en estos estudios sobre bases informatizadas no pueden aplicarse todos los ítems de la herramienta, excluyéndose aquellos que requieren información acerca de la comorbilidad de los pacientes, motivo por el cual en muchas ocasiones pueden estar infraestimando el porcentaje real de prescripciones inadecuadas. Es el caso del estudio serbio de Kovâcevic<sup>361</sup>, realizado por farmacéuticos comunitarios aplicando los STOPP v1 de forma incompleta por falta de información clínica, y que detectó una tasa del 27%.

Nuestra prevalencia es muy similar a la encontrada en Amsterdam por Bruin-Huisman<sup>362</sup>, y a otras series de nuestro país, como la realizada previamente en Lanzarote por nuestro grupo<sup>363</sup>, o en Madrid por Conejos<sup>19</sup> y Parody<sup>364</sup>, todas ellas en torno al 35%. Algo por encima se encuentran los resultados de un estudio sobre base de datos en Lleida (Cruz-Esteve)<sup>365</sup> o el serbio de Projovic<sup>366</sup>. En este mismo contexto ambulatorio la prevalencia más elevada (52%) ha sido la detectada por Moriarty, también en Irlanda pero más recientemente, a través de la cohorte comunitaria TILDA<sup>367</sup> (Fig. 12).

Parece que el incremento de las tasas de MPI, más que con la calidad de las prescripciones, tiene que ver con el aumento paralelo y muy relevante de polifarmacia.

Y que cuando se ajusta por polifarmacia, el aumento de medicación inapropiada se mantiene estable o tiende a disminuir<sup>335</sup>.

**Figura 12.** Prevalencia de MPI en AP según criterios STOPP v1 (% sujetos con  $\geq 1$  criterio). Comparativa entre estudios realizados en ancianos ambulatorios a nivel europeo



Debe tenerse en cuenta que la frecuencia de MPI se incrementa notablemente en otros escenarios clínicos, como es el de los pacientes ingresados. Así, en un estudio multicéntrico europeo en servicios Geriátricos estas tasas resultaron ser superiores al 50%<sup>368</sup>. Otros trabajos más recientes lo confirman incluso con prevalencias superiores, como el de Frankenthal en Israel (67%)<sup>369</sup> o el de Lozano-Montoya en Madrid (49%)<sup>370</sup>, ambos también en servicios Geriátricos. De forma similar se ha detectado también una elevada prevalencia en servicios de Medicina Interna, como demuestra el multicéntrico español PIPOPS (61%)<sup>371</sup>. Por otro lado, en pacientes institucionalizados es un hecho conocido que la PPI se produce con mayor frecuencia (70%)<sup>372</sup>. O incluso en mayores ambulatorios, pero o bien con un perfil más frágil o dependiente, caso de la cohorte BELFRAIL (41%)<sup>373</sup> y de pacientes con medicación antidemencia (64,4%)<sup>374</sup>; o bien con la presencia de un determinado riesgo para MPI como es el estudio español de Nicieza-G<sup>a</sup> que sólo incluye grandes polimedcados (73,9% de MPI ente ellos)<sup>375</sup>.

UTILIZACION DE LA HERRAMIENTA: De los 65 criterios STOPP, hemos utilizado 37 (57%) para identificar todas las prescripciones potencialmente inapropiadas de nuestra muestra, porcentaje que está por encima del 43,1% de Ryan<sup>108</sup>. En nuestro trabajo previo se llegaron a utilizar 25 ítems<sup>363</sup>; esta diferencia podría justificarse por el mayor número de prescripciones analizadas en el estudio actual (3626 frente a 1844), lo que permite poder valorar más variedad en las prescripciones. En la mayor parte de estudios<sup>361,364</sup> se han empleado menor número de ítems, sobre todo en aquellos que directamente utilizaron sólo un subconjunto de los STOPP v1<sup>335,367,374</sup>. Los ítems que no nos han puntuado PPI no lo han hecho porque faltasen datos para su aplicación, sino porque directamente no había casos de ese tipo de prescripciones inapropiadas entre todos los tratamientos evaluados. Por ejemplo, no hubo ningún caso de digoxina a dosis >125 mg si daño renal, ni uso de diuréticos de asa para edemas maleolares aislados (sin signos de insuficiencia cardíaca), ni uso de metoclopramida en pacientes con Parkinsonismo, o de dipiridamol en monoterapia para prevención cardiovascular secundaria, entre otros.

FARMACOS IMPLICADOS EN LAS PIP: con los STOPP v1 detectamos 333 PIP, destacando en primer lugar la utilización de benzodiazepinas (BZD) de vida media larga o con metabolitos activos (diazepam) y el uso asimismo de BZD en los propensos a caídas, seguida de aspirina no indicada, y de duplicidades. Cabe destacar también el uso de calcioantagonistas si estreñimiento crónico y el de opiáceos más allá de dos semanas en el mismo tipo de pacientes y sin pautar laxantes. Curiosamente las duplicidades más frecuentes fueron las de BZD (66% de las duplicidades).

En los estudios realizados en nuestro país a nivel ambulatorio, el patrón de medicación inapropiada se repite: en primer lugar las BZD, y tras éstas, aspirina sin indicación<sup>19,363-5,375-6</sup>. Pero también ocurre lo mismo en estudios realizados sobre pacientes ingresados, situándose las BZD como la MPI más frecuente<sup>370-1</sup>. Tenemos por tanto que prestar especial atención desde el punto de vista formativo a estas indicaciones, si bien pensamos que en la actualidad está bien difundido y comprendido que su uso se asocia a eventos negativos en el anciano. El seguir prescribiéndolas podría deberse quizás, más que a una falta de conocimiento por parte del clínico, a una demanda del paciente justificada por la dependencia que originan estos fármacos.

Sería más fácil no iniciar nunca este tratamiento en el anciano porque, una vez creada la dependencia, el paciente se resistirá al cambio.

Revisando nuevamente los estudios europeos más comparables con el nuestro, los realizados en Serbia coinciden con nuestro mismo perfil, con BZD y duplicidades como más frecuentes<sup>361,366</sup>. En relación con los trabajos irlandeses referidos previamente, el perfil de fármacos implicados en las MPI sí cambia un poco y son los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para la enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas la PPI más frecuente. De acuerdo con esto, nos puede resultar algo contradictorio que siendo omeprazol el fármaco más consumido por los pacientes de nuestra muestra, no haya sido también responsable de las MPI más frecuentes. Pensamos que el criterio C.4 de los STOPP v1 no recoge explícitamente como inadecuado el uso de omeprazol a dosis de 20 mg/día como profilaxis de la hemorragia digestiva alta en pacientes ancianos antiagregados (otra discusión bien distinta es la necesidad de un IBP en todos los casos de antiagregación, independientemente del principio activo y de la dosis), y así lo hemos aplicado. También son frecuentes en estos estudios irlandeses, pero en segundo término, los usos inapropiados de AINEs y BZD<sup>108,360,367</sup>.

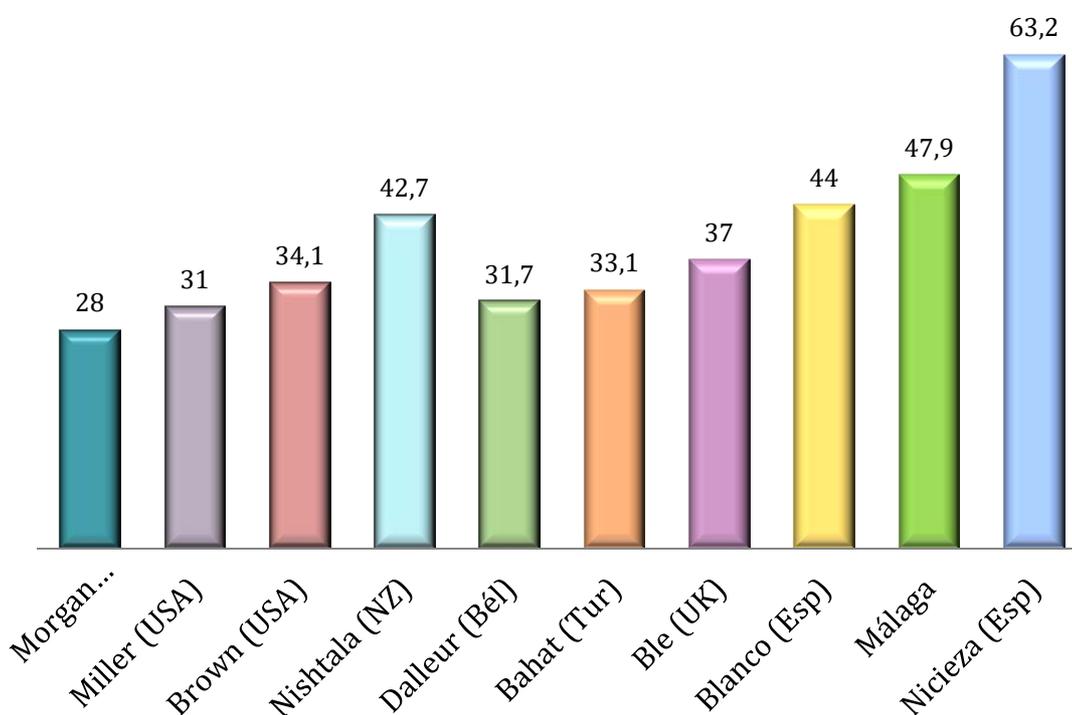
En escenarios diferentes al ambulatorio, como es la hospitalización, IBP y BZD siguen apareciendo a nivel europeo como las PPI mayoritariamente detectadas con los STOPP. Así lo confirmó el estudio multicéntrico de Gallagher, que incluyó datos de hospitales de seis países<sup>368</sup>.

Pensamos que el patrón de MPI puede diferir discretamente entre los distintos países (posiblemente influido por perfiles de consumo diferentes), pero lo que parece claro es que está sufriendo una evolución a lo largo de los años. Según un estudio de seguimiento de 15 años sobre bases de miles de datos de prescripción en Irlanda, Moriarty y cols. han detectado una disminución clara de la prescripción inapropiada de digoxina, de dosis elevadas de aspirina o de teofilina en monoterapia (algo que se confirma de forma clara en nuestra muestra). Mientras que se incrementan las PPI de BZD, IBP, AINEs a largo plazo y las duplicidades<sup>335</sup>.

### V.2.2. MPI según Criterios de Beers 2012

De forma coherente con los hallazgos del estudio de Lanzarote, los Beers 2012 se mostraron más sensibles que los STOPP en su versión original detectando PIM (47,9% frente al 35,4%) (IC 95%: 43,89-52), cifra que llegó hasta un total de 509 en nuestra muestra. Hay pocos estudios europeos con resultados derivados del empleo de esta herramienta a nivel ambulatorio, salvo el BELFRAIL de Dalleur<sup>373</sup> en población >80 años, el estudio turco de Bahat<sup>377</sup> a nivel de consultas geriátricas, el de Ble y cols.<sup>378</sup> sobre bases de datos en Gran Bretaña y los españoles realizados en Lanzarote<sup>363</sup> y Asturias<sup>375</sup>. Debemos recordar que este último estudio sólo incluyó ancianos con gran polifarmacia, hecho que podría justificar que se corresponda con la tasa más elevada de MPI (63,2%). El resto de estudios que se muestran en el lado izquierdo de la siguiente tabla se corresponden con datos también ambulatorios, pero en otros países no europeos como Canadá<sup>379</sup>, USA<sup>380-1</sup> y Nueva Zelanda<sup>382</sup>.

**Figura 13.** Prevalencia de MPI en AP según criterios Beers 2012 (% sujetos con ≥1 criterio). Comparativa



Las diferencias nuevamente pueden ser debidas a influencia geográfica sobre hábitos de prescripción, a las características de la muestra y a la infraestimación que en algunos casos existe por la limitación de disponibilidad de datos clínicos para la

completa aplicabilidad de la herramienta, algo que ocurre con los estudios sobre bases de datos como el británico de Blé, que sólo aplica un subset. Teniendo en cuenta todo ello, y el haber podido analizar las prescripciones con todos los ítems de la herramienta, podemos decir que estamos en cifras similares a las de nuestro medio.

De forma paralela a lo mencionado con los STOPP v1 también la prevalencia de Beers 2012 se incrementa en otros entornos sanitarios de mayor intensidad y complejidad terapéutica, como son las residencias o las unidades de cuidados intensivos. En estos casos se han detectado tasas del 82% y 98%, respectivamente<sup>383-4</sup>. Otro dato relevante relacionado con ello es la comprobación de que durante los ingresos hospitalarios la frecuencia de MPI se incrementa, tal y como se demuestra en un estudio italiano que detecta una prevalencia de MPI según los Beers 2012 del 24% al ingreso y del 49% al alta<sup>385</sup>. Resulta razonable que durante el ingreso sea necesario emplear determinados tratamientos para controlar síntomas y desequilibrios, pero una vez resuelto el problema agudo es muy importante intentar adecuar de forma óptima el esquema terapéutico del paciente, buscando la mejor conciliación posible entre los distintos niveles asistenciales.

UTILIZACION DE LA HERRAMIENTA: De los 53 ítems de los Beers 2012, 28 (52,8%) nos han servido para detectar todas las MPI de nuestra muestra. En el estudio de Lanzarote se emplearon 18 (34%). No están publicados otros datos de aplicabilidad de los Beers 2012, salvo el subset que usó Blé (34 ítems)<sup>378</sup>.

FARMACOS IMPLICADOS EN LAS PIP: Como era de esperar, fueron las BZD el grupo de prescripción inapropiada más frecuente, seguido de lejos del uso de doxazosina como tratamiento habitual de la HTA. De ese modo, el grupo de criterios del sistema nervioso central es responsable del 75% de las PPI en nuestra muestra. Los Beers 2012 hacen especial énfasis en este grupo de fármacos, tanto de forma independiente del diagnóstico (al incluir cualquier BZD de vida media corta e intermedia), así como por criterio relacionado con el diagnóstico (antecedente de caídas o fracturas). En todos los estudios nacionales e internacionales mencionados en la comparativa se coincide en este dato, salvo para el trabajo turco<sup>377</sup> en el que los medicamentos más implicados como MPI son antipsicóticos y antidepresivos, y el

estadounidense de Brown en el que son, por este orden, antidepresivos y antipsicóticos<sup>381</sup>.

### V.2.3. MPI según Criterios STOPP v2 (2015)

Al administrar la versión actualizada de los STOPP detectamos la mayor tasa de pacientes con al menos una PIM: 66,8% (IC 95%: 62,93-70,58), una proporción muy superior a la detectada con la herramienta en su versión original (35,4%). Sólo hay cuatro trabajos publicados con datos sobre la aplicación del update de los STOPP, pero ninguno realmente comparable con el presente estudio por no tratarse de pacientes ambulatorios a nivel de Atención Primaria y en Europa. Se trata de los siguientes:

- Bahat<sup>377</sup>, Turkía, en consultas externas geriátricas: la prevalencia es del 39,1%, pero debe señalarse que no incluyeron los criterios grupo A (relacionados con la indicación) por considerarlos más debatibles.
- Getachew<sup>386</sup>, Etiopía, hospital: 55,2%, aunque centrados únicamente en el grupo de antitrombóticos.
- Kimura<sup>387</sup>, Japón, hospital: 42%, habiendo excluido las duplicidades.
- Novaes<sup>388</sup>, Brasil, >60 años y ambulatorios: 46,2%.

Aunque la inclusión de 15 criterios (con nuevas categorías, nuevos fármacos, nuevos indicadores basados en la evidencia, los nuevos criterios implícitos y la modificación de antiguos criterios) sea lógico que incremente la sensibilidad para detectar MPI, las cifras obtenidas en nuestra muestra no dejan de ser llamativas y deben ser matizadas en función de distintas consideraciones. En primer lugar debe recordarse que hay prescripciones que multiplican por dos o por tres el número de PIM. Por ejemplo, si un paciente tiene prescrita una BZD, puntuaría el criterio D5 si lleva > 4 semanas (lo cumplían todos los pacientes a los que se imputó el criterio), pero también automáticamente el K1 por ser uno de los fármacos que incrementan el riesgo de caídas, y también el A2 por llevar una duración superior a la recomendada, e incluso el A3 si hay duplicidad de BZD (n=22 pacientes). Y algo similar ocurre con los IBP, que serían interpretados como MPI según el criterio F2 (dosis plena durante > 8 semanas), pero también pueden serlo por el A2 (mayor duración de la recomendada) y por el A1

(prescrito sin indicación). O los AINEs, que pueden contabilizar PPI por criterio H3 (uso crónico >3 meses) e igualmente por el A2. Es decir, existe cierto solapamiento de criterios dentro de la misma herramienta que puede hacer que se sobreestime la tasa de prescripciones inapropiadas. Otra consideración, incluso de mayor calado, es el plantear todo el bloque A de criterios relacionados con la indicación como un bloque más debatible o discutible (menos automático), fundamentalmente el criterio A1 *“medicamento prescrito sin una indicación basada en la evidencia”*. Apoyándose en este hecho, el estudio de Bahat no incluyó ninguno de estos criterios, como tampoco Kimura incluyó las duplicidades. Al revisar nuestra muestra y excluir igualmente estos criterios A (indicación-evidencia, duración y duplicidad), más implícitos o interpretativos, encontramos que la prevalencia de MPI desciende al 51,7%, cifra mucho más moderada y acorde con lo esperado. De hecho, el grupo de criterios A suponía el 45% del global, y un 15% de los pacientes tenía exclusivamente alguno de ellos pero ninguno de los del resto del listado por órganos y sistemas. Ejemplos en nuestra muestra de medicamentos cuya evidencia de uso es cuestionada son ginkgo biloba, flunarizina, pentoxifilina, citicolina, condroitín sulfato, biotina, complejos vitamínicos diversos, suplementos de omega 3, serenoa repens, betahistina, entre otros.

UTILIZACION DE LA HERRAMIENTA: De los 80 ítems que ahora contienen los STOPP v2, han puntuado 46 (57,5%) para detectar todas las MPI (N=1258) de nuestra muestra (tabla XXX). Debe señalarse que únicamente no pudimos aplicar 2 ítems por falta de dato actual de potasemia en las historias (criterios B11 y B12: IECA/ARA2 con hiperpotasemia, y antagonistas de la aldosterona y otros que incrementen el potasio sin monitorizar sus niveles). Los otros restantes 32 ítems sencillamente no han sido prescripciones inapropiadas que se dieran en nuestros pacientes, tanto de los criterios originales (verapamilo/dialtiazem en insuficiencia cardiaca II-IV NYHA, levodopa en temblor esencial o diuréticos de asa como tratamiento de primera línea en HTA), como de los nuevos (digoxina en insuficiencia cardiaca con función sistólica ventricular conservada, antihipertensivos de acción central, antipsicóticos en caso de parkinsonismo - demencia por cuerpos de Lewy, o tiazolindindionas en insuficiencia cardiaca). De los 15 criterios que se han incorporado en la reciente actualización,

algunos no han aumentado la detección de PPI (bloqueo cardiovascular por el limitado uso aún de nuevos ACO, uso de inhibidores de la PD-5 en pacientes cardiológicos, o betabloqueantes en casos de bradicardia), mientras que otros sí que han elevado significativamente el porcentaje de pacientes con alguna MPI, como son el menor nivel de exigencia para considerar inapropiado el uso de cualquier BZD, la inclusión de los hipnóticos-Z, los fármacos que empeoran el estreñimiento o el uso de diuréticos de asa en pacientes con incontinencia.

FARMACOS IMPLICADOS EN LAS PIP: de forma coherente con las otras determinaciones, el uso de BZD ha determinado el 61,7% de las PIM observadas (criterios D5 y K1: BZD durante >4 semanas y uso de BZD como fármacos que aumentan el riesgo de caídas). A diferencia de la versión original, ahora da igual que sean de vida media larga o con metabolitos de larga acción, cualquier BZD ya se considera inapropiada. Los siguientes criterios, aunque con mucha menor frecuencia, fueron el del uso de opioides pautados sin asociar laxantes (L2, 8%), el de medicamentos que suelen causar estreñimiento en pacientes con dicho antecedente (F3, 5,48%), AINES durante más de 3 meses para artrosis si no se ha probado paracetamol (H3, 2,74%) y la prescripción de hipnóticos-Z o no benzodiazepínicos por aumento del riesgo de caídas (K4, 2,6%). Los porcentajes previos están calculados excluyendo el grupo de criterios A. Si tenemos en consideración estos criterios encontramos una elevada proporción de pacientes con criterio A2 o de duración mayor de la recomendada (22%), que incluiría todos los tratamientos con benzodiazepinas y muchos de los de IBP, y un porcentaje también importante de criterios A1 o por falta de evidencia en la indicación (19,7%), que incluye por ejemplo algunos tratamientos con IBP, AAS, los complejos vitamínicos, vasodilatadores, etc,... antes referidos.

Merece detenerse en los criterios de inapropiada de nuestra muestra. De un lado las BZD, cuyo empleo en el anciano se asocia a caídas, fracturas, deterioro cognitivo y delirio, todos ellos eventos de gran repercusión clínica y sobre los que se debe reflexionar e intervenir; y de otro lado, las precauciones que deberían tomarse

con fármacos que favorecen el estreñimiento, un problema de salud de menor relevancia pronóstica.

De los 4 estudios que han empleado la v2 de los STOPP coinciden en las BZD e hipnóticos-Z como PPI más frecuentes el estudio japonés y el brasileño, pero no así el de Bahat, cuyos resultados arrojan un patrón bien distinto, destacando la prescripción de AAS a dosis > 150 mg, antipsicóticos y anticolinérgicos<sup>377</sup>.

Llama la atención que sólo hayamos detectado prescripciones inadecuadas con AINEs a largo plazo en el 2,7% del total de PPI, frente a estudios anteriores en los que se presentaban de forma más frecuente (estudios que fueron valorados con la v1 de la herramienta). Este cambio en el patrón probablemente esté relacionado con las notificaciones de seguridad cardiovascular emitidas por la AEMPS y la EMA en los últimos años. Se comprueba de nuevo que los hábitos de prescripción no sólo son diferentes según el entorno sanitario, sino que también evolucionan con el paso de los años (a excepción, parece, del uso extendido de hipnótico-sedantes). La receta XXI y los objetivos de Farmacia pueden tener también bastante relación con la escasa detección de MPI por digoxina, dosis elevadas de AAS y el uso de AINEs a largo plazo.

FACTORES ASOCIADOS A LA MPI (STOPP v2): Se asociaron como factores predictores para presentar al menos una medicación inapropiada el **número de fármacos** (OR 1,26), la presencia de alguna **psicopatología** (ansiedad o depresión) (OR 1,99) o el **insomnio** (OR 2,23), así como padecer patología **osteoarticular** (OR 1,78).

De los escasos estudios que han analizado los STOPP v2, el número de fármacos se comporta como factor de riesgo en común<sup>377,387,389</sup>. En el de Bahat<sup>377</sup> se suman además el número de enfermedades y una mayor dependencia para las ADL, y en el japonés de Kimura<sup>387</sup> el género femenino. Considerando la similitud que hay entre las versiones original y actualizada de los STOPP, pensamos que las revisiones sistemáticas publicadas con datos de la versión original pueden servirnos de comparación o de guía en esta discusión, y en todos los casos se confirma el nº de fármacos (o bien la polifarmacia) como denominador común de riesgo en casi todos los estudios y para

cualquier herramienta<sup>390</sup>. Otras revisiones sistemáticas, como la de Tommelein<sup>391</sup> y Santos<sup>392</sup>, lo corroboran. No parece extraño que cuantas más prescripciones se hagan, más posibilidades hay de que alguna sea inapropiada. No se confirma en nuestro caso que la edad y el sexo sean predictores, pero con estas dos variables no hay claro acuerdo en la literatura. De forma global, según estas revisiones sistemáticas, los factores que mayoritariamente se asocian a la MPI son:

- RS de Hill-Taylor<sup>390</sup>: nº de fármacos, comorbilidad, edad, sexo femenino
- RS de Tommelein<sup>391</sup>: polifarmacia, edad (no todos). Y en distinta proporción el sexo femenino, comorbilidad, peor estado funcional para las ADL, depresión, deterioro cognitivo y bajo nivel socioeconómico
- RS de Santos<sup>392</sup>: polifarmacia, género y edad.

Según nuestro modelo presentar algún trastorno psicopatológico y el insomnio se comportaron como fuertes predictores, algo que podría explicarse por el protagonismo que las BZD tienen, tanto en la herramienta como en nuestra muestra, ya que su consumo es elevado y en la versión actualizada, independientemente de la vida media, ya se consideran PPI. No hay referencias de ninguna publicación sobre la relación del insomnio, un problema muy prevalente y a veces mal orientado, y la MPI.

Aportamos otra novedad, y es el mayor riesgo que los pacientes con patología osteoarticular tienen para presentar al menos una MPI. No existen tampoco referencias al respecto, si bien podríamos hipotetizar con la idea de su elevada prevalencia (75% de la muestra) y los medicamentos habitualmente asociados a su tratamiento (AINEs y opiodes como tramadol). Este hallazgo abre una posible vía de investigación. Y, en cualquier caso, en nuestra muestra incrementa un 78% el riesgo de tener al menos una MPI, a igualdad de edad, sexo, comorbilidades, y otras patologías frecuentes como la cardíaca, respiratoria, psicopatología e insomnio.

No encontramos sin embargo una explicación clara al papel protector que parece tener la patología cardíaca (OR 0,44). Lo que sí es cierto es que los criterios de MPI relacionados con el tratamiento de patología cardiovascular son escasos y muy poco relevantes en nuestra muestra (3,5% del total), así como los relativos al uso de antiagregantes/anticoagulantes (3,8%), y algunos de ellos no se presentan en ningún

paciente. Esto podría sugerir que el tratamiento farmacológico y preventivo de la patología cardíaca parece estar bien protocolizado y se hace un mayor seguimiento de las recomendaciones, posibles contraindicaciones e interacciones.

#### V.2.4. MPI según Criterios Beers 2015

Al administrar la última actualización de los Beers la prevalencia de MPI resultó ser del 54% (IC 95%: 49,89-57,98) de la muestra. A diferencia del gran incremento de detección entre la versión actualizada y original de los STOPP, el aumento en la detección de los Beers con respecto a su versión previa es más moderado (47,9% a 54%), probablemente porque los cambios y nuevos ítems en ésta han sido menores. Debido a su reciente publicación no hay aún estudios con los que poder compararnos, salvo dos trabajos no europeos. Uno de ellos, que ha incluido datos de pacientes ambulatorios que acuden al Medicare Current Beneficiary System estadounidense para atención odontológica, detecta una tasa de MPI algo por encima de la nuestra, 56,9%<sup>393</sup>. El otro estudio está realizado sobre una muestra de pacientes ambulatorios en Brasil, y su prevalencia se sitúa en el 50%<sup>394</sup>. Podemos decir de momento que la presencia de MPI detectada por los Beers 2015 en nuestra muestra se encuentra dentro de lo esperable para pacientes ambulatorios.

UTILIZACION DE LA HERRAMIENTA: Han puntuado algo más de la mitad de los ítems de los Beers 2015 (26 de 48) para la detección de las 580 prescripciones inadecuadas recogidas. Ha habido otros criterios que en ningún caso se detectan en nuestra muestra, por ejemplo medicamentos como ticlopidina, dipiridamol, meprobamato o ketorolaco entre los independientes del diagnóstico, mientras que relacionados con el diagnóstico tampoco los medicamentos desaconsejados para procesos como síncope, delirium, Enfermedad de Parkinson o insuficiencia renal crónica.

FARMACOS IMPLICADOS EN LAS PIP: La mayor parte (75,5%) de las 580 PPI fueron criterios independientes del diagnóstico o condición clínica del paciente. Y, entre criterios independientes y dependientes, las BZD supusieron algo más de la mitad de las PPI (50,7%). Es conocida la especial relevancia que este grupo tiene para la herramienta americana, quienes recomiendan evitar su uso por el riesgo demostrado de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y accidentes de tráfico en el anciano. En segundo lugar los IBP durante más de 8 semanas (15%) y en menor proporción los alfabloqueantes (5%). Merece la pena señalar que los hipnóticos-Z llegan al 3% del total de MPI. Precisamente IBPs e hipnóticos-Z son dos de los cambios al listado Beers, los primeros como nueva incorporación y los segundos por ampliar la recomendación de evitarlos (en la versión de 2012 se consideraban MPI si el uso era crónico: >90 días, y en el Update es para cualquier tiempo de uso, por mínimo que sea). Quizás estas prescripciones, nos referimos sobre todo a IBPs, sean las responsables del ligero incremento de sensibilidad de la versión de 2015 con respecto a la previa.

En relación con los hipnóticos-Z recomiendan evitar zaleplón, zolpidem y zopiclona por presentar los mismos riesgos de las BZD y no haber demostrado una buena mejoría en la latencia y duración del sueño. Y con respecto a los IBP, justifican su incorporación por el riesgo en tratamientos crónicos de diarrea por *Clostridium difficile*, asociación a caídas y fracturas y, con menor evidencia, déficit de vitamina B12 e hipomagnesemia. Existen además dos tablas nuevas, en la primera de ellas sobre interacciones destaca la prevalencia de concomitancia de más de tres fármacos activos sobre SNC; y en la segunda, sobre ajustes en función renal, destaca precisamente lo anecdótico (sólo 10 en toda la muestra) de medicamentos que no se han pautado teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina.

FACTORES ASOCIADOS A LA MPI (BEERS 2015): resulta curioso que los principales factores predictores de MPI sean los mismos para ambas herramientas actualizadas: **nº de fármacos, psicopatología e insomnio**. Pero realmente no debería sorprender porque bajo la ansiedad, depresión e insomnio realmente se está

determinando el uso de BZD, inapropiado actualmente de forma clara para ambos listados de criterios. La única diferencia es que para los Beers 2015 la patología ósteoarticular no se muestra como factor de riesgo de PIM. Esto pone de manifiesto que ambas herramientas coinciden en determinados ítems pero no en todos ellos, como ya se comprueba en los niveles de concordancia alcanzados. Los STOPP tienen mayor número de ítems, y esto ha podido determinar esta diferencia.

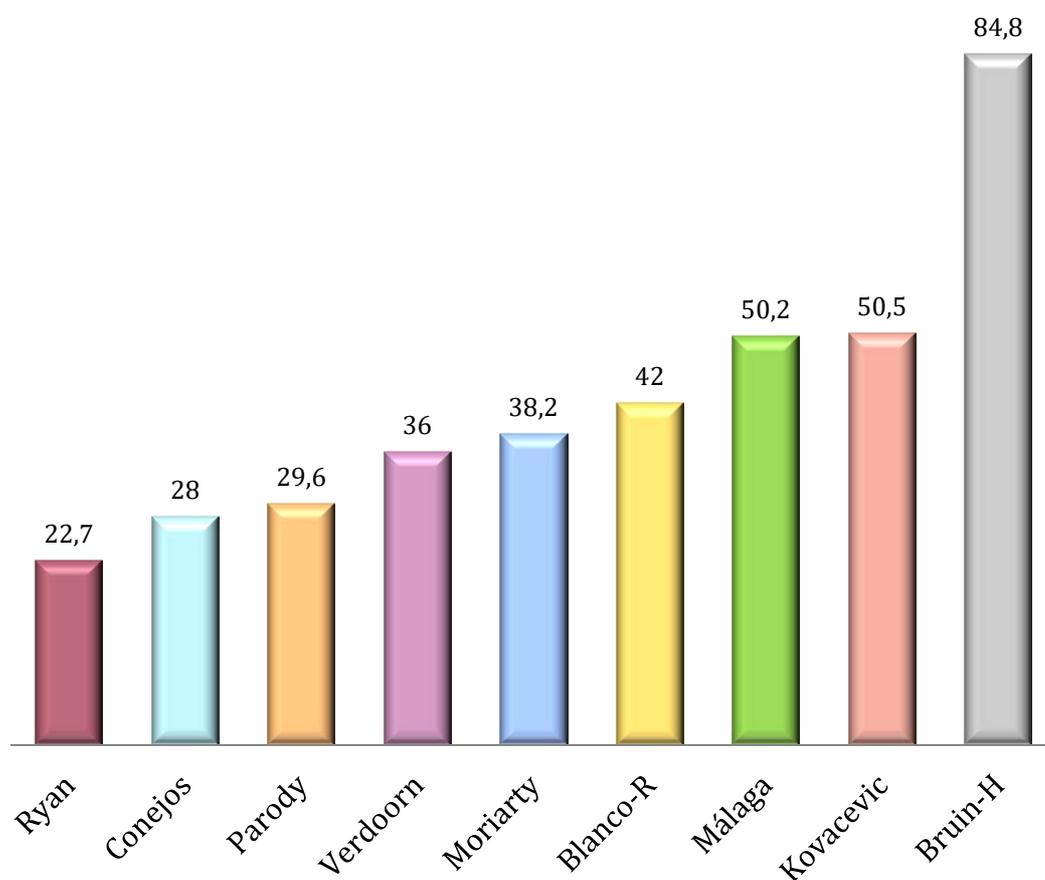
### V.2.5. Omisiones Potenciales según Criterios START v1

En nuestra muestra, la tasa de omisiones de fármacos potencialmente beneficiosos fue del 50,2% (IC 95%: 46,11-54,23), cifras que también resultan intermedias, comparadas con la mayoría de los trabajos realizados en Atención Primaria.

No hemos podido compararnos con todos los estudios que aportaron datos de MPI con STOPP v1, puesto que no siempre se han medido las omisiones potenciales de tratamiento sobre esas mismas poblaciones, hecho que no se comprende bien si tenemos en cuenta que se trata de dos herramientas complementarias, y que fueron formuladas específicamente para usar de forma combinada. Sin ir más lejos, los estudios irlandeses de Bradley y Cahir, comentados con anterioridad, comunican tasas de STOPP, pero no de START.

La comparabilidad a este nivel ambulatorio se realiza con los estudios españoles de Conejos, Parody y Blanco-Reina (28%-42%)<sup>19,321,364</sup> y con distintos estudios a nivel europeo, señalando que algunos de ellos sólo utilizaron un subconjunto de la herramienta, como el de Verdoorn<sup>395</sup> y la cohorte TILDA (Moriarty)<sup>367</sup>. Destaca sobre todos ellos el estudio holandés de Bruin-Huisman<sup>362</sup>, realizado sobre una base de 182000 pacientes ambulatorios. Las cifras son también elevadas en la cohorte de muy mayores belga, BELFRAIL<sup>373</sup>. Coincide además que las tasas más altas se corresponden con trabajos más recientes. En cualquier caso, la variabilidad encontrada se muestra en la siguiente figura.

**Figura 14.** Prevalencia de Omisiones Potencialmente beneficiosas según criterios START v1 (% sujetos con  $\geq 1$  criterio). Comparativa entre estudios a nivel de ámbito ambulatorio no institucionalizado



La prevalencia de Omisiones Potenciales de Prescripción (PPO) se ha demostrado aún más elevada en áreas distintas a las de Primaria. Según datos de nuestro país, en ancianos hospitalizados<sup>19,370-1</sup> y en Consultas Externas de Geriatría<sup>216</sup> la prevalencia de PPO según START v1 es superior al 50%. Este hecho podría tener relación con la menor complejidad y comorbilidad de los pacientes ambulatorios. En el resto de Europa se confirman igualmente estas elevadas frecuencias de omisiones en el medio hospitalario, llegando al 59,4% en el multicéntrico de Gallagher<sup>368</sup>, y hasta un 63% en el estudio belga de Dalleur, centrado en hospitalizados frágiles<sup>396</sup>.

**UTILIZACION DE LA HERRAMIENTA:** Utilizamos 19 de los 22 criterios de la herramienta (86,4%), al menos en una ocasión, para detectar las 471 PPO de nuestra

muestra. Porcentaje algo superior al del estudio irlandés publicado por Ryan<sup>108</sup> y con nuestra propia experiencia en el trabajo previo<sup>321</sup>.

PERFIL DE LOS FARMACOS IMPLICADOS EN LAS OMISIONES: El sistema dónde mayor número de omisiones hubo fue el cardiovascular, a expensas fundamentalmente de la ausencia de estatinas en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular coronaria, cerebral o arterial periférica. Le sigue en frecuencia la falta de empleo de antiagregantes en la misma circunstancia. Fue considerable también el número de omisiones de antiagregantes y estatinas en diabéticos tipo 2. De manera independiente, la omisión que más veces se identificó en nuestra muestra fue la ausencia de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis.

De forma global, suelen verse más afectados los sistemas cardiovascular y endocrino, pero el perfil varía entre los diferentes estudios. Se resumen a continuación las omisiones más frecuentes:

- Málaga: Calcio-vit D, broncodilatadores, antiagregantes y estatinas.
- Ryan<sup>108</sup>: AAS, Calcio-Vit D, estatinas
- Blanco-Reina<sup>321</sup>: metformina, estatinas, antiagregantes
- Parody<sup>364</sup>: estatinas, calcio-vit D
- Conejos<sup>19</sup>: estatinas
- Kovâcevic<sup>361</sup>: antiagregantes, betabloqueantes, broncodilatadores
- Verdoorn<sup>395</sup>: calcio-vit D, estatinas
- Moriarty<sup>347</sup>: calcio-vit D, anticoagulación oral
- Lozano-Montoya<sup>370</sup>: calcio-vit D, IECA, anticoagulación oral
- San-José<sup>371</sup>: IECA, anticoagulación oral
- Gallagher<sup>368</sup>: calcio-vit D, estatinas, antiagregación
- Dalleur<sup>373</sup>: aspirina, clopidogrel, calcio-vit D, IECA
- Bruin-Huisman<sup>362</sup>: calcio-vit D, laxantes, estatinas, metformina
- Cruz-Esteve<sup>365</sup>: calcio-vit D, antiagregantes, estatinas, metformina

En la revisión sistemática de Tommelein se destaca la dificultad del correcto establecimiento de las PPO por la ausencia de datos clínicos, y destaca igualmente las de antirrombóticos, metformina, betabloqueantes, calcio-vit D y estatinas<sup>391</sup>.

Destacamos el hecho de no detectar apenas omisiones de IECA en DM, hecho que se relaciona con *objetivos* (indicadores) claros de prescripción en hipertensos diabéticos.

Antiagregación, metformina, estatinas, IECA... se trata de intervenciones farmacológicas con clara evidencia de sus beneficios clínicos y además bien toleradas en ancianos. Y se trata de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, procesos especialmente seguidos en Atención Primaria. Difícilmente podemos pensar que estas omisiones sean “olvidos” sin más, pero no hay mucho publicado al respecto de los motivos que las originan. Creemos que no sólo la formación continuada de los médicos puede influir, y que existen otros factores de mayor peso. Entre ellos pueden encontrarse las preferencias de los pacientes (por ejemplo sobre la anticoagulación), las deficiencias en la confirmación de ciertos tipos de diagnóstico (por ejemplo osteoporosis, EPOC) y, sobre todo, el ejercicio continuo de balance beneficio/riesgo que se realiza en la consulta. Sobre esto último no disponemos de información, y éste es un problema común a los estudios de adecuación de la prescripción: la falta de oportunidad que se da a los prescriptores para poder dar sus razones sobre la decisión de incorporar o no una nueva prescripción. Se abre aquí un nuevo campo de investigación, pues resultaría de interés conocer las valoraciones de los clínicos a la hora de seleccionar los regímenes terapéuticos en sus pacientes ancianos.

#### **V.2.6. Omisiones Potenciales según Criterios START v2**

La tasa de omisiones de fármacos potencialmente beneficiosos según la versión actualizada de la herramienta START fue sensiblemente más alta que la detectada con la v1, determinándolas en un 82% (IC 95%: 78,68-84,92) de los pacientes de la muestra. Al llamarnos la atención esta elevada frecuencia de omisiones y después de comprobar cómo las omisiones de vacunas para gripe y neumococo (criterios nuevos) son las principales responsables (21,5% y 23,4%, respectivamente), hemos estimado nuevamente la prevalencia sin contar con estos criterios (I1 e I2), lo que nos confirma una tasa mucho más moderada: 54,1% (50,06-58,15). Aún no hay publicaciones y sólo

disponemos del dato de una cohorte poblacional alemana que ha estimado las PPO con esta v2 en un 71,7% de su muestra (sin haber podido valorar todos los ítems)<sup>397</sup>.

**UTILIZACION DE LA HERRAMIENTA:** Hemos utilizado 30 de los 34 criterios actuales de la herramienta (88,2%), para detectar las 1107 PPO de la muestra (610 sin las vacunas). Sólo hay 4 ítems que no han puntuado: antihipertensivos ante PAs >160 y/o PAd >90 mmHg, oxigenoterapia domiciliaria en hipoxemia crónica, L-dopa en la Enfermedad de Parkinson y estrógenos tópicos vaginales para la vaginitis atrófica sintomática. En ningún caso se han realizado estas omisiones.

**PERFIL DE LOS FARMACOS IMPLICADOS EN LAS OMISIONES:** Curiosamente, a pesar de estar valorando las mismas prescripciones, encontramos claras diferencias con respecto a la detección de omisiones detectadas con la v1. Esto se comprende teniendo en cuenta que el listado ha pasado de 22 a 34 ítems, y que 3 de los originales se han eliminado por ausencia actual de evidencia. Empleando la v2 las omisiones más frecuentes han sido la falta de vacunación en los mayores de 65 años, la ausencia de Calcio y Vitamina D en pacientes con osteoporosis, así como de antirresortivos. Esto se debe, entre otras cosas, a que se han eliminado ítems como el uso de aspirina y estatinas en diabéticos en caso de prevención primaria, por lo que todas estas ausencias ya no se consideran omisiones potencialmente beneficiosas. Según los autores, tras las dos rondas Delphi, y con datos derivados de la medicina basada en la evidencia, parece que no existe una elevada evidencia como para considerar fuertemente recomendable el uso de estos fármacos en prevención primaria. Por tanto, si consideramos las vacunas aparte, la mayor parte de omisiones se encuentran ahora en el sistema musculoesquelético (40,8%), a base fundamentalmente de las omisiones de tratamiento en la osteoporosis, osteopenia, pacientes q sufren caídas o que no salen de domicilio (precisamente uno de los criterios incorporados en la actualización).

FACTORES ASOCIADOS A LAS OMISIONES: controlando por edad, sexo, número de fármacos, comorbilidad, estado funcional y diversas patologías (HTA, diabetes, respiratoria, psicopatología), únicamente el padecer una o más **patologías cardiacas** (isquémica, hipertensiva, dilatada, insuficiencia o arritmia) se comportó como predictiva (OR 1,87) de omisiones potenciales según la aplicación de los START v2. Pensamos que este hecho puede estar relacionado con la cantidad de criterios a nivel cardiovascular que incluye la herramienta (por ej IECA, betabloqueantes y estatinas en cardiopatía isquémica) y la elevada prevalencia de estos procesos en la población, condiciones clínicas que pueden estar planteando intervenciones de prevención primaria o secundaria, que son las omitidas en muchos casos. Con START v.2 sólo se ha publicado el trabajo de Meid en Alemania y, según su análisis, las omisiones se relacionan con peor percepción de la calidad de vida relacionada con la salud y con la frecuencia de consultas al médico, mientras que la asociación es inversa si hay mejor estado cognitivo y a mayor número de fármacos<sup>397</sup>.

En nuestra experiencia previa, la polifarmacia se comportó como factor de riesgo de las omisiones (para START v1), algo que hipotetizamos podría relacionarse con cierto efecto disuasorio que para el clínico tiene el añadir un fármaco más cuando el paciente ya recibe numerosos medicamentos. Quizás priorizando y sacrificando de algún modo tratamientos destinados a la prevención<sup>321</sup>. No se reproduce en el presente trabajo, realizado en un tiempo y localización bien distintos, y con una versión de la herramienta también poco concordante con la empleada entonces.

En otros estudios, pero también para la v1 de START, los factores más comúnmente asociados a las omisiones fueron la comorbilidad y la edad, aunque también se ha citado la dependencia.

Es importante recordar que los criterios START surgen para ser utilizados de forma conjunta con los STOPP<sup>173</sup> de cara a proporcionarnos una perspectiva más completa del grado de uso de prescripciones potencialmente inapropiadas. Y quizás por ello, tratar de separar el análisis de ambos componentes tenga un interés adicional o académico, pero puede estar infraestimando el valor real de las MPI.

### V.2.7. Comparación de las herramientas de detección de medicación potencialmente inapropiada

No han sido muy numerosos los estudios que han comparado las distintas herramientas para detección de MPI. Desde luego, dada la reciente actualización de los STOPP-START y de los Beers, apenas hay datos publicados con estos últimos y tan sólo una comparativa, pero sin incluir los START<sup>394</sup>.

En los casos en los que ha habido comparación de herramientas, preferentemente fueron entre los Beers en su versión anterior de 2003 y los STOPP v1, aunque en la mayoría de estudios sin realizar análisis de concordancia, salvo en el de Nagendra<sup>262</sup>. Y excepto en este estudio, realizado en la India, los STOPP mostraron una mayor capacidad para detectar MPI. Nuestro grupo realizó el primer análisis comparativo y de concordancia entre los STOPP v1 y los Beers 2012, demostrando una mayor sensibilidad del listado americano<sup>363</sup>. La concordancia estuvo en el 65%, lo que apuntaba a la complementariedad de ambas herramientas. El estudio de Dalleur que comparó, no resultados sino los listados, puso de manifiesto esta complementariedad ya que ambas listas comparten una serie de criterios (entre los que se encuentra por ejemplo el uso de benzodiazepinas en sujetos que han sufrido caídas), aunque otros muchos son diferenciales<sup>398</sup>.

Bahat<sup>377</sup> ha comparado la versión actualizada de los STOPP, no con los Beers 2015 sino con la versión de 2012, mostrándose más sensibles los STOPP v2 (39,1% vs 33,1%), con una concordancia de 0,44.

En el trabajo de Novaes<sup>394</sup>, realizado en Brasil, sí se han comparado los STOPP v2 con los Beers 2015, resultando en este caso el listado americano con mayor capacidad para detectar PIM (50% vs 46,2%), con una correlación entre ambas de 0,75 y concordancia entre 66-81.

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que los STOPP 2015 son ahora más sensibles a la hora de detectar MPI pero si, como en otros trabajos, se excluyen los criterios implícitos (grupo A), una discreta mayor proporción de PIM sería detectada por los Beers 2015 (54% vs 51,7%).

Se resume en la siguiente tabla el análisis comparativo de las distintas herramientas, tomando como referencias las primeras versiones.

**Tabla LV.** Análisis comparativo de las herramientas que detectan MPI

HERRAMIENTA	SENSIBILIDAD DETECCION MPI	ESPECIFICIDAD DETECCION MPI
<b>Beers 2012</b>	ref	ref
<b>Beers 2015</b>	98,2%	13,2%
<b>STOPP v1</b>	ref	ref
<b>STOPP v2</b>	99%	50,8%
<b>STOPP v2</b>	ref	ref
<b>Beers 2015</b>	77,6%	93,8%

Al contrario de lo que inicialmente cabría esperar, la medida de acuerdo kappa ha demostrado una concordancia buena (65%) entre los Beers 2015 y los STOPP v2, mientras que, es algo menor o moderada (41%) cuando se comparan ambas versiones de STOPP. Sin embargo, este resultado es muy razonable si tenemos en cuenta que ambas herramientas se han actualizado basándose en las nuevas evidencias, y que por lo tanto la tendencia debe ir orientada hacia la concordancia. De hecho, hay temas en común en los cambios e incorporaciones de ambos criterios, como son:

- Mayor atención al ajuste de dosis en insuficiencia renal (en los americanos con una nueva tabla y en los europeos con una nueva categoría).
- Incorporación de múltiples indicaciones sobre efectos anticolinérgicos
- Mayor advertencia aún en el uso de BZD y de hipnóticos-Z
- Énfasis en la limitación del uso de antipsicóticos y el planteamiento de alternativas no farmacológicas
- Consideraciones importantes sobre el riesgo asociado al uso prolongado de IBP.

En el caso de las omisiones, la concordancia entre las dos versiones START, si no se tiene en cuenta la omisión de vacunaciones, es buena (62%). Pero al contabilizarlas, la capacidad de detección cambia mucho y la concordancia pasa a ser pobre (13%).

En cuanto al rendimiento de las distintas herramientas, cómo de eficientes o de aprovechables son sus ítems; extremo que no sólo tendrá que ver con la sensibilidad en la detección, sino también con la facilidad y factibilidad de su empleo en la práctica clínica, se presentan los resultados resumidos en la siguiente tabla.

**Tabla LVI.** Número de criterios que han detectado al menos una MPI o PPO

HERRAMIENTA	TOTAL ÍTEMS DE LA HERRAMIENTA	ÍTEMS QUE DETECTAN MPI N (%)
STOPP v1	65	37 (57%)
BEERS 2012	53	28 (52,8%)
STOPP v2	80	46 (57,5%)
BEERS 2015	48	26 (54%)
START v1	22	19 (86,4%)
START v2	34	30 (88,2 %)

No podemos perder de vista que estas herramientas no tienen que ser útiles sólo para medir, sino que deberían servir de soporte a la prescripción. Y en este sentido debemos reflexionar sobre lo que puede suponer una lista muy extensa de medicamentos y situaciones consideradas como inapropiadas. Deberían utilizarse como un método de ayuda, y no como unas normas de estricto cumplimiento. Hay autores que les critican la dificultad de detectar problemas relacionados con la medicación de forma eficiente, y que abogan por combinar estas listas con criterios implícitos<sup>395</sup>. No obstante, parece claro que los STOPP se relacionan con mayor número de visitas e ingresos hospitalarios, y reingresos por eventos adversos, y los Beers con mayor coste hospitalario y estancia.

## INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA CALIDAD DE LAS PRESCRIPCIONES FARMACOLÓGICAS:

La aplicación de los criterios requiere de un tiempo, sobre todo cuando hay que buscar datos clínicos o de laboratorio en la historia del paciente. Al menos 6,2 minutos se ha estimado para el update de los STOP, estando entrenados (Kimura)<sup>387</sup>. Para minimizar este consumo de tiempo y hacerlo eficiente habría que priorizar sobre los criterios más frecuentes, los que puedan evaluarse con facilidad e, idealmente, sobre los que tengan relevancia clínica. En el análisis de Lönnbro<sup>399</sup> sobre una muestra de pacientes suecos, se concluye que alrededor de la mitad de las PIM puede tener relevancia clínica. De hecho, el 85% de los pacientes tuvo al menos una PPI (STOPP v1), pero solo en el 54% fueron clínicamente relevantes (por ejemplo BZD y aspirina a dosis > 150 mg). También se ha analizado la relevancia clínica en el estudio BELFRAIL, pero en este caso sólo la tercera parte tuvo relevancia clínica para sus autores que, por otro lado, abogarían por una simplificación y mejora de la aplicabilidad de las herramientas<sup>373</sup>.

Tanto Kaur<sup>257</sup>, como posteriormente Cherubini<sup>400</sup> y Topinkova<sup>401</sup>, han realizado revisiones acerca de las Intervenciones que pueden ayudar a mejorar la calidad de la prescripción. A modo de resumen, encuentran que tanto la *Valoración Geriátrica Integral* como aquellas intervenciones basadas en la inclusión de un farmacéutico, un farmacólogo clínico o un gestor de caso en la atención al anciano, se muestran eficaces para mejorar la calidad de las prescripciones de medicamentos.

Actualmente también hay evidencias suficientes de que los sistemas de apoyo informatizados en la toma de decisiones tienen un beneficio modesto pero significativamente eficaz para reducir la prescripción inadecuada de medicamentos y los efectos adversos. Por su parte, los resultados de las estrategias de intervención educativa fueron inconsistentes. Quizás los resultados más esperanzadores están relacionados con la involucración en el control de la prescripción de farmacéuticos o equipos multidisciplinares entre los que se incluyen los servicios de Geriátrica<sup>401</sup>, demostrando una reducción de PIM tanto a nivel de primaria como en el hospital<sup>257</sup>. No obstante, el seguimiento de las recomendaciones no siempre se cumple, bien por

tener otras prioridades terapéuticas, encontrarse en contextos como los cuidados paliativos para las PIM, y una avanzada discapacidad, uso de otros fármacos efectivos o presencia de reacciones adversas para las PPO<sup>370</sup>.

Existen ya algunos ensayos clínicos que investigan la eficacia de determinadas intervenciones. Uno de ellos ha demostrado que la detección de la inadecuación mediante la aplicación sistemática de los criterios STOPP/START v1 seguida de una intervención sobre el médico (comparada con la atención farmacéutica convencional) reduce los medicamentos incorrectamente prescritos y las interacciones, e incrementa la prescripción de medicamentos recomendados<sup>402</sup>. Otro ensayo más reciente aplicando estas mismas herramientas, complementada con recomendaciones dadas por el jefe médico sobre resultados clínicos y económicos, se asoció con disminución del número de fármacos, de caídas de repetición y del coste, variables de importante repercusión sanitaria<sup>403</sup>. Estos dos estudios están incluidos en la revisión sistemática de Hill-Taylor que incluye 4 ensayos clínicos, todos ellos aplicando los STOPP-START. Como resultado final del análisis conjunto se concluye que la herramienta europea es eficaz y aporta evidencia de que puede disminuir las caídas, los episodios de delirium, la estancia hospitalaria, las consultas, y el coste farmacéutico, si bien no se demuestra su utilidad para mejorar la calidad de vida ni la mortalidad<sup>404</sup>. Otra revisión más reciente confirma que las distintas intervenciones pueden disminuir y disminuyen las tasas de PIP, pero que muy pocas llegan a modificar outcomes como calidad de vida y eventos adversos, salvo que los ensayos tengan diseños más potentes y se incluyan en las intervenciones las preferencias de los pacientes<sup>405</sup>.

Centrándonos en nuestro entorno y con nuestros resultados, merecería la pena apostar por intervenciones que mejoren ciertas prescripciones de riesgo, muy prevalentes y de relevancia clínica. Este consumo excesivo e inapropiado de BZD puede mejorarse. Hay datos que demuestran que es posible y factible discontinuar su uso, desarrollando estrategias alternativas para tratar la ansiedad y el insomnio<sup>406</sup>. E incluso desde el ámbito de la Atención Primaria, como ya demuestra un estudio realizado en Granada y referido a la mejora de la calidad de prescripción de zolpidem<sup>407</sup>. Este estudio, en nuestra opinión, tiene el sesgo de que en el grupo intervención hubo, además de la formación y entrenamiento, incentivo económico.

## **V.3.- SOBRE FRAGILIDAD**

### **V.3.1. Definición de fragilidad**

Al plantearnos la elección de unos criterios para identificar fragilidad en la población de mayores de 64 años de esta muestra ambulatoria de la ciudad de Málaga, partimos en primer lugar de una situación en la cual no existe un consenso definitivo sobre la definición de fragilidad a nivel conceptual ni operativo, lo que podría dificultar la estimación real del impacto de esta patología, así como el cálculo y comparabilidad de su prevalencia.

A nivel conceptual, la fragilidad puede ser definida como un incremento de la vulnerabilidad del individuo ante factores externos, que genera una mayor aparición de eventos adversos. Esta situación se asocia con la disminución de la capacidad de reserva de los distintos sistemas fisiológicos, lo que hace más probable la aparición de eventos adversos de cualquier índole asociados a esta situación. Es aquí donde juegan un papel importante factores como la edad, la comorbilidad o las características de los factores estresantes.

Fried enunció que la fragilidad se puede entender como un ciclo que comienza con la pérdida de energía y de masa muscular, que produce una disminución de la movilidad física, retroalimentando el ciclo.

El síndrome de fragilidad no presenta un único curso clínico, sino que puede iniciarse con distinta sintomatología en función de las causas que lo desencadenan. A pesar de ello, se aprecia cierta jerarquía en la aparición de los síntomas. La debilidad y la lentitud física suelen producir una disminución de la capacidad de movilidad como primer síntoma, y se relacionan con la disminución de masa muscular y de peso en el anciano. Pero no son solamente los cambios físicos los que determinan la condición de fragilidad. Existen además factores sociales, medioambientales y psicológicos relacionados con la edad que influyen en el desarrollo de este síndrome<sup>408</sup>.

Desde el punto de vista operacional identificamos dos aproximaciones clínicas a la fragilidad: la aproximación fenotípica y la de acumulación de déficits.

La aproximación fenotípica a la fragilidad permite identificar una serie de características en la exploración física que aparecen en las personas frágiles, determinadas por la sarcopenia. Así, Fried define a la persona frágil como aquella que cumple al menos tres de los siguientes criterios: disminución de peso no intencionada, cansancio o astenia, disminución de la fuerza o debilidad, disminución de la velocidad de deambulación y disminución de la resistencia a actividad física. Aquellos que cumplen uno o dos criterios de esta lista serían denominados “prefrágiles”<sup>150</sup>.

Otra aproximación a la fragilidad es aquella que la define como la mera acumulación de déficits en las funciones físicas, psíquicas o sociales. Estas escalas se enfocan al uso de las capacidades funcionales del individuo (su independencia funcional) como reflejo de su estado de fragilidad. Una de las clasificaciones que emplean únicamente parámetros relacionados con la salud física o biológica del individuo es la de Strawbridge, que define como frágil a aquel individuo que presenta deficiencias en al menos dos de los siguientes dominios: salud física (equilibrio, debilidad. . .), nutrición (pérdida de apetito o de peso inexplicable), cognitivo o sensorial<sup>409</sup>. Rockwood amplía los criterios que definen la fragilidad más allá de los meramente físicos. Se incluyen, además de la dependencia funcional y la movilidad reducida, la autopercepción negativa de salud, el acceso limitado a los recursos sociales y el uso aumentado de los recursos sanitarios<sup>410</sup>.

La presencia de fragilidad puede determinarse además por parámetros analíticos, que se mantienen en el plano experimental en la actualidad pero que cada vez empiezan a dejar más clara su relación con este síndrome, quizás a modo de marcadores del estado de fragilidad, si bien no parece que vayan a convertirse por sí mismos en una definición per se de fragilidad. Así, el aumento de los niveles de interleukina 6, de factor de necrosis tumoral alfa, la proteína C reactiva y neutrófilos, así como el descenso de los niveles de albúmina, linfocitos y de la relación entre linfocitos T de memoria y linfocitos T indiferenciados, se han relacionado de forma directa con la presencia de fragilidad según los criterios de Fried y Roockwood<sup>411</sup>. A día de hoy se continúa investigando en estas líneas de cara a ayudar a identificar mejor tanto el síndrome de fragilidad como su evolución.

Una reciente revisión sistemática<sup>412</sup> ha identificado en estudios de aceptable calidad publicados en revistas de impacto hasta 29 maneras diferentes de medir la fragilidad.

De cualquier modo, por ser los más utilizados en nuestro entorno, y estar debidamente validados, en el presente trabajo hemos utilizado los criterios de fragilidad que definen el fenotipo de Fried<sup>150</sup>. Además, pensamos que una definición como la de Rockwood, que incluye como fragilidad a la propia dependencia podría ser menos útil de cara a detectar una subpoblación en la que, mediante las intervenciones adecuadas, podríamos revertir al menos parcialmente dicho estado de fragilidad para evitar, precisamente, el desarrollo de la dependencia y sus complicaciones asociadas que tan graves consecuencias van a tener tanto en la calidad de vida del sujeto como sobrecarga, en todos sus aspectos, va a generar en el sistema social y sanitario.

### V.3.2 Prevalencia de fragilidad

Los criterios de Fried fueron validados en el Cardiovascular Health Study, en el que se evaluó la fragilidad de 5317 ciudadanos estadounidenses de al menos 65 años que residían en la comunidad. La prevalencia general de fragilidad en dicho estudio fue del 6,9%<sup>150</sup>.

Por su parte, la presencia de fragilidad en nuestra muestra ambulatoria de mayores de zona urbana de Málaga ha resultado ser de un 24,1% (IC 95%: 20,71-27,65), cifra que resulta más elevada que la mayor parte de estudios realizados en España. Así, la prevalencia de este síndrome en estudios epidemiológicos españoles que han empleado para su definición los criterios de Fried (pérdida de peso no intencionada, debilidad muscular, agotamiento, lentitud al caminar y baja actividad física) varía entre el 8,5 y el 24,1%, en función de las características de la cohorte estudiada<sup>413,414</sup>. Cabe reseñar, no obstante, que realmente la prevalencia de fragilidad más elevada en España respecto a poblaciones comunitarias es el 27,3% referido en el estudio de Santos-Eggimann<sup>415</sup>, en el año 2009, lo que la convierte en la más alta de los trabajos publicados en Europa hasta la fecha, si bien la prevalencia total de

fragilidad en la muestra completa fue del 17%. De cualquier modo, los criterios en el Survey of Health, Aging and Retirement in Europe (SHARE) no fueron idénticos a los definidos en el Cardiovascular Health Study de Fried<sup>150</sup>, a excepción de la debilidad, por lo que pueden ser menos específicos, dando lugar a estimaciones de prevalencia más altas, particularmente para el agotamiento, que era común en la población SHARE<sup>415</sup>. Cuando nos comparamos con datos de otros entornos geográficos, lo primero que resulta llamativo es la existencia de grandes diferencias en la prevalencia de fragilidad entre los distintos países, a pesar de utilizar de manera más o menos fiel el fenotipo de Fried. Así, en los trabajos de América Central y del Sur, se sugirió una prevalencia de fragilidad potencialmente mayor de la encontrada en la muestra de Málaga, por ejemplo, en México<sup>416</sup>, Costa Rica<sup>417</sup>, Cuba y Perú<sup>419</sup>, donde el 27,8% de la población cumplía criterios de fragilidad. Estos resultados están en consonancia con los recientemente publicados en una revisión sobre la prevalencia de fragilidad en los países en vías de desarrollo; en éstos la prevalencia de la fragilidad en las personas mayores de la comunidad fue de 17% - 31% en Brasil, 15% en México, 5% - 31% en China y 21% - 44% en Rusia<sup>420</sup>. Salvo en los citados datos del SHARE<sup>415</sup>, donde además se pone de manifiesto que la prevalencia de fragilidad tiende a aumentar desde el norte hasta el sur de Europa, y la reciente comunicación del estudio Toledo<sup>414</sup> con una prevalencia de fragilidad del 24,1% (fenotipo de Fried), puede decirse que la fragilidad en Europa es menos frecuente de lo que hemos encontrado en nuestra población, sobre todo si nos comparamos con los resultados del Estudio de las Tres Ciudades de Ávila-Funes<sup>421</sup> (7%) o con los países del norte (en Suecia la prevalencia de la fragilidad es del 8,6% y en Suiza de un 5,8%), estando Francia en un lugar intermedio con una prevalencia de fragilidad, medida acorde a los criterios de Fried, de un 15% de los mayores de 65 años<sup>415</sup>. Las cifras del norte de Europa se mantienen con reservas en los Estados Unidos con una tasa de fragilidad de 6,9%<sup>150</sup>.

Lo cierto es que existe una gran variabilidad en la prevalencia de fragilidad dependiendo del estudio considerado. Al igual que ocurre en el trabajo de Santos-Eggimann<sup>415</sup>, la falta de homogeneidad en la medición de los cinco criterios, hace que prevalencias como la de la muestra descrita inicialmente por Jürschik<sup>422</sup> en Lérida o Ávila Funes en Francia<sup>421</sup> puedan verse influenciadas por el hecho de que el criterio de

debilidad muscular se obtiene de forma subjetiva en lugar de medir la fuerza prensora de la mano dominante con un dinamómetro, como en los criterios originales de Fried, o en nuestra muestra de Málaga. En el referido estudio realizado en Lleida las cifras de fragilidad aumentan ligeramente tras la comunicación de los datos del análisis final de la muestra completa de mayores de 75 años (640 sujetos), pasando del 8,5% de frágiles en los primeros 323 sujetos a un 9,6% final<sup>422</sup>, porcentajes que aún así siguen constituyendo la prevalencia más baja de fragilidad de los estudios realizados en España.

Yendo un paso más allá, y aunque algunos autores, como el citado Santos-Eggimann, mantienen que parte de la heterogeneidad observada en la prevalencia de fragilidad está condicionada por factores económicos o sociales<sup>415</sup>, otros han sugerido que estas diferencias podrían deberse a la diversidad fenotípica, que se expresa predominantemente en los criterios ligados a la función física: debilidad, lentitud y actividad física<sup>423</sup>. Así, se ha demostrado que cuando la población evaluada es fenotípicamente diferente de los participantes en el Cardiovascular Health Study, el estado de fragilidad puede clasificarse de forma errónea dado que las características físicas de los sujetos de la población estudiada suelen diferir significativamente del grupo del Cardiovascular Health Study sobre el que se desarrollaron los criterios de fenotipo de fragilidad de Fried<sup>423,414</sup>. En este sentido, en el Toledo Study for Healthy Aging, administrando los criterios de Fried tal y como estos fueron usados en el Cardiovascular Health Study, se encontró una prevalencia de fragilidad y prefragilidad de 24,1% y 66,4%, respectivamente, mientras que ésta descendió hasta un 6,68% y 47,8%, respectivamente, al utilizar los puntos de corte ajustados a las características fenotípicas de su propia muestra<sup>414</sup>.

Un dato a discutir es el hecho de que otros factores, como la edad de los participantes, pudiesen explicar las diferencias observadas en los estudios previamente publicados en España y respecto al propio de Málaga. De hecho, sólo las muestra de Peñagrande<sup>281</sup> y Toledo<sup>284,414</sup> reclutan una población tan joven como la nuestra (al menos 65 años), frente a los 70 años de límite inferior en Albacete<sup>283</sup>, los 75 en Leganés<sup>280</sup> y Lérida<sup>282</sup>, y hasta los 85 del estudio Octabaix<sup>424,425</sup>. Sin embargo, razonablemente cabría pensar que una población relativamente joven, con una edad

media de 73 años, debería ostentar una de las menores tasas de fragilidad, o al menos similar a la del resto de poblaciones. Esta premisa sólo se cumple, precisamente, en los datos más recientes del estudio Toledo, donde el resultado de aplicar los criterios de Fried de forma fiel, tal y como hemos hecho en nuestro estudio, detecta una prevalencia de fragilidad del 24,1%, si bien los propios autores advierten de que la administración fiel de estos criterios tiende a sobreestimar los casos tanto de fragilidad como de prefragilidad, clasificando a los sujetos en una condición de fragilidad más severa de lo que lo hacen los criterios de Fried adaptados a las características físicas de la muestra (criterios de Fried estandarizados)<sup>414</sup>. Esta tendencia no se mantiene en las muestras de Castell-Alcalá<sup>281</sup> y los datos previos del Toledo Study for Healthy Ageing<sup>284</sup>, en los que sólo el 10,3% y el 8,4%, respectivamente, eran frágiles.

En cuanto al grado de dependencia de la muestra, otro de los factores que podrían condicionar los resultados, llama igualmente la atención que hasta el 91% de los mayores incluidos en la población del estudio realizado en Málaga, tenían un índice de Katz de A y un índice de Barthel de 100 puntos, lo que habla de una completa independencia para la realización de las actividades básicas de la vida diaria, a pesar de lo cual la prevalencia de fragilidad supera la comunicada por Abizanda y colaboradores en el estudio FRADEA<sup>283</sup>, siendo este el único estudio que incluye a mayores institucionalizados (hasta el 20% de la muestra). Posteriormente, en otro trabajo realizado por este mismo grupo de investigación en dos Residencias de Ancianos de Albacete, han comunicado que el 68,8% de los mayores de 65 años institucionalizados eran frágiles, mientras que hasta el 28,4% cumplían criterios de prefragilidad<sup>426</sup>. En este aspecto nos encuadramos en el grupo de prevalencia más equiparable al 20,5% del trabajo de Ferrer<sup>427</sup>, en el que sin embargo sólo el 40% tenía un índice de Barthel mayor de 90.

Así por tanto, nuestros datos están más próximos a los de Albacete<sup>283</sup>, cuya muestra incluye ancianos institucionalizados, o a los comunicados en el estudio Octabaix, diseñado con una población de 85 años<sup>424,425,427</sup>, en el que la prevalencia de frágiles era del 20,5%. Curiosamente, los estudios de Abizanda<sup>283</sup> y Ferrer<sup>424</sup> presentaban la proporción de mujeres más alta (>60%) de los trabajos comparados, encontrándonos nosotros más próximos a éstos (57,2%) que al resto de poblaciones.

Este aspecto invita a pensar en la relación que ello tenga con el hecho de encontrar mayores prevalencias de fragilidad, toda vez que precisamente el sexo femenino es uno de los factores que se asocian de forma más consistente con la presencia de fragilidad. En contra de esta hipótesis iría el hecho de que la población de Lérida incluye a un 60% de mujeres mostrando sin embargo, como se ha referido anteriormente, la tasa más baja de fragilidad de las aquí revisadas.

En los estudios desarrollados en otros países también se observa una gran heterogeneidad en la prevalencia de la fragilidad, oscilando entre 4 y 59,1%, pero en una revisión sistemática, Collard establece que la prevalencia de fragilidad en estudios mundiales es del 10,6%<sup>285</sup>. Otros estudios europeos<sup>428</sup> mostraron una prevalencia ligeramente inferior (8,8%). También los trabajos realizados en Sudamérica mantienen la heterogeneidad en sus resultados y determinaciones como una constante, así Alvarado<sup>417</sup> reveló una prevalencia del 38% en un estudio realizado en cinco grandes ciudades de Latinoamérica, mientras que en Lima, Varela Pinedo encuentra un 7,7% de frágiles. En los EEUU, las prevalencias publicadas son igualmente dispares, desde el consabido 6,9% en el estudio de Fried<sup>150</sup> hasta un 19,5% en el estudio de Ottenbacher<sup>430</sup> quien analiza una población de 621 ciudadanos americanos de origen mexicano de al menos 70 años no institucionalizados e incluidos en el Hispanic Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly.

En cuanto a la prefragilidad detectada en nuestra muestra, 54,3% (IC 95%: 50,23-58,4), resulta igualmente una cifra ligeramente superior a la comunicada en el resto de estudios españoles reseñados, a excepción de la encontrada en una de las últimas publicaciones de datos del Toledo Study for Healthy Aging, en el que se hallan un 66,4% de prefrágiles cuando aplican los criterios de Fried respetando los valores originales de dichos criterios (no adaptados a las características físicas de la población)<sup>414</sup>. Así, Albacete<sup>283</sup> presentó un 48,5% de prefrágiles, cifra completamente superponible a la de Lérida (47%)<sup>422</sup>, siendo ambas superiores a las de la primera ola del estudio Toledo de Envejecimiento Saludable<sup>284</sup>, donde el 41,8% de la población eran prefrágiles. De cualquier modo, los datos encontrados en general en los trabajos españoles son congruentes con lo referido en la literatura europea, que sitúa la prevalencia de prefrágiles en torno al 47%, desde los estudios más clásicos<sup>421,415</sup>, hasta

incluso la reciente publicación de Alonso Bouzón, tras ajustar los criterios a las características fenotípicas de la población estudiada, encontrando que hasta el 47,8% eran prefrágiles<sup>414</sup>. Por ello, de nuevo nuestros resultados son más equiparables a los obtenidos por Serra Prat<sup>431</sup> en una población de 324 sujetos del área de Barcelona con una edad media de 80,1 años y al estudio Octabaix<sup>425</sup>, que revelan prevalencias de prefrágiles en un 53,7% y un 54,2% de las muestras, respectivamente.

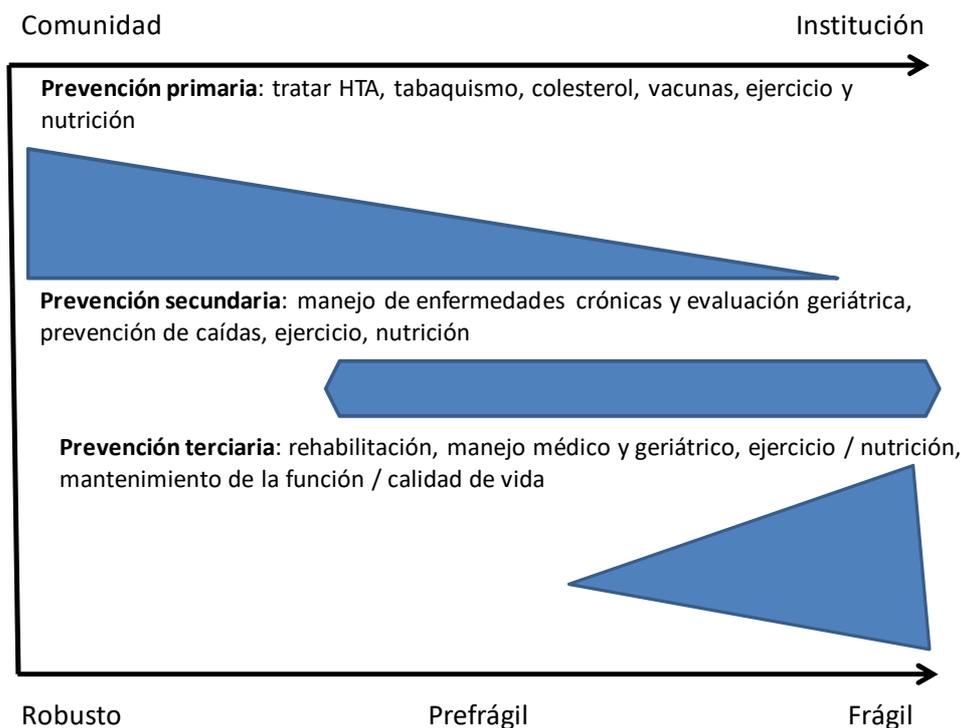
Lógicamente resulta especialmente importante identificar a las personas prefrágiles en la comunidad, ya que pueden implementarse programas de intervención preventiva, modificando así las tasas de eventos adversos asociados y la progresión a fragilidad.

En este sentido, durante años, los resultados de las intervenciones para modificar la fragilidad han resultado bastante heterogéneos. La mayoría de estas intervenciones consistían en programas de ejercicio físico o nutrición, ya fueran solos o combinados<sup>432</sup>. Hasta el momento la combinación de ejercicios aeróbicos y de resistencia ha sido considerado el abordaje más efectivo<sup>433</sup>. Aún así, no todos los programas de intervención fueron efectivos y los nuevos programas que se están desarrollando realizan intervenciones multifactoriales<sup>434</sup>.

Una revisión sistemática (actualmente in press)<sup>435</sup> analiza diversas intervenciones para prevenir o reducir la incidencia de fragilidad en la población anciana. Las intervenciones incluyeron actividad física frente a grupo control; actividad física combinada con la nutrición en comparación con el grupo control; actividad física más nutrición más entrenamiento de memoria frente al grupo control; modificaciones en el hogar; terapias físicas de prehabilitación (terapias físicas, más ejercicio más modificaciones en el hogar) y valoración geriátrica. Nueve de los 14 estudios informaron que la intervención redujo el nivel de fragilidad. Sin embargo los resultados deben ser interpretados con precaución.

En este sentido, parece que mientras la literatura científica no muestre nuevas evidencias, seguirá de actualidad el modelo de intervenciones propuesto por Sternberg<sup>436</sup> en el año 2011:

**Figura 15.** Intervenciones para la prevención de fragilidad. Adaptado y traducido de Sternberg SA



Sobre este esquema básico, en estos momentos tenemos evidencia que apoya 4 intervenciones posibles que han demostrado tener cierta eficacia en el “tratamiento” de la fragilidad: Ejercicio (resistencia y aeróbico); aporte adecuado calórico y de proteínas; Vitamina D y reducción de la polifarmacia<sup>265</sup>.

A día de hoy se han publicado estudios que encuentran beneficio de distintos programas de ejercicio en frágiles, así la realización de ejercicio de resistencia tras fractura de cadera en personas frágiles disminuye tanto la tasa de hospitalización como de institucionalización<sup>437</sup>. Otros resultados beneficiosos relacionan el ejercicio con una disminución de la progresión de la fragilidad y la discapacidad, mejorando el rendimiento funcional, la velocidad de la marcha, la subida de escaleras y el equilibrio, disminuyendo tanto las tasas de depresión como el miedo a caer<sup>438</sup>.

Por su parte, una revisión Cochrane demostró beneficios de la suplementación calórica en cuanto a aumento de peso y reducción de la mortalidad en personas mayores desnutridas<sup>439</sup>. La suplementación protéica aumenta la masa muscular, la

fuerza de agarre, produce aumento de peso y puede actuar sinérgicamente con el ejercicio de resistencia en personas mayores<sup>440-442</sup>.

En los ancianos con déficit objetivado de vitamina D, la suplementación con vitamina D reduce las caídas, las fracturas de cadera y la mortalidad, pudiendo mejorar la función muscular<sup>443-445</sup>.

Como hemos referido en el apartado correspondiente, la polifarmacia es reconocida como un posible contribuyente importante a la patogénesis de la fragilidad<sup>317</sup>. Por lo tanto, la reducción de las prescripciones inapropiadas podría disminuir claramente, por un lado los costes y por otro los efectos secundarios de la medicación en poblaciones frágiles. En este sentido, tanto los criterios de Beers como los criterios STOPP y START pueden ser herramientas útiles para reducir el uso inapropiado de medicamentos en esta población<sup>265</sup>.

### V.3.3. Factores asociados a la fragilidad

Una vez realizado el análisis multivariante, en nuestro estudio se mantienen como factores asociados a la fragilidad la edad, el sexo femenino, el grado de independencia en las AIVD medidas por la escala de Lawton y Brody, el presentar patología osteoarticular o psicopatología, así como estar polimedicado.

**Edad:** En nuestra muestra, la edad se comportó como variable asociada a la fragilidad. Los mayores tuvieron más riesgo de ser frágiles que los individuos más jóvenes del estudio. Así, por cada año de vida aumenta un 19% el riesgo de ser frágil (OR=1,19; IC 95%: 1,11-1,28).

Ya desde la publicación del Cardiovascular Health Study de Fried<sup>150</sup>, se describe asociación entre la fragilidad y la edad avanzada. La mayoría de los trabajos publicados en la literatura coinciden en la asociación entre fragilidad y edad<sup>422,446</sup>. De hecho, los principales trabajos españoles<sup>280-284</sup> encuentran dicha asociación, lo que parece ciertamente lógico teniendo en cuenta que los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, y el acúmulo de patologías y situaciones de estrés repetidas durante la vida hacen al organismo anciano más vulnerable. En nuestro modelo, dicha relación se

mantiene consistente tras ajustar por los diferentes factores, pero Serra Prat<sup>431</sup>, en su trabajo, aunque inicialmente encuentra asociación entre la edad y el estado de fragilidad, sin embargo, su efecto desapareció una vez ajustado por las enfermedades crónicas acumuladas a lo largo de los años.

**Sexo Femenino:** De forma coherente con la mayor parte de la literatura, el sexo femenino también se asocia en nuestra muestra con el fenotipo de Fried de fragilidad. De hecho, las mujeres tienen 20 veces más riesgo de fragilidad que los varones (OR=20,54; IC95%: 9,1-46,33).

Esta asociación, muy clara en la mayor parte de lo publicado no encuentra reproducción en las cohortes de Toledo<sup>284</sup> y Peñagrande<sup>281</sup>, si bien la propia Castell-Alcalá y colaboradores discuten este aspecto refiriendo que “la propia definición de los criterios sobre la base del quintil de la población de hombres y mujeres por separado puede condicionar que en nuestro estudio y en otros no se encuentre la diferencia de fragilidad por sexos, que sí se resalta en otros trabajos”<sup>417,421,430,415</sup>.

Del resto de trabajos españoles, tanto la cohorte de Lérida<sup>282</sup>, Albacete<sup>283</sup>, como Leganés<sup>280</sup>, encuentran una clara relación entre el sexo femenino y la fragilidad, asociación que se mantiene en el más reciente estudio de Serra Prat<sup>431</sup>. En el estudio de Jürschik<sup>422</sup>, el 12,5% de las mujeres eran frágiles frente al 5,2% de los hombres; mientras que en el trabajo de Abizanda y colaboradores<sup>283</sup> hasta un 24,1% de las mujeres cumplían al menos 3 criterios de Fried frente al 12,5% de los varones. Más acusada es la diferencia en el trabajo de Fernández-Bolaños<sup>280</sup>, en el que el sexo masculino sólo está presente en el 9,3% de los frágiles frente al 30,9% en los que las frágiles eran mujeres.

Esta relación, no obstante está presente desde el mismo Cardiovascular Health Study de Fried<sup>150</sup>, que ya demostraba la asociación de la fragilidad con una serie de factores, entre los que se encuentra el sexo femenino.

En anteriores estudios desde un punto de vista cronológico, o con poblaciones de mayor edad, se planteó la hipótesis de que las importantes diferencias en prevalencia de fragilidad por sexos sería consecuencia, en parte, de los marcados

papeles sexuales todavía presentes en este grupo de edad de ancianos, para los cuales la mayoría de las mujeres eran amas de casa con un claro papel doméstico<sup>280</sup>, restricción de la vida social y poca independencia económica mientras que los hombres eran los proveedores, aquellos que habrían de salir de casa para lograr un beneficio económico y, por qué no reconocerlo, a los que culturalmente se les ha permitido realizar una vida más o menos plena fuera del hogar. Esta hipótesis, sin embargo parece denostada en la actual generación, por lo que quizás habría que plantearse que tenga relación con los diferentes cambios fisiológicos desarrollados en cada sexo, al margen de que los ítems del fenotipo de Fried estén ajustados por sexo.

**Capacidad funcional:** El riesgo de fragilidad disminuye un 46% por cada punto más que se alcanza en la escala de Lawton y Brody, de modo que cuanto más independiente es el sujeto para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria, menor es el riesgo de fragilidad (OR=0,54; IC 95%: 0,43-0,67).

En el trabajo realizado en Madrid por Serra-Prat<sup>431</sup>, no hay referencia a la situación funcional de la población, no siendo por tanto valorable la posibilidad de esta asociación.

En el análisis del estudio FRADEA<sup>283</sup> los sujetos frágiles tenían un mayor grado de comorbilidad y discapacidad en actividades básicas de la vida diaria y en actividades instrumentales de la vida diaria que los pre-frágiles o no frágiles, encontrando además en el análisis prospectivo que la pérdida de capacidad en las AIVD confería un riesgo 2 veces mayor de muerte. Por su parte, Ferrer encuentra en la población del estudio Octabaix, realizada con sujetos de 85 años, asociación entre lo que define como deterioro funcional y el estado de fragilidad, lo que en su trabajo multiplica por 5 la probabilidad de presentar dicho fenotipo por cada punto de empeoramiento en dicho índice<sup>424</sup>. En la cohorte Peñagrande<sup>281</sup> no se recoge la capacidad funcional para actividades instrumentales de la vida diaria, definiendo la discapacidad como pérdida de actividades básicas de la vida diaria, en cuyo caso sí encuentran asociación, situación que comparte con la cohorte de Leganés<sup>413</sup>. Jürschik<sup>282</sup> utiliza el índice de Lawton y Brody como variable dicotómica (dependiente/independiente), encontrando igualmente relación entre ser dependiente para las AIVD y el estado de fragilidad.

García-García<sup>284</sup>, por su parte también dicotomiza esta variable, hallando la relación entre ser dependiente para actividades instrumentales para la vida diaria y el fenotipo de fragilidad de Fried. En el mismo sentido, en el Cardiovascular Health Study de Fried, la fragilidad se asoció con la edad avanzada, el sexo femenino, la etnia afroamericana, bajo nivel educacional, los ingresos bajos, la mala salud, la elevada comorbilidad y la discapacidad<sup>150</sup>. Martín Lesende<sup>447</sup> y Avila-Funes<sup>421</sup> encuentran igualmente relación entre la fragilidad y la discapacidad.

De cualquier modo, es importante reseñar que son varios los autores<sup>150,284,428,448</sup> que ponen en el candelero el hecho de que, a pesar de que de forma bastante sistemática la fragilidad aparece asociada a la discapacidad, estas entidades no son lo mismo, ya que entre el 68% y el 87% de los sujetos que tienen cierta dependencia de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria no son frágiles. Del mismo modo, en el trabajo de Castell<sup>281</sup>, un 23% de las personas mayores con fragilidad no presentaban discapacidad, por lo que estamos considerando entidades que, aunque muy relacionadas, son diferentes.

**Condiciones clínicas:** En nuestro estudio el hecho de padecer **patología osteoarticular** multiplica por 3 el riesgo de presentar fragilidad (OR=3,5; IC 95%: 1,51-8,13) mientras que el tener algún proceso encuadrado en la esfera de la **psicopatología** tienen el doble de riesgo que aquellas que no la padecen (OR=2,23; IC95%: 1,12-4,44).

Otros autores han encontrado relación entre el padecer algunas patologías osteoarticulares concretas y fragilidad. Por ejemplo, Serra Prat<sup>431</sup> encuentra asociación significativa entre fragilidad y artritis.

Realmente, parece lógico que cualquier patología a nivel del aparato locomotor pudiese condicionar una limitación en la capacidad para realizar actividad física, situación que en muchas ocasiones puede ser debida al dolor. El dolor puede conducir a baja actividad física, inmovilidad, fatiga y, como consecuencia, atrofia muscular y pérdida de fuerza muscular. A priori, la importancia de esta relación se sustenta en que el dolor debe de ser un factor modificable en la mayoría de las situaciones, por lo que

su adecuado manejo podría contribuir a lograr una mejor capacidad funcional y, con ello, un menor riesgo de desarrollar fragilidad.

En cuanto a la existencia de psicopatología, el propio Serra<sup>431</sup> encuentra relación entre fragilidad y depresión, asociación que también refiere Jürschik<sup>282</sup> en Lérida, aunque sólo en mujeres. La depresión puede actuar reduciendo la vida social activa, el mantenimiento de actividad física, la adecuada ingesta de alimentos saludables, la necesidad de consumir psicofármacos, y un sinnúmero de situaciones que pueden llevar a los individuos a abandonar hábitos saludables favoreciendo por tanto el desarrollo de fragilidad. Múltiples estudios internacionales describen la misma asociación<sup>450-453</sup>.

**Otras condiciones clínicas** Las patologías cardíacas, respiratoria y diabetes no se asociaron de forma significativa en nuestro trabajo con el fenotipo de fragilidad. Inicialmente, esta situación puede ser difícil de comprender por los nexos fisiopatológicos que ambas entidades pudieran compartir. De hecho, autores españoles<sup>454</sup> mantienen en un reciente artículo que son múltiples las razones que explican la mayor prevalencia e incidencia de fragilidad en los sujetos con diabetes, pero por ejemplo, la diabetes es uno de los ítems cuya sola presencia puntúa para fragilidad en el índice acumulativo de Rockwood<sup>455</sup>. Respecto al fenotipo de Fried<sup>150</sup>, si se analizan por separado los 5 criterios que lo componen (perder peso, sentirse exhausto, baja actividad, pobre fuerza muscular, lentitud en la marcha), en los pacientes con diabetes puede existir pérdida de peso por distintos motivos. Por otra parte, cifras de glucemia superiores a 11 mmol/l se asocian a la falta de energía y sentirse exhausto. En los pacientes con diabetes se ha descrito una menor actividad física y menor tolerancia al ejercicio que en los controles<sup>456</sup>, y existe pérdida de masa muscular, pérdida de fuerza muscular y disminución de la velocidad de la marcha. Así, aunque un paciente diabético no debe considerarse frágil por el simple hecho de padecer la enfermedad, si se le debe considerar un paciente de alto riesgo para desarrollar fragilidad y actuar en consecuencia, de manera que si consideramos la fragilidad como un proceso continuo multisistémico, dinámico y potencialmente reversible, en el paciente diabético debemos intensificar de manera especial las medidas para evitar, frenar o revertir su aparición<sup>454</sup>.

De entre los trabajos citados a lo largo de la discusión, el potente Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable<sup>284</sup> tampoco encuentra asociación entre la fragilidad y ningún factor de riesgo cardiovascular, a pesar de la aparente lógica relación descrita entre ellos. Debe tenerse en cuenta además, que puede haber situaciones clínicas y grados pronóstico totalmente diferentes, y en estos estudios únicamente hemos manejado el diagnóstico, pero no su grado funcional.

**Polimedicación:** Las personas polimedicadas tienen 2,6 veces más riesgo que los no polimedicados de desarrollar fragilidad (OR=2,67; IC 95%: 1,08-6,6). Desde hace algún tiempo, hay autores que han encontrado que la polifarmacia está relacionada con un incremento de la fragilidad en los ancianos<sup>317,457,458</sup>. Esta relación podría ser bidireccional de tal manera que del mismo modo que la polifarmacia aumenta la fragilidad, ésta condiciona un aumento de las prescripciones farmacológicas<sup>459</sup>. A pesar de que parece una asociación lógica, no ha sido descrita con la frecuencia que se han hecho otras asociaciones. Aún así esta apreciación también se ha puesto de manifiesto en un reciente trabajo sobre más de 3000 residentes en la comunidad, habiéndose encontrado asociación entre polifarmacia definida como el uso de al menos cinco medicamentos y la fragilidad definida por criterios de Fried<sup>460</sup>, relación estadísticamente significativa que también ha sido publicada en trabajos previos empleando el frailty risk index en lugar del fenotipo de fragilidad de Fried<sup>461</sup>. Wang<sup>462</sup> encuentra que el riesgo de fragilidad se relaciona con el número de fármacos, pero quizás con un riesgo algo menor que el encontrado en nuestra muestra (OR 1.06; IC 95%: 1.01-1.11). De nuevo, el trabajo de Serra<sup>431</sup> encuentra relación estadísticamente significativa entre la fragilidad y estar polimedicado y añade, citando una revisión realizada por su grupo de investigación<sup>463</sup>, que son muchos los fármacos que pueden interactuar con los mecanismos que regulan el equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas, y que mientras algunos, como los inhibidores de la ECA, las biguanidas o el alopurinol, pueden tener efectos beneficiosos en el músculo, otros, como las estatinas, sulfonilureas o glinidas, pueden tener un efecto perjudicial, aunque se precisen más estudios para afirmar con rotundidad esta relación. Al respecto, contamos con el hándicap de que los ensayos a largo plazo con fármacos no están diseñados casi nunca para valorar el impacto que tienen los respectivos tratamientos

en resultados que no sean la propia enfermedad. Por lo tanto, pueden no valorar resultados como fragilidad o mejora funcional<sup>464</sup>. A pesar de ello, existe literatura al respecto de que numerosas medicaciones específicas han mostrado asociación con la fragilidad y sus factores relacionados<sup>459</sup>. En particular, el uso de anticolinérgicos está asociado con fragilidad y factores relacionados como caídas, fracturas de cadera, y reducción de funciones relacionadas con las actividades básicas de la vida diaria<sup>458,465-467</sup>.

Por otra parte, el incremento en el número de enfermedades crónicas que están relacionadas con la fragilidad podría aumentar la polifarmacia. Por ejemplo, la diabetes puede estar asociada con la fragilidad según algunos estudios, tanto por comorbilidad como por polifarmacia en los pacientes geriátricos<sup>468-471</sup>. Pero por otro lado, también hay evidencia que sugiere que la polifarmacia en sí misma podría estar involucrada en el desarrollo de fragilidad<sup>57,472,473</sup>. De hecho, y en la misma línea de lo encontrado por nosotros, la polifarmacia ha mostrado un incremento del doble en la incidencia de desarrollar fragilidad a los dos años en varones<sup>57</sup>. Además, algunos autores sugieren que el alto riesgo de prescripción puede agravar directamente las características clínicas de la fragilidad. Teniendo en cuenta todo lo previo, se aconseja una reducción del número de fármacos tanto para la prevención como para el manejo de la fragilidad<sup>265</sup>.

**Prescripciones potencialmente inapropiadas.** En nuestro trabajo no hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la fragilidad y el uso de prescripciones potencialmente inapropiadas, determinadas tanto por los criterios STOPP como por los de Beers, en sus respectivas Update de 2015. Debe tenerse en cuenta que operativamente la variable es “proporción de mayores que tienen al menos una MPI”, y que por tanto, sea complicado que esto llegue a ponderar lo suficiente como para resultar factor determinante o de riesgo, teniendo en cuenta la complejidad de las herramientas y el elevado número de ítems. Además, como ya se ha visto, los distintos criterios no son equiparables en su relevancia clínica y, paralelamente, en su potencial relación con la fragilidad. Quizás sea de interés en futuros estudios seleccionar aquellos criterios que puedan resultar de mayor riesgo.

Desde luego, conceptualmente la prescripción inapropiada de fármacos es otra vía por la que los medicamentos pueden provocar fragilidad. Por ejemplo, el uso inapropiado de diuréticos en determinados pacientes puede incrementar su fragilidad y los factores asociados causando deshidratación<sup>474-476</sup>. Otro ejemplo es el empleo excesivo e inapropiado de inhibidores de la bomba de protones en los ancianos que puede causar déficit de vitamina B12 y reducción de absorción de calcio, incrementando el riesgo de fractura, que está relacionado con un aumento de la mortalidad<sup>477-479</sup>. Parece evidente que un mal manejo de las pautas medicamentosas puede conducir a fragilidad. Por ejemplo, el sobretratamiento de la diabetes en las personas mayores se asocia con fragilidad<sup>469, 480</sup>.

La Sociedad Británica de Geriátrica recomienda, entre otras medidas, como una exhaustiva Valoración Geriátrica Integral en todos los frágiles, aplicar “checklists” para realizar una revisión de la medicación basada en la evidencia, utilizando como ejemplo de ello los criterios STOPP/START<sup>481</sup>, si bien no hemos encontrado trabajos en los que se establezca una relación explícita entre fragilidad y prescripciones inapropiadas medidas por estos criterios. A pesar de ello, cada vez son más las publicaciones que inciden en la importancia de evitar las prescripciones inapropiadas especialmente en las poblaciones más vulnerables, haciendo especial énfasis en los frágiles, toda vez que está demostrado que la incidencia de prescripciones inadecuadas en ancianos frágiles es elevada y que, en la mayoría de los casos, podría evitarse con una reevaluación adecuada y regular de las prescripciones<sup>482</sup>.

#### **V.3.4. Consecuencias de la fragilidad**

La trascendencia de este síndrome se debe a que actúa como un importante predictor de efectos adversos graves en ancianos (dependencia, institucionalización, mortalidad)<sup>283,274</sup>. En general, la fragilidad aumenta el riesgo de desarrollar cualquier resultado negativo de salud en distintos estudios. En este sentido, aumenta de 1,8 a 2,3 veces el riesgo de mortalidad; de 1,6 a 2,0 veces la pérdida de actividades de la vida diaria; 1,2 a 1,8 veces el riesgo de hospitalización; 1,5 a 2,6 veces el riesgo de limitación física; y entre 1,2 a 2,8 veces el riesgo de caídas y fracturas<sup>483</sup>. Más

novedoso, si cabe y no menos importantes, son los hallazgos de una reciente revisión sistemática y meta-análisis llevados a cabo por un grupo de investigación británico demostrando la evidencia de una asociación inversa consistente entre la fragilidad-prefragilidad y la calidad de vida entre las personas mayores de la comunidad. De este modo, las intervenciones dirigidas a reducir la fragilidad pueden tener el beneficio adicional de mejorar la calidad de vida correspondiente<sup>484</sup>.

Por ello resulta importante reflexionar sobre la viabilidad del cribado de fragilidad en el ámbito de atención primaria, haciendo hincapié en los factores asociados con más frecuencia en la literatura, actividad que permitiría implementar diferentes acciones preventivas: promoción de actividad física, buen control de procesos crónicos, correcto empleo de medicación, así como fomento de la actividad mental y de la participación en la sociedad.

### **V.3.5. Prevalencia de los componentes del fenotipo de fragilidad de Fried en porcentajes**

La prevalencia de cada criterio del fenotipo de Fried en nuestro estudio fue la siguiente: 7,2% para pérdida de peso, mientras que el 19,4% tenía una baja velocidad de la marcha (lentitud), baja energía en un 21,3% de los sujetos de la muestra, 48% para baja actividad física y 63,9% para debilidad medida por la fuerza prensora de la mano dominante. Cuando comparamos estos resultados con los de otros trabajos, como el Estudio Toledo<sup>284</sup>, llama poderosamente la atención las diferencias de prevalencia en dos ítems concretos como son la debilidad y la baja actividad física con prevalencias en torno al 20% en ambos casos frente a los referidos 63,9% y 48%, respectivamente, en el estudio objeto de esta Tesis Doctoral. En este sentido, cabe recordar que, en el Estudio Toledo, estos ítems han sido ajustados a las características de la población española mientras que a los sujetos de la muestra de Málaga se le han aplicado directamente los valores del Cardiovascular Health Study de Linda Fried<sup>150</sup>, por lo que según se ha publicado en trabajos más recientes<sup>414</sup>, es altamente probable que estemos sobreestimando la prevalencia de lentitud, debilidad y actividad física, y de forma consecuente la prevalencia de fragilidad de nuestra muestra. No obstante,

ésta ha sido la aplicación de los criterios de Fried más extendida en la literatura hasta el momento, motivo por el cual nosotros hemos optado por reproducir de la manera más fiel posible el uso de estos criterios y sus valores de referencia. Al intentar comparar estos hallazgos con el resto de estudios realizados en población española, de nuevo vemos que se mantiene la tendencia en cuanto a que nuestros resultados son homogéneos con respecto a los criterios “lentitud” (20,4% y 20,1% en las cortes de Lérida y Peñagrande, respectivamente) y “baja energía” (en casi todos los trabajos revisados se utiliza como referencia el CES-D) con prevalencias de 22,5% en el estudio FRADEA<sup>283</sup>, 25,4% en Lérida<sup>282</sup> y 20,9% en el trabajo de Castell<sup>281</sup> (corte Peñagrande), pero existen grandes diferencias en cuanto a la “baja actividad física” (oscilan entre un 15-20% frente a casi el 50% que encontramos en Málaga), aspecto que justificamos por el diferente modo de determinación de este componente de la fragilidad (PASE, Calcumed, pregunta directa sobre la estimación, etc) y al factor subjetivo que a veces pueden tener estas respuestas, sin poder descartar completamente los diferentes hábitos de vida según el lugar de residencia. Mención aparte merece el componente de “debilidad”, determinado mediante la medición por medio de un dinamómetro de la fuerza prensora de la mano dominante. En este sentido sólo el estudio FRADEA<sup>283</sup> en Albacete, se aproxima con un 45% al casi 64% que hemos encontrado en Málaga ciudad. De nuevo, hemos de hacer constar la heterogeneidad en la medición de este componente, tanto por los distintos modelos de dinamómetro como, en el caso del trabajo de la cohorte de Lérida<sup>282</sup> porque este ítem se determinó mediante una sencilla pregunta (“¿presenta ud. dificultad para sentarse/levantarse de la silla?”, donde los participantes que contestaron que sí fueron categorizados como frágiles) arrojando un poco comparable 14,6% de sujetos con “debilidad” o “baja fuerza muscular”.

Una clara muestra de la heterogeneidad encontrada tanto en la aplicación de algunos de los criterios de Fried, como en los resultados obtenidos al respecto son los hallazgos del estudio Octabaix<sup>427</sup> (sujetos de 86 años), donde si bien, como era de esperar, la baja velocidad de la marcha (lentitud) se detecta en casi un 68% de la muestra, la debilidad (medición de fuerza muscular de mano dominante con dinamómetro) sólo aparece en un sorprendente 18% de los casos.

En cuanto a estudios de fuera de nuestras fronteras, los datos originales de Fried<sup>150</sup> en el Cardiovascular Health Study arrojaron una prevalencia de los componentes del fenotipo de fragilidad muy similares a los obtenidos en el estudio Toledo tras la estandarización de los criterios. Así el 6% presentaba pérdida de peso, un 20% debilidad, baja energía un 17%, mientras el 22% tenía baja actividad física, siendo la velocidad de la marcha baja en un 20%. De nuevo, estos resultados, prácticamente superponibles a los comunicados por García-García y colaboradores<sup>284</sup>, son perfectamente comparables (y similares) en los componentes “pérdida de peso”, “baja energía” y “lentitud” (7,2%, 21,3% y 19,4%, respectivamente) detectados en la población ambulatoria de Málaga, pero difieren ostensiblemente del 64% que hemos detectado que cumplían el componente “debilidad” y el casi 50% de sujetos con “baja actividad física”. Recordamos en este punto que la medición de fuerza prensora se midió en todos los sujetos con dos dinamómetros JAMAR bien calibrados y con una puesta en común muy homogénea de cómo valorarla: siempre animando al paciente durante la prueba, y escogiendo el mejor de 3 intentos.

Siguiendo la línea de lo expuesto previamente, y en este mismo apartado, el Estudio de Las Tres Ciudades<sup>421</sup> muestra la prevalencia de “debilidad” más baja de cuantas se han publicado (12,7%), sólo seguida de cerca por los datos de Jürschik<sup>282</sup> en Lérida (14,6%) y lejos de los 20%-45% entre los que se mueven el resto de trabajos. Esto se debe a que este componente se determinó en ambos estudios (Francia y Lérida) mediante una sencilla pregunta (“¿presenta ud. dificultad para sentarse/levantarse de la silla?”, donde los participantes que contestaron que sí fueron categorizados como frágiles).

Las notables diferencias en los modos de determinar los componentes del fenotipo de fragilidad hacen que no sean comparables los resultados obtenidos en la publicación de Santos-Eggimann<sup>415</sup> con una prevalencia mucho más baja de todos y cada uno de los componentes del fenotipo, excepto de la “baja energía”.

**Tabla LVII.** Prevalencia de fragilidad y prefragilidad en ancianos de la comunidad según fenotipo de fragilidad de Fried

Autor	Año	Grupo Estudio	País	N	Mujeres (%)	Prefrágiles (%)	Frágiles (%)
Fried et al.	2001	Cardiovascular Health Study	Estados Unidos	5,317	58	46.6	6.9
Ble et al.	2006	Invecchiare in Chianti	Italia	827	54	37.8	6.5
Cawthon et al	2007	Osteoporotic Fractures in Men Study	Estados Unidos	5,993	0	40	4
Avila-Funes et al	2008	Three-City Study	Francia	6,078	61	47.6	7
Blyth et al.	2008	Concord Health and Ageing in Men Project	Australia	1,705	0	40.6	9.4
Ensrud et al.	2008	SOF	Estados Unidos	6,701	100	36	17
Fernández Bolaños et al	2008	Aging in Leganes	España	450	51	-	20.4
Ottobacher et al.	2009	Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly	Estados Unidos	2,049	58	47.6	7.6
Santos-Eggiman et al.	2009	Survey of Health, Aging and Retirement in Europe	10 países europeos	7,510	-	42.3	17
Chen et al	2010	Survey of Health and Living Status of the Elderly in Taiwan	Taiwan	2,238	49	40	4.9
Espinoza et al	2010	San Antonio Longitudinal Study of Aging	Estados Unidos	606	58	53.1	9.8
Hubbard et al.	2010	English Longitudinal Study of Ageing	Reino Unido	3,055	56	-	8.1
Song et al	2010	National Population and Health Survey	Canadá	2,740	61	-	22.7
Syddall et al	2010	Hertfordshire Cohort Study	Reino Unido	642	50	-	6.3
Wong et al.	2010	Montreal Unmet Needs Study	Canadá	740	68	49.7	7.4
Castell-Alcalá et al	2010	Corte Peñagrande	España	814	51	-	10.3
García-García et al	2011	Toledo Study for Healthy Aging	España	2,488	56	41.8	8.4
Jürschik et al	2012	FRALLE survey	España	640	60	47	9.6
Abizanda et al	2013	FRADEA	España	993	61	48.5	16.9
Ferrer et al	2013	Estudio Octabaix	España	273	61	54.2	20.5
Serra-Prat et al	2016	Corte Mataró	España	324	48	53.7	14.2

## V.4.- SOBRE LAS LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

### V.4.1.- Limitaciones

En primer lugar, esta muestra no tiene porqué ser representativa de la población heterogénea de ancianos que viven en la comunidad. Por tanto, como cualquier estudio realizado sobre una muestra en una única área geográfica, puede adolecer de validez externa. Procuramos disminuir la variabilidad introducida por los distintos centros y prescriptores, realizando un muestreo aleatorio dentro de los listados de pacientes en los distintos centros. Por otro lado, el estudio es multicéntrico y refleja hábitos de médicos distintos de 12 centros de salud diferentes. No ha habido autoselección de voluntarios, y todos los propuestos dieron su consentimiento. Sin embargo, hemos tenido una serie de rechazos a participar, que han sido analizados para comprobar si se trata de una población con características propias o diferenciales, lo cual constituiría un sesgo. Revisadas las características básicas de estos pacientes, no son de mayor edad, hay cierto predominio de mujeres, y algunos son incapacitados. El principal motivo fue la falta de tiempo por el desempeño de papel de cuidador de otros ancianos o nietos, y el segundo la falta de interés en estos estudios.

Podría haber un error de clasificación diferencial en cuanto a los diagnósticos de estos pacientes. Otros sesgos de información pueden darse en relación con la respuesta inducida y la obsequiosidad al tratarse de una entrevista personal. No se dejó de aplicar ningún ítem por no disponer de datos clínicos, pero sí hubo alguno que se podía prestar a cierta variación “interpretativa”, por ejemplo el criterio L1 (opiáceo como primer escalón para dolor leve, cuando no disponemos de esta valoración mediante EVA en la historia clínica) y el K3 (vasodilatadores en pacientes con hipotensión postural persistente, dato que también puede estar ausente). Estos síntomas como hipotensiones e hipoglucemias muchas veces no se recogen.

Otra potencial debilidad de nuestro estudio es que en algunos pacientes la aplicación de criterios dependientes de parámetros concretos como una cifra de creatinina o filtrado glomerular ha podido afectar a la aplicación de los STOPP/START (en muy pocos casos había estimaciones recientes con orina de 24h, sí se han podido hacer estimaciones indirectas a partir de valores de creatinina, y se daba como

variable perdida si este dato no estaba actualizado durante el último año). Como datos de laboratorio más concretos, sólo hubo dificultad para corroborar cifras actuales de potasio, pero su repercusión sobre la valoración global de MPI es casi despreciable.

Queremos señalar, ante la elevada presencia del criterio de medicación inapropiada relacionado con las BZD, que éste sólo se confirmó cuando el consumo era habitual (los pacientes que tomaban BZD sólo ocasionalmente no computaban como MPI).

#### **V.4.2.- Fortalezas**

Desde el punto de vista metodológico, se ha intentado controlar el máximo de sesgos desde la planificación del estudio. Y, posteriormente, en el análisis. El estudio de los factores relacionados con la polifarmacia y la MPI se realizó mediante un modelo de Regresión Logística Multivariante, controlando la confusión entre variables. Una vez estimado el modelo se llevó a cabo el diagnóstico del mismo, comprobando la ausencia de colinealidad entre las variables independientes mediante el factor de inflación de la varianza generalizado, la linealidad de las variables independientes cuantitativas mediante el gráfico de la variable añadida y la bondad de ajuste del modelo mediante el test de Hosmer-Lemeshow. En muchos de los estudios publicados, o bien no hay análisis de factores de riesgo, o bien se realizan únicamente análisis bivariados.

En contraste con la mayor parte de estudios, realizados sobre amplias bases de datos, en el presente trabajo se obtuvo la información directamente de los pacientes, mediante entrevista personal, de modo que no detectamos lo que se receta, sino lo que se consume. Sin olvidar las especialidades OTC. Para minimizar el sesgo de memoria en la información sobre el consumo de medicamentos, se solicitó con suficiente antelación por vía telefónica que aportasen los informes clínicos, tarjetas de tratamiento de larga duración, y/o los envases de la medicación que recibían. Por tanto, la información sobre consumo de fármacos podemos considerarla fiel, o al menos más fidedigna que la derivada de bases informáticas. Y, sobre todo, nos ha permitido poder aplicar las listas correctamente, prácticamente en todos sus ítems.

Las investigadoras de campo, en todos los casos profesionales de Medicina de Familia que conocen bien el ámbito de Primaria y los pacientes, fueron entrenadas para homogenizar la forma de recoger los datos, realizar las entrevistas y practicar las mediciones necesarias para aplicar los criterios de Fried. El material fue homogéneo y compartido, por lo que las mediciones tienen buena fiabilidad.

Es un hecho favorable haber incluido una destacable cantidad de variables, desde las relacionadas con la medicación, a las sociodemográficas, clínicas, funcionales y de calidad de vida. Todo ello enriquece la descripción de nuestra muestra y el análisis, además de suponer un enfoque integral de los mayores. No hay estudios, centrados en estos objetivos, que recojan un perfil tan detallado de la muestra.

Las aportaciones del presente estudio son la novedad en cuanto a la comparabilidad de las herramientas actualizadas, el enfoque integral de los pacientes y la determinación de fragilidad en una región española de la que, hasta ahora, no hay datos publicados. La hipótesis de valorar ciertas prescripciones de riesgo para fragilidad nos parece relevante y original. Y los resultados animan a continuar en esta línea.

# VI. CONCLUSIONES





## **VI. CONCLUSIONES**

1.- La prevalencia de polifarmacia fue muy elevada (68,6%). Hubo excesiva polifarmacia en la cuarta parte de los pacientes. El promedio fue de 6,8 ( $\pm 4,04$ ) fármacos por persona.

Los grupos ATC más empleados fueron el C (cardiovascular), N (sistema nervioso) y A (digestivo). Omeprazol, Paracetamol, AAS, Simvastatina, Metformina, Metamizol, Enalapril y Bromazepam fueron los medicamentos más consumidos.

2.- El ser mujer (OR 2), la comorbilidad (OR 1,6), y los diagnósticos de hipertensión arterial (OR 3,9), diabetes mellitus (OR 1,93), dislipemia (OR 2,3), patología respiratoria (OR 2,4), patología osteoarticular (OR 1,7), o tener al menos un trastorno psicopatológico (fundamentalmente ansiedad y depresión) (OR 2,1) fueron predictoras de polifarmacia. Por otro lado, el riesgo de polimedicación disminuye un 15% por cada punto que se avanza en la escala de Lawton y Brody.

3.- Las tasas detectadas de medicación potencialmente inapropiada variaron ampliamente según la herramienta empleada, con cifras que iban desde el 35,4% con los STOPP v.1 hasta un 66,8% con su versión actualizada, STOPP v2, que se muestra como el listado más sensible. El índice kappa o de concordancia fue moderado (0,41).

También la actualización de los criterios AGS Beers ha incrementado la prevalencia de medicación potencialmente inapropiada con respecto a su versión previa, pero en menor proporción, de un 47,9% a un 54%. La concordancia entre ambas versiones fue mucho mayor (Kappa=0,85).

4.- El riesgo de tener al menos una MPI, según los STOPP v.2, se incrementó un 26% por cada fármaco añadido, con padecer algún trastorno psicopatológico (OR de 1,9) y con la presencia de insomnio, que aumenta a más del doble el riesgo de tener alguna prescripción inadecuada. Este hecho está probablemente relacionado con el elevado uso de benzodiazepinas. También el padecer alguna patología osteoarticular se asoció a la medicación inapropiada (OR 1,7). El sexo femenino y edades más avanzadas no se comportaron como predictoras de MPI.

En el caso de los Beers 2015 también el número de fármacos, la psicopatología y el insomnio se comportan como factores predictores de medicación inapropiada, pero no otras circunstancias clínicas.

5.- En el caso de las omisiones potenciales de tratamiento, la versión actualizada o START v.2 detectó mayor porcentaje de pacientes con al menos una omisión que los START v.1 (82% vs 50,2%), principalmente debido a la inclusión de las vacunas, y poniendo de manifiesto importantes cambios en el listado (concordancia muy débil, Kappa de 0,13).

6.- La prevalencia de fragilidad en nuestro entorno es elevada, llegando al 24,1% de los pacientes, destacando como criterio de Fried más presente la debilidad muscular (64%), seguido de baja actividad física (48%).

7.- Las mujeres tienen hasta 20 veces más riesgo que los hombres de ser frágiles. La edad también se comporta como predictora, de modo que por cada año más de vida que se acumule aumenta un 19% el riesgo de fragilidad.

Hemos encontrado además una clara relación entre la patología osteoarticular y el padecer alguna psicopatología (fundamentalmente depresión y/o ansiedad) con el estado de fragilidad (OR 3,4 y 2,2, respectivamente).

De acuerdo con nuestra hipótesis de partida la polimedicación se comporta como factor de riesgo de fragilidad (OR 2,6), si bien no se ha confirmado dicha asociación con el hecho de tener al menos una MPI.

# VII. BIBLIOGRAFÍA





## **VII.- BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Romero L, Martín E, Navarro JL, Luengo C. El paciente anciano: demografía, epidemiología y utilización de recursos. En: SEGG ed. Tratado de Geriátría para residentes. Madrid: SEGG; 2006. p 33-47.
- [2] ECEHA. Estudio Cooperativo Español sobre Hipertensión Arterial en el Anciano. Sociedades Españolas de Geriátría, Cardiología, Medicina Familiar y Comunitaria y Liga para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Barcelona: Edipharma; 1996.
- [3] CIS-IMSERSO (1998); La Soledad de las Personas Mayores, estudio 2279, febrero.
- [4] Atención a las personas mayores en situación de dependencia en España. Libro Blanco. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. IMSERSO 2004.
- [5] Blasco F, Martínez J, Villares P, Jiménez A. El paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29: 152-162.
- [6] Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:62-69.
- [7] Lapi F, Pozzi C, Mazzaglia G, Ungar A, Fumagalli S, Marchionni N, et al. Epidemiology of Suboptimal Prescribing in Older, Community Dwellers. A Two-Wave, Population-Based Survey in Dicomano, Italy. *Drugs Aging* 2009; 26: 1029-1038.
- [8] Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an Indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* 2009; 26: 1039-1048.
- [9] Terleira A, Vargas E. Uso de medicamentos. En: Geriátría en Atención Primaria. Ribera JM, Cruz AJ, editores. Madrid: Aula Médica ediciones; 2008. p. 97-106.
- [10] Valderrama E, Rodríguez-Artalejo F, Palacios A, Gabarre P, Pérez del Molino J. Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Pública* 1998;72:209-219.
- [11] Alba C, Gorroñoigoitia A, Litago C, Martín I, Luque A. Actividades preventivas en los ancianos. *Aten Primaria* 2001; 28:161-180.
- [12] Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone survey. *JAMA.* 2002; 287:337-344.

- [13] Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svärdsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1004-1009.
- [14] Nobili A, Tettamanti M, Frattura L, Spagnoli A, Ferraro L, Marrazzo E, et al. Drug use by the elderly in Italy. *Ann Pharmacother.* 1997;31:416-422.
- [15] Baena JM, Martínez MA, Tomás J. Selección de medicamentos en el anciano (I). Características diferenciales y criterios genéricos de selección. *FMC. Form Med Contin Aten Prim.* 2003;10:501-507.
- [16] Ariño S. Prescripción de fármacos en el paciente geriátrico. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008;09:207-218.
- [17] Armijo JA, Sánchez MB. Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: *Farmacología Humana.* Florez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 147-183.
- [18] Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, et al. Underuse of medications for chronic diseases in the oldest of community-dwelling older frail Japanese. *J Am Geriatr Soc.* 2006 ;54:598-605.
- [19] Conejos MD, Sanchez M, Delgado E, Sevilla I, González S, Montero B, et al. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. *European Geriatric Medicine* 2010; 1: 9-14.
- [20] Cegala DJ, Marinelli T, Post D. The effects of patient communication skills training on compliance. *Arch Fam Med.* 2000;9: 57-64.
- [21] De Vries TPGM. Presenting clinical pharmacology and therapeutics: A problem based approach for choosing and prescribing drugs. *Br J Clin Pharmacol.*1993;35:581-586.
- [22] García P, Gastelurrutia MA, Baena MI, Fisac F, Martínez F. Validación de un cuestionario para medir el conocimiento de los pacientes sobre sus medicamentos. *Aten Primaria* 2009;4:661-669.
- [23] Pham CB, Dickman RL. Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician.* 2007;76:1837-1844.
- [24] Lam DP, Mak CF, Chan SM, Yao RW, Leung SS, You JH. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly Hong Kong Chinese patients. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:203-205.

- [25] Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005;293:1348-1358.
- [26] Delgado O, Nicolás J, Martínez I, Serrano A, Anoz L, Fernández F. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos polimedcados. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. *Med Clin* 2009;133:741–744.
- [27] Yong TY, Lau SY, Li JY, Hakendorf P, Thompson CH. Medication prescription among elderly patients admitted through an acute assessment unit. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12:93-101.
- [28] Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: Results of the Kuopio 75+ study: A cross-sectional analysis. *Drugs Aging*. 2009;26:493–503.
- [29] Stewart RB. Polypharmacy in the elderly: A fait accompli? *DICP*. 1990;24:321-323.
- [30] Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1992;8:143-158.
- [31] Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5:345-351.
- [32] Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: Correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:197-202.
- [33] Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA. Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: A retrospective data analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4:134-143.
- [34] Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA. Analysis of polypharmacy in older patients in primary care using a multidisciplinary expert panel. *Br J Gen Pract*. 2006;56:504-510.
- [35] Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:809-817.
- [36] Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging*. 1994;4:449-461.
- [37] Thomas HF, Sweetnam PM, Janchawee B, Luscombe DK. Polypharmacy among older men in South Wales. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:411-415.

[38] Zarowitz BJ, Stebelsky LA, Muma BK Romain TM, Peterson EL. Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1636-1645.

[39] 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. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:592-599.

[40] Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 ;63:187-195.

[41] McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163–184.

[42] Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; Investigators of the GIFA Study. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: Results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:157–162.

[43] Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP, et al. Suboptimal medication use and mortality in an older adult communitybased cohort: Results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:170-175.

[44] Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006 ;54:1516-1523.

[45] Saltvedt I, Spigset O, Ruths S, Fayers P, Kaasa S, Sletvold O. Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomised study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 921–928.

[46] Martin I, Hall J, Gardner T. Prescribing for patients aged 65 years and over in New Zealand general practice. *N Z Med J*. 2002;115:U221.

[47] Kennerfalk A, Ruigomez A, Wallander MA, Wilhelmsen L, Johansson S. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United Kingdom. *Ann Pharmacother*. 2002;36:797–803.

[48] Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res*. 2003;33:323–328.

[49] Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med*. 1996; 100: 428-437.

- [50] Fillit HM, Futterman R, Orland BI, Chim T, Susnow L, Picariello GP, et al. Polypharmacy management in Medicare managed care: changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews. *Am J Manag Care*. 1999; 5: 587-594.
- [51] Rossi MI, Young A, Maher R, Rodriguez KL, Appelt CJ, Perera S, et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5: 317-323.
- [52] Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, Lindblad CI, Pieper CF, Ruby CM, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 1518-1523.
- [53] Chan DC, Hao YT, Wu SC. Polypharmacy among disabled Taiwanese elderly: a longitudinal observational study. *Drugs Aging*. 2009;26:345-354.
- [54] Finkers F, Maring JG, Boersma F, Taxis K. A study of medication reviews to identify drug-related problems of polypharmacy patients in the Dutch nursing home setting. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:469-476.
- [55] Harugeri A, Joseph J, Parthasarathi G, Ramesh M, Guido S. Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. *J Postgrad Med*. 2010; 56: 186-191.
- [56] Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:34-41.
- [57] Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ, et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91:521-528.
- [58] Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging*. 2010; 27:1019-1028.
- [59] Gavilán E, Morales MT, Hoyos JA, Perez AM. Polimedición y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmovilizados que viven en la comunidad. *Aten Primaria*. 2006; 38:476-482.
- [60] Vega S, López L, Bermejo F, De la Rosa L, De Bustos M, Sampedro M et al. Consumo de fármacos en población mayor de 60 años en una zona rural. *Atención Primaria*. 1996; 17: 496-500.
- [61] Arbas E, Garzón R, Suárez A, Buelga C, Pozo M, Comas A, et al. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años: problemas potenciales y factores asociados. *Atención Primaria*. 1998; 22: 165-170.

[62] Lázaro del Nogal M. Indicadores sanitarios. En: Guillén Llera F, Ribera Casado, editores. Geriátría XXI. 1ª ed. Madrid: EDIMSA, 2000; 85-125.

[63] Flaherty JH, Perry HM, Lynchard GS, Morley JE. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55: 554-559.

[64] Odubanjo E, Bennett K, Feely J. Influence of socioeconomic status on the quality of prescribing in the elderly— a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58: 496–502.

[65] Perry BA, Turner LW. A prediction model for polypharmacy: Are older, educated women more susceptible to an adverse drug event? *J Women Aging.* 2001;13:39–51.

[66] Al-Windi A. Determinants of medicine use in a Swedish primary health care practice population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:47–51.

[67] Fillenbaum GG, Homer RD, Hanlon JT, Landerman LR, Dawson DV, Cohen HJ. Factors predicting change in prescription and nonprescription drug use in a community-residing black and white elderly population. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:587-593.

[68] Chrischilles EA, Foley DJ, Wallace RB, et al. Use of medications by persons 65 and over: Data from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Gerontol.* 1992;47:137-144.

[69] Fulton M, Allen E. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *JAANP.* 2005;17:123-132.

[70] Wilke A, Soldado C, Moliner C, Gené J, Lozano P. Uso racional de fármacos en el anciano. *Atención Primaria.* 1997; 19:96-100.

[71] Espino DV, Lichtenstein MJ, Hazuda HP, Fabrizio D, Wood RC, Goodwin J. Correlates of prescription and over-the-counter medication usage among older Mexican Americans: The Hispanic EPESE study (Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly). *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:1228-1234.

[72] Frutos E, Martín-Corral JC, Galindo P. Factores asociados a la polifarmacia en población anciana no institucionalizada. Análisis de la submuestra de la Encuesta Nacional de Salud 2006 para personas mayores de Castilla y León. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46:303-306.

[73] NikolausT, Kruse W, Bach M, Specht-Leible, Oster P, Schlierf G. Elderly patients` problems with medication: an in hospital and follow-up study. *Eur J Pharmacol.* 1996; 49: 255-259.

[74] Lewis T. Using the NO TEARS tool for medication review. *BMJ.* 2004;329:434.

- [75] Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 1999;33:1147-1153.
- [76] Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, et al. Drug associated hospital admissions in older medical patients. *JAm Geriatr Soc.* 1988;36:1092-1098.
- [77] Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, Sloane RJ, Lindblad CI, Ruby CM, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:511-515.
- [78] Hanlon JT, Schmader KE, Gray S. Adverse drug reactions. In: Delafuente JC, Stewart RB, eds. *Therapeutics in the Elderly.* 3rd ed. Cincinnati, Ohio: Harvey Whitney Books; 2001. p 289-314.
- [79] Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348:1556-1564.
- [80] Pirmohamed M, 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;329:15-19.
- [81] Chan M, Nicklason F, Vial J.H. Adverse drugs events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J.* 2001; 31:199-205.
- [82] Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drugs events in emergency department patients. *Ann Emerg Med.* 2002; 39:258-267.
- [83] Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1997, 45:945-948.
- [83] Davidson W. Hábitos en la prescripción. En: Exton-Smith AN, Weksler ME eds. *Tratado de Geriatria (Vol.2).* 1988. Barcelona. Editorial JIMS. p. 531-536.
- [84] Williamson J. Prescribing problems in the elderly. *Practitioner* 1978; 200:749-755.
- [85] Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med.* 2000,209:87-94.
- [86] Weingart SN, Gandhi TK, Seger AC, Seger DL, Borus J, Burdick E, et al. Patient-reported medication symptoms in primary care. *Arch Intern Med.* 2005;165:234-240.
- [87] Rask KJ, Wells KJ, Teitel GS, Hawley JN, Richards C, Gazmararian JA. Can an algorithm for inappropriate prescribing predict adverse drug events? *Am J Manag Care.* 2005, 11:145-151.

[88] Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1017-1025.

[89] Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality: a population based study of the very old. *Drugs Aging.* 2005;22:69-82.

[90] Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as a causes of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002, 50:1962-1968.

[91] Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:95-104.

[92] Magaziner J, Cadigan DA, Fedder DO, Hebel JR. Medication use and functional decline among community dwelling older women. *J Aging Health.* 1989;1:470-484.

[93] Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Di Muzio M, et al; Pharmacosur Veillance in the Elderly Care Study Group. Potentially inappropriate medications and functional decline in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1007-1014.

[94] Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:30-39.

[95] Zieme G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HA, van der Cammen TJ, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61: 218-223.

[96] Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K et al. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2011; 11:438-444.

[97] Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Roberts MS. Medication management at home: medication-related risk factors associated with poor health outcomes. *Age Ageing.* 2005; 34: 626-632.

[98] Incalzi AR, Capparella O, Gemma A, Proceda P, Raccis G, Sommella L. A simple method of recognizing geriatrics patients at risk for death and disability. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40: 34-38.

[99] Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Suzuki Y, Iguchi A. Underappreciated predictors for postdischarge mortality in acute hospitalized oldest-old patients. *Gerontology.* 2006; 52: 92-98.

- [100] Franic DM, Jiang JZ. Potentially inappropriate drug use and health-related quality of life in the elderly. *Pharmacotherapy*. 2006;26:768-778.
- [101] Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann. Pharmacother*. 2000; 34:338–346.
- [102] Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM, et al. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother*. 2004;38:9-14.
- [103] Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Fourrier A, Merle L. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging*. 2006; 23: 49–59.
- [104] Maio V, Yuen EJ, Novielli K, Smith KD, Louis DZ. Potentially inappropriate medication prescribing for elderly outpatients in Emilia Romagna, Italy: a population-based cohort study. *Drugs Aging*. 2006;23:915-924.
- [105] Wawruch M, Fialova D, Zikavska M, Wsolova L, Jezova D, Kuzelova M, et al. Factors influencing the use of potentially inappropriate medication in older patients in Slovakia. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33:381-392.
- [106] de Oliveira Martins S, Soares MA, Foppe van Mil JW, Cabrita J. Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients – effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci*. 2006;28:296-301.
- [107] Ay P, Akici A, Harmanc H. Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul, Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43:195-202.
- [108] Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:936-947.
- [109] Weston AL, Weinstein AM, Barton C, Yaffe K. Potentially inappropriate medication use in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:318-321.
- [110] Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing*. 2008;37:96-101.
- [111] Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and hip fractures in older people: an evaluation of the relationship. *CNS Drugs*. 2003;17:825–837.

[112] Larson EB, Kukull WA, Buclmer D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1987;107:169-173.

[113] Moore AR, O'Keeffe ST. Drug induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging.* 1999;15:15-28.

[114] Gurwitz JH, Rochon P; Food and Drug Administration (U.S.). Improving the quality of medication use in elderly patients: a not-so-simple prescription. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1670-1672.

[115] Lipton HL, Bird JA. The impact of clinical pharmacists' consultations on geriatric patients' compliance and medical care use: A randomized controlled trial. *Gerontologist.* 1994;34:307-315.

[116] Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long term persistence in the use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* 2002;288:455-461.

[117] Palop V, Martínez-Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2004; 28:113-120.

[118] O'Dogherty P, Morell E, Molero D, Martínez C, Martín C, López S. Relación de la adhesión al tratamiento médico farmacológico con factores sociales, funcionales y con el estado cognitivo en población demandante de edad avanzada. *Aten Primaria.* 1997;20:324-328.

[119] Martínez-Mir I, Palop V. El problema del incumplimiento terapéutico en diferentes áreas. En: Sacristán JA, García FM, Martínez-Mir I, Palop V, Amado E, coords. *Cumplimiento Terapéutico.* Madrid: Fundación Lilly, 2001:73-86

[120] Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurements, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004;38:303-312.

[121] Haynes RB, Taylor DW, Sackett DJ, editores. *Compliance in heart care.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976, 516.

[122] Haynes RB, Wang E, Da Mota Gomes M. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Educ Counselling.* 1987;10:155-156.

[123] Cuenca R, Ortiz de Apodaca MA. Incumplimiento terapéutico ambulatorio en ancianos tratados con digoxina. *Aten Primaria.* 1998;21:302-306.

[124] Grupo de Trabajo sobre Incumplimiento. Incumplimiento terapéutico en los ancianos. *Med Clin (Barc).* 1993;100:736-740.

- [125] Leal M, Abellán J, Casa MT, Martínez J. Paciente polimedcado: ¿conoce la posología de la medicación?, ¿afirma tomarla correctamente?. *Aten Primaria*. 2004;33:451-456.
- [126] Merino J, Gil VF. Cumplimiento: un hallazgo y un desafío. *Med Clin*. 2001;116:1-3.
- [127] Marquez E, Casado JJ. El incumplimiento farmacológico en el tratamiento de prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Med Clin*. 2001; 116:46-51.
- [128] Rodriguez EP, Zorat M, Gené J. Cumplimiento y entrevista clínica. *Med Clin* 2001; 116: 52-55.
- [129] Márquez E, Casado JJ, Márquez JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *FMC*. 2001;8:558-573.
- [130] Rigueira AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos de España? *Aten Primaria*. 2001; 27: 559-568.
- [131] García-Reyes M, López-Torres J, Ramos E, Alcarria A, Fernández C, López Verdejo MA. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Med Clin*. 2002;118:371-375.
- [132] Escamilla JA, Castañer O, Benito S, Ruiz E, Burrull M, Sáenz N. Motivos de incumplimiento terapéutico en pacientes mayores polimedcados, un estudio mediante grupos focales. *Aten Primaria*. 2008;40:81-85.
- [133] García-Pérez AM, Prados-Torres D, Sánchez de la Cuesta F. Cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. *Semergen*. 2004;30:55-59.
- [134] Ros I, Guañabens N, Codina C, Peris P, Roca M, Monegal A, et al. Análisis preliminar de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis. Comparación de distintos métodos de evaluación. *REEMO*. 2002;11:92-96.
- [135] Orueta R, Toledano P, Gómez-Calcerrada RM. Cumplimiento terapéutico. *SEMERGEN*. 2008;34:235-243.
- [136] Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2006;29:40-48.
- [137] Serra-Prat M, Bartolomé M, Fité B, Agustí C. Eficacia de un sistema personalizado de dosificación (SPD) en la mejoría del cumplimiento terapéutico en ancianos polimedcados. *Aten Primaria*. 2006; 37:524-526.
- [138] INE. Disponible en URL: <http://www.ine.es/prensa/np587.pdf>. [Accedido 19 de Abril de 2016].

[139] Lin CF, Wang CY, Bai CH. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study. *Drugs Aging*. 2011; 28: 219-225.

[140] Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*. 2007;30:911-918.

[141] Sjöqvist F. Drug Interactions (in Swedish) [online]. Disponible en URL: <http://www.fass.se>

[142] Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin*. 2007;129:27-35.

[143] Ayani I, Aguirre C, Gutiérrez G, Madariaga A, Rodríguez-Sasiaín JM, Martínez-Bengoechea MJ. A cost-analysis of suspected adverse drug reactions in a hospital emergency ward. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999;8:529-534.

[144] Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J*. 2007;9:430-434.

[145] Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170:1648-1654.

[146] Villafaina A, Gavilán E. Pacientes polimeditados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011; 35: 114-123.

[147] Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people. *BMJ*. 2008;336:606-609.

[148] Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:514-522.

[149] Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Is It Possible to Reduce Polypharmacy in the Elderly?: A Randomised, Controlled Trial . *Drugs Aging*. 2001;18:143-149.

[150] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2001;56: 146–156.

- [151] Castelino RL, Hilmer SN, Bajorek BV, Nishtala P, Chen TF. Drug Burden Index and potentially inappropriate medications in community-dwelling older people: the impact of Home Medicines Review. *Drugs Aging*. 2010;27:135-148.
- [152] Gnjjidic D, Bell JS, Hilmer SN, Lonnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Drug Burden Index associated with function in community-dwelling older people in Finland: a cross-sectional study. *Ann Med*. 2012; 44:458-467.
- [153] Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007; 167:781–787.
- [154] Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB, et al.; Health ABC Study. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med*. 2009;122:1142–1149.
- [155] Gnjjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Naganathan V, Abernethy DR, et al. Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:97–105.
- [156] Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and physical function in older people in residential aged care facilities. *Age Ageing*. 2010;39:503–507.
- [157] Gnjjidic D, Le Couteur DG, Abernethy DR, Hilmer SN. Drug Burden Index and Beers criteria: impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52: 258-265.
- [158] Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: Neither too much or too little. *JAMA*. 1999; 282:113-115.
- [159] O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing*. 2008;37:138-141.
- [160] Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents: UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 1825-1832.
- [161] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
- [162] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2716-2724.

- [163] Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007; 370:173-184.
- [164] Pugh MJ, Fincke BG, Bierman AS, Chang BH, Rosen AK, Cunningham FE, et al. Potentially inappropriate prescribing in elderly veterans: are we using the wrong drug, wrong dose, or wrong duration? *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1282-1289.
- [165] Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045-1051.
- [166] Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:273-279.
- [167] Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med*. 2001;135:642-646.
- [168] Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Acove quality indicators. *Ann Intern Med*. 2001;135:653-667.
- [169] McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J*. 1997;156:385-391.
- [170] Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7:103-107.
- [171] Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: A comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalised patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:617-626.
- [172] Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:725-731.
- [173] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening tool of older persons' prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2008; 46:72-83.
- [174] Laroche ML, Charmes JP, Bouthier F, Merle L. Inappropriate medications in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:94-97.
- [175] Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini P, et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and

START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in 6 European countries. *Age Ageing*. 2009; 38:603-606.

[176] Ryan C, O'Mahony D, Byrne S. Application of STOPP and START criteria: interrater reliability among pharmacists. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1239-1244.

[177] Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008; 47: 35-51.

[178] 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: 153-159.

[179] Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:543-551.

[180] The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:616-631.

[181] Zhan C, Sangl J, Bierman A, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community dwelling elderly: Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001;286:2823-2829.

[182] Zhang YJ, Liu WW, Wang JB, Guo JJ. Potentially inappropriate medication use among older adults in the USA in 2007. *Age Ageing*. 2011;40:398-401.

[183] Buck MD, Atreja A, Brunker CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM, et al. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic health records. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:84-92.

[184] Marcum ZA, Hanlon JT. Commentary on the new American Geriatric Society Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:151-159.

[185] Fick DM, Semla TP. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: new year, new criteria, new perspective. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:614-615.

[186] Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the elderly. *Amer J Med*. 2004;116:394-401.

[187] Khun-Thiel A, Wei C, Wheling M. The FORTA authors/expert panel members. Consensus Validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: A Clinical Tool for

Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging*. 2014;31:131-140.

[188] Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM List: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries.. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:861-75.

[189] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*. 2015;44:213-8.

[190] Delgado E, Montero-Errasquín B, Muñoz M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano I, Sánchez-Castellano C, Cruz-Jentoft AJ. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:89-96.

[191] American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Nov;63(11):2227-46.

[192] Chang CB, Chan DC. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging*. 2010;27:947-957.

[193] Wilcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*. 1994;272:292-296.

[194] Simon SR, Chan KA, Soumerai SB, Wagner AK, Andrade SE, Feldstein AC, et al. Potentially inappropriate medication use by elderly persons in U.S. Health Maintenance Organizations, 2000-2001. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:227-232.

[195] Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, et al. Inappropriate Prescribing for Elderly Americans in a Large Outpatient Population. *Arch Intern Med*. 2004;164:1621-1625.

[196] Carey IM, De Wilde S, Harris T, Victor C, Richards N, Hilton SR, et al. What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis of UK primary care patient record database. *Drugs Aging*. 2008; 25: 693-706.

[197] Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, et al. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care*. 2006; 44 (8): 722-730.

[198] Lai HY, Hwang SJ, Chen YC, Chen TJ, Lin MH, Chen LK. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther*. 2009; 31: 1859-1870.

- [199] Maio V, Del Canale S, Abouzaid S; GAP Investigators. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35:219-229.
- [200] Spore D, Mor V, Larrat P, Hawes C, Hiris J. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am J Public Health.* 1997;87:404-409.
- [201] Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:26-34.
- [202] Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:453-459.
- [203] Nixdorff N, Hustey FM, Brady AK, Vaji K, Leonard M, Messinger-Rapport BJ. Potentially inappropriate medications and adverse drug effects in elders in the ED. *Am J Emerg Med.* 2008;26:697-700.
- [204] Ruggiero C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, Gasperini B, Cherubini A. Inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents: the Italian perspective. *Drugs Aging.* 2009;26,Suppl 1:15-30.
- [205] Dedhiya SD, Hancock E, Craig BA, Doebbeling CC, Thomas J 3rd. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:562-570.
- [206] Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, et al; ULISSE Study Group. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging.* 2010;27:747-758.
- [207] Morandi A, Vasilevskis EE, Pandharipande PP, Girard TD, Solberg LM, Neal EB, et al. Inappropriate medications in elderly ICU survivors: where to intervene? *Arch Intern Med.* 2011;171:1032-1034.
- [208] Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Barry P, Gallagher P, Byrne S. Appropriate prescribing in the elderly: an investigation of two screening tools, Beers criteria considering diagnosis and independent of diagnosis and improved prescribing in the elderly tool to identify inappropriate use of medicines in the elderly in primary care in Ireland. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34:369-376.
- [209] van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KMC, van der Cammen TJM, Stricker BHCH, et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria – a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60:137-144.

- [210] Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K. Polypharmacy and potential inappropriateness of pharmacological treatment among community-dwelling elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007; 44: 303–309.
- [211] Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling, elderly patients: a population-based survey. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1707–1712.
- [212] De Wilde S, Carey IM, Harris T, Richards N, Victor C, Hilton SR, et al. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 658–667.
- [213] Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr.* 2009;9:5.
- [214] Hogan DB, Maxwell CJ, Fung TS, Eby EM. Regional variation in the use of medications by older Canadians- a persistent and incompletely understood phenomena. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:575–582.
- [215] 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, 37:673-679.
- [216] Montero-Erasquin B, Sánchez-Cuervo M, Sánchez-Castellano M, Delgado-Silveira E, Bermejo-Vicedo T, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate prescription in geriatric outpatients: A comparison of two instruments. *J Nutr Health Aging.* 2008;12:585.
- [217] Ryan C, Kennedy J, O'Mahony D, Byrne S. Potential inappropriate prescribing in elderly patients in Primary Care. *J Nutr Health Aging.* 2008;12:586.
- [218] O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, O'Connor M, Kennedy J. STOPP  $\alpha$  START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine.* 2010; 1: 45-51.
- [219] Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly-a modern epidemic *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1085-1094
- [220] Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing.* 2007; 36: 632–638.
- [221] Regueiro M, Mendy N, Cañas M, Farina HO, Nagel P. Uso de medicamentos en adultos mayores no institucionalizados. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011; 28: 643-647.

- [222] Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of evidence. *J Am Pharm Assoc.* 2002;42:847-457.
- [223] Lin HY, Liao CC, Cheng SH, Wang PC, Hsueh YS. Association of potentially inappropriate medication use with adverse outcomes in ambulatory elderly patients with chronic diseases: Experience in a Taiwanese medical setting. *Drugs Aging.* 2008;25:49–59.
- [224] Heininger-Rothbucher D, Daxecker M, Ulmer H, Gritsch W, Pechlaner C, Wiedermann CJ. Problematic drugs in elderly patients presenting to a European emergency room. *European Journal of Internal Medicine.* 2003; 14, 372–376.
- [225] Blasco Patiño F, Pérez Maestu R, Martínez López de Letona J, Jiménez AI, García Navarro MJ. Estudio del consumo de fármacos inadecuados o no indicados en el anciano que ingresa en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna.* 2008; 25:269-274.
- [226] Fu AZ, Jiang JZ, Reeves JH, Fincham JE, Liu GG, Perri M 3rd. Potentially inappropriate medication use and healthcare expenditures in the US community-dwelling elderly. *Med Care.* 2007;45:472-476.
- [227] Johnson JA, Bootman JL . Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1949–1956.
- [228] Leikola S, Dimitrow M, Lyles A, Pitkälä K, Airaksinen M. Potentially Inappropriate Medication Use among Finnish non-institutionalized people aged  $\geq 65$  years: a register-based, cross-sectional, National Study. *Drugs Aging.* 2011; 28: 227-236.
- [229] Beers MH, Fingold SF, Ouslander JG, Reuben DB, Morgenstern H, Beck JC. Characteristics and quality of prescribing by doctors practicing in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:802-807.
- [230] Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging.* 1998;12:43-53.
- [231] 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;289:1107-1116.
- [232] Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med.* 1998;339:875-882.
- [233] Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. Adverse Drug Events Prevention Study Group. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA.* 1997;277:307-311.

[234] Avorn J. The prescription as final common pathway. *Int J Technol Assess HealthCare*. 1995;11:384-390

[235] Hanlon JT, Fillenbaum GG, Kuchibhatla M, Artz MB, Boult C, Gross CR, et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care*. 2002;40:166–176.

[236] Landi F, Russo A, Liperoti R, Barillaro C, Danese P, Pahor M, et al. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:791–799

[237] Albert SM, Colombi A, Hanlon J. Potentially inappropriate medications and risk of hospitalization in retirees: analysis of a US retiree health claims database. *Drugs Aging*. 2010;27:407-415.

[238] 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*. 2011; 171: 1013-1019.

[239] Corsonello A, Pranno L, Garasto S, Fabietti P, Bustacchini S, Lattanzio F. Potentially inappropriate medication in elderly hospitalized patients. *Drugs Aging*. 2009;26 Suppl 1:31-39.

[240] Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing*. 1992, 21:294-300.

[241] Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005, 165:68-74.

[242] Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:200-209.

[243] Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard B, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. 2007, 63:177-186.

[244] Page RL, Ruskin 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, 4:297-305.

[245] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-2012.

- [246] Goltz L, Kullak-Ublick GA, Kirch W. Potentially inappropriate prescribing for elderly outpatients in Germany: a retrospective claims data analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50:185-194.
- [247] Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69:543-552.
- [248] Bradley MC, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly D, Parsons C, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1425-1433.
- [249] Wehling M. [Drug therapy in the elderly: Too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133:2289–2291.
- [250] Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:560-561.
- [251] Frohnhofen H, Michalek C, Wehling M. [Assessment of drug treatment in geriatrics with the new FORTA criteria]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136:1417-1421.
- [252] Scott IA, Gray LC, Martin JH, Mitchell CA. Minimizing Inappropriate Medications in Older Populations: A 10-step Conceptual Framework. *Am J Med.* 2012;125:529-537.
- [253] Maio V, Jutkowitz E, Herrera K, Abouzaid S, Negri G, Del Canale S. Appropriate medication prescribing in elderly patients: how knowledgeable are primary care physicians? A survey study in Parma, Italy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2010; 35, 219-229.
- [254] Ramaswamy R, Maio V, Diamond JJ, Talati AR, hartmann CW, Arenson C et al. Potentially inappropriate prescribing in elderly: assessing doctor knowledge, confidence and barriers. *J Eval Clin Pract.* 2011 Dec;17(6):1153-1159.
- [255] Akishita M, Arai H, Inamatsu T, Kuzuya M, Suzuki Y, Teramoto S, et al; Working Group on Guidelines for Medical Treatment and its Safety in the Elderly. Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: commission report of the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int.* 2011;11:3-7.
- [256] Tulner LR, van Campen JP, Frankfort SV, Koks CH, Beijnen JH, Brandjes DP, et al. Changes in under-treatment after comprehensive geriatric assessment: an observational study. *Drugs Aging.* 2010;27:831-843.

[257] Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts M. Interventions that can Reduce Inappropriate Prescribing in the Elderly: A Systematic Review. *Drugs & Aging*. 2009;26:1013-1028.

[258] Use of High Risk Medications in the Elderly. National Committee on Quality Assurance. Disponible en: <http://www.ncqa.org/portals/0/hedisqm/HEDIS2008/Vol2/NDC/Table%20DAE-A.doc>. [Accedido 24 de Octubre de 2005].

[259] Pugh MJ, Hanlon JT, Wang CP, Semla T, Burk M, Amuan ME, et al. Trends in use of high-risk medications for older veterans: 2004 to 2006. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1891–1898.

[260] Fu AZ, Tang AS, Wang N, Du DT, Jiang JZ. Effect of Medicare Part D on potentially inappropriate medication use by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:944-949.

[261] Chang CB, Chen JH, Wen CJ, Kuo HK, Lu IS, Chiu LS, et al. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:482-489.

[262] Nagendra H, Harugeri A, Parthasarathi G, Ramesh M. Potentially inappropriate medication use in Indian elderly: Comparison of Beers' criteria and Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; 12:506-514.

[263] Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivelä SL, Lyles A, Leikola SN. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1521-1530.

[264] Oscanoa T, Romero-Ortuno R, Cruz-Jentoft A. Negative stereotypes associated with frailty in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016; 51:225-228.

[265] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392–7

[266] Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: A Delphi method based consensus statement: The frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62–7.

[267] Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: Different instruments for different purposes. *Age Ageing*. 2014;43:10–2

[268] Villacampa-Fernández P, Navarro-Pardo E, Tarín JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: Two related yet different concepts. *Maturitas*. 2017;95:31-35.

- [269] Boers M, Cruz Jentoft AJ. A new concept of health can improve the definition of frailty. *Calcif Tissue Int*. 2015;97:429–31.
- [270] Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381: 752–762.
- [271] Abizanda Soler P, Gomez-Pavón J, Martín Lesende I, et al. Detección y prevención de la fragilidad: una nueva perspectiva de prevención de la dependencia en las personas mayores. *Med Clin*. 2010;135;713-9.
- [272] Ferrucci I, Guralnik M, Studenski S, et al. Designing randomized controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report . *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:625-34.
- [273] Romero Rizos L, Abizanda Soler P. Fragilidad como predictor de episodios adversos en estudios epidemiológicos: Revisión de la literatura. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48:285–9.
- [274] Martínez-Reig M, Flores Ruano T, Fernández Sánchez M, Noguerón García A, Romero Rizos L, Abizanda Soler P. Frailty and long term mortality, disability and hospitalisation in Spanish older adults. The FRADEA Study. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:254-9.
- [275] Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Woo J. Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:281–6.
- [276] Martín Lesende I, Gorroñoigoitia Iturbe A, Gomez Pavón J, Baztán Cortés JJ, Abizanda Soler P. El anciano frágil. Detección y tratamiento en Atención Primaria. 2010; 42 (7):388-93.
- [277] Bagnall NM, Faiz O, Darzi A, Athanasiou T. What is the utility of preoperative frailty assessment for risk stratification in cardiac surgery? *Interact CardiovascThorac Surg*. 2013;17:398–402.
- [278] Lasithiotakis K, Petrakis J, Venianaki M, Georgiades G, Koutsomanolis D, AndreouA, et al. Frailty predicts outcome of elective laparoscopic cholecystectomy in geriatric patients. *Surg Endosc*. 2013;27:1144–50.
- [279] Romero-Ortuno R, O’Shea D. Fitness and frailty: Opposite ends of a challenging continuum! Will the end of age discrimination make frailty assessments an imperative? *Age Ageing*. 2013;42:279–80.
- [280] Fernández-Bolaños M, Otero A, Zunzunegui MV, Beland F, Alarcón T, De Hoyos C, et al. Sex differences in the prevalence of frailty in a population aged 75 and older in Spain. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:2370-1.

[281] Castell Alcalá MV, Otero Puime A, Sánchez Santos T, Garrido Barral A, González Montalvo JI, Zunzunegui MV. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria*. 2010;42:520-7.

[282] Jürschik Giménez P, Escobar Bravo MA, Nuin Orrio C, Botigué Satorra T. Criterios de fragilidad del adulto mayor. Estudio piloto. *Aten Primaria*. 2011;43:190-6.

[283] Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, et al. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas*. 2013;74:54-60.

[284] García-García FJ, Gutiérrez Ávila G, Alfaro-Acha A, Amor Andrés MS, de la Torre Lanza M, Escribano Aparicio MV, et al. The Toledo study for healthy aging. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. *J Nutr HealthAging*. 2011;15:852-6.

[285] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1487-92.

[286] Abizanda Soler P. Fragilidad, el nuevo paradigma de atención sanitaria a los mayores *Med Clin (Barc)*. 2014;143:205-6.

[287] Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG et al. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006;166:418-423.

[288] Trevisan C, Veronese N, Maggi S, Baggio G, Toffanello ED, Zambon S, et al. Factors Influencing Transitions Between Frailty States in Elderly Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016. doi: 10.1111/jgs.14515. [Epub ahead of print].

[289] Hubbard R, O'Mahony S, Woodhouse K. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:319-326.

[290] Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:192.

[291] Masanés F, Navarro-López M, Sacanella E, López Soto A. ¿Qué es la sarcopenia? *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11:14-23.

[292] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico. Informe del Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en personas de edad avanzada. *Age Ageing*. 2010; 39: 412-423.

- [293] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12: 249–56.
- [294] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43:748-59.
- [295] Cuesta F, Formiga F, Lopez-Soto A, Masanes F, Ruiz D, Artaza I, et al. Prevalence of sarcopenia in patients attending outpatient geriatric clinics: the ELLI study. *Age Ageing*. 2015;44:807-9.
- [296] Salvà A, Serra-Rexach JA, Artaza I, Formiga F, Rojano I, Luque X, et al. Prevalence of sarcopenia in Spanish nursing homes: Comparison of the results of the ELLI study with other populations. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:260-4.
- [297] Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-919.
- [298] Cruz Jentoft AJ. El índice de Katz. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1991; 26: 338-348.
- [299] Álvarez-Solar M, De Alaiz AT, Gurpegui B, Cabañeros JJ, Calzón J, Cosío I et al. Capacidad funcional de pacientes mayores de 65 años según el índice de Katz. *Aten Primaria*. 1992;10:812-816.
- [300] González-Montalvo JI, Rodríguez-Pascual C, Diestro P, Casado MT, Vallejo MI, Calvo MJ. Valoración funcional: comparación de la escala de Cruz Roja con el índice de Katz. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1991;26:197-202.
- [301] Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;22:433-441.
- [302] Martínez J, Dueñas R, Onís MC, Aguado C, Albert C, Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin*. 2001;117:129-134.
- [303] Delgado E, Suárez FM, Miñana JC, Medina A, López V, Gutiérrez S, et al. Variables asociadas a deterioro funcional al alta y a los 3 meses en ancianos hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:66-72.
- [304] Serrano P, de Tena-Dávila MC. Criterios de fragilidad en los usuarios del servicio de ayuda social a domicilio. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2004;39:9-18.

[305] Martín I, García A, Abajo JL, Olabarría V, González J, Rueda E, et al. Comparación de la situación sanitaria, en base a una Valoración Geriátrica Integral, entre una población rural y urbana de 75 o más años de una misma zona de salud. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2001;36:150-155.

[306] Martínez-Martín P, Fernández-Mayoralas G, Frades-Payo B, Rojo-Pérez F, Petidier R, Rodríguez-Rodríguez V, et al. Validación de la Escala de Independencia Funcional. *Gac Sanit.* 2009;23:49-54.

[307] Montesinos S, Fernández E, Galán M, Díez C. Relación entre deterioro cognitivo y depresión en población mayor de 65 años. *Aten Primaria.* 2008;40:210.

[308] Rodríguez E, Gómez A. Estudio descriptivo de los trastornos de ánimo en la población mayor de 65 años que acude a consulta en un medio rural. *SEMERGEN.* 2004;30:320-325.

[309] Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Geront.* 1986;5:165-173.

[310] Aguado C, Martínez J, Onís MC, Dueñas RM, Albert C, Espejo J. Adaptación y validación al castellano de la versión abreviada de la "Geriatric Depresión Scale" (GDS) de Yesavage. *Aten Primaria.* 2000;26 (Supl 1):328.

[311] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.

[312] Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C y de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc).* 1998; 111:410-416.

[313] Vilagut G, Ferrer M, Rajmil M, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19:135-150.

[314] Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34:220-233.

[315] Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1171-1178.

- [316] Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Geront.* 2001;56:266-7.
- [317] Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65:989-995.
- [318] Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:173-186.
- [319] Molina T, Caraballo M.O, Palma D, López-Rubio S, Dominguez JC, Morales JC. Prevalencia de polimedicación y riesgo vascular en la población mayor de 65 años. *Aten Primaria.* 2012;44: 216–222.
- [320] Proupín N, Aparicio M, Garea P, Segade X, Arceo A, López-Rodríguez L. Polimedicación en pacientes adultos con dolencias crónicas en un centro de salud. *Cuad Aten Primaria.* 2008;15:275-279.
- [321] Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortíz M, Bellido-Estévez I. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. Undertreatment. Are the two concepts related?. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:199-207.
- [322] Díez-Manglano J, Giménez-López M, Garcés-Horna V, Sevil-Puras M, Castellar-Otín E, González-García P et al. Excessive polypharmacy and survival in polypathological patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:733-9.
- [323] Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, Carrasco-Garrido P. Prevalence of polypharmacy among the population older than 65 years in Spain: Analysis of the 2006 and 2011/12 National Health Surveys. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(1):2-8
- [324] Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, de Andrés-Lazaro AM, Torres-Allezpuz R, Soldevila-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;47:155-157.
- [325] Ubeda M, Ferrándiz ML, Maicas N, Gomez C, Bonet M, Peris J. 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.

[326] Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of Polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:575-81.

[327] Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22:1727-34.

[328] Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:637-46.

[329] Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:698-704.

[330] San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, López-Soto A, Ramírez-Duque N, Torres OH, Barbé J. Potentially Inappropriate Prescription in Older Patients in Spain (PIPOPS) Investigators' project. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *MC Geriatr*. 2015;15:42.

[331] Simó J. Utilización de medicamentos en España y Europa. *Aten Primaria*. 2012;44:335-347.

[332] Franchi C, Tettamanti M, Pasina L, Djignefa CD, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L, Nobili A. Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: the EPIFARM-Elderly Project 2000-2010. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(4):437-43.

[333] Franchi C, Cartabia M, Risso P, Mari D, Tettamanti M, Parabiaghi A, Pasina L, Djignefa Jade C, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L, Nobili A. Geographical differences in the prevalence of chronic polypharmacy in older people: eleven years of the EPIFARM-Elderly Project. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1477-83.

[334] Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:16.

[335] Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015 Sep 18;5(9):e008656.

- [336] Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:159-172.
- [337] Fernández-Regueiro R, Fonseca-Aizpuru E, López-Colina G, Alvarez-Uría A, Rodríguez-Ávila E, Morís-De-La-Tassa J. Prescripción inadecuada y efectos adversos a medicamentos en pacientes de edad avanzada. *Rev Clin Esp.* 2011;211:400-406.
- [338] Aubert CE, Streit S, Da Costa BR, Collet T, Cornuz J, Gaspoz JM, Bauer D, Aujesky D, Rodondi N. Polypharmacy and specific comorbidities in university primary care settings. *Eur J Intern Med.* 2016;35:35-42.
- [339] Hofer-Dückelmann C. Gender and polypharmacotherapy in the elderly: a clinical challenge. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;214:169-82.
- [340] Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2008. Klinische und Innere Medizin.* 2008. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- [341] Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12(3):425-30.
- [342] Baranzini F, Diurni M, Ceccon F, Poloni N, Cazzamalli S, Costantini C, et al. Fall-related injuries in a nursing home setting: is polypharmacy a risk factor? *BMC Health Serv Res.* 2009;9:228.
- [343] Morandi A, Bellelli G, Vasilevskis EE, Turco R, Guerini F, Torpilliesi T, Speciale S, Emiliani V, Gentile S, Schnelle J, Trabucchi M. Predictors of rehospitalization among elderly patients admitted to a rehabilitation hospital: the role of polypharmacy, functional status, and length of stay. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(10):761-7.
- [344] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud.* Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2012.
- [345] Ollero Baturone M. *Plan Andaluz de Atención Integrada a Pacientes con Enfermedades Crónicas 2010-2016.* Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla. 2012.
- [346] Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(6):1073-82.
- [347] Kouladjian L, Hilmer SN, Chen TF, Le Couteur DG, Gnjjidic D. Assessing the harms of polypharmacy requires careful interpretation and consistent definitions. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(3):670-1.

[348] Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med.* 2004;351:2870-2874.

[349] Ruberu RP, Fitzgerald SP. Clinical practice guidelines for chronic diseases--understanding and managing their contribution to polypharmacy. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:187-198.

[350] Gokula M, Holmes HM. Tools to reduce polypharmacy. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:323-341.

[351] Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Knol W, van der Linden CM, Jansen PA. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners. *Drugs Aging.* 2009;26:687-701.

[352] Dovjak P. Tools in polypharmacy. Current evidence from observational and controlled studies. *Z Gerontol Geriatr.* 2012;45:468-472.

[353] Clyne B, Bradley MC, Hughes C, Fahey T, Lapane KL. Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polypharmacy in older people: a review of current evidence. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:301-322.

[354] Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:237-253.

[355] Hortal J, Aguilar I, Parrilla F. A prudent deprescription model. *Med Clin (Barc).* 2015;144:362-9.

[356] Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts M, Wiese M. Review of deprescribing process and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. *BJCP.* 2014;78:738-747.

[357] Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Sep;82(3):583-623.

[358] Bembem NM. Deprescribing: An Application to Medication Management in Older Adults. *Pharmacotherapy.* 2016 Jul;36(7):774-80.

[359] Malet-Larrea A, Goyenechea E, Gastelurrutia MA, Calvo B, García-Cárdenas V, Cabases JM, Noain A, Martínez-Martínez F, Sabater-Hernández D, Benrimoj SI. Cost analysis and cost-benefit analysis of a medication review with follow-up service in aged polypharmacy patients. *Eur J Health Econ.* 2016 Dec 2. [Epub ahead of print]

- [360] 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 Jan;77(1):201-10.
- [361] Vezmar Kovačević V, Simišić M, Stojkov Rudinski S, Čulafić M, Vučićević K, Prostran M, Miljković B. Potentially inappropriate prescribing in older primary care patients. *PLoS One*. 2014;24: e95536.
- [362] Bruin-Huisman L, Abu-Hanna A, van Weert HC, Beers E. Potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care in the Netherlands: a retrospective longitudinal study. *Age Ageing*. 2017 Jan 6. doi: 10.1093/ageing/afw243.
- [363] Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortíz M. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: Enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *JAGS*. 2014;62:1217-23.
- [364] Parody N, Villán YF, Granados MI, Royuela A. Prescripción potencialmente inapropiada en mayores de 65 años en un centro de salud en atención primaria. *Atención Primaria*. 2014;46:290-7.
- [365] Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E, et al. Potentially inappropriate prescribing in older Spanish population according to STOPP/START criteria (STARTREC study). *Aten Primaria*. 2017 Mar;49(3):166-176.
- [366] Projovic I, Vukadinovic D, Milovanovic O, Jurisevic M, Pavlovic R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Jan;72(1):93-107
- [367] Moriarty F, Bennett K, Fahey T, Kenny RA, Cahir C. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:599-606.
- [368] Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:1175-1188.
- [369] Frankenthal D, Lerman Y, Kalendarjev E, Lerman Y. Potentially inappropriate prescribing among older residents in a geriatric hospital in Israel. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:677-82.

[370] Lozano-Montoya I, Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado-Silveira E, Montero-Errasquin B, Cruz Jentoft AJ. Potentially inappropriate prescribing detected by STOPP-START criteria: are the really inappropriate?. *Age Ageing*. 2015;44:861-6.

[371] San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, López-Soto A, Ramírez-Duque N, Torres OH, Barbé J; Potentially Inappropriate Prescription in Older Patients in Spain (PIPOPS) Investigators' project. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: a comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med*. 2014;25:710-6.

[372] O'Sullivan DP, O'Mahony D, Parsons C, Hughes C, Murphy K, Patterson S, Byrne S. A prevalence study of potentially inappropriate prescribing in Irish long-term care residents. *Drugs Aging*. 2013;30:39-49.

[373] Dalleur O, Boland B, De Groot A, Vaes B, Boeckxstaens P, Azermai M, et al. Detection of potentially inappropriate prescribing in the very old: cross-sectional analysis of the data from the BELFRAIL observational cohort study. *BMC Geriatr*. 2015 Dec 2;15:156.

[374] Barry HE, Cooper JA, Ryan C, Passmore AP, Robinson AL, Molloy GJ, et al. Potentially Inappropriate Prescribing Among People with Dementia in Primary Care: A Retrospective Cross-Sectional Study Using the Enhanced Prescribing Database. *J Alzheimers Dis*. 2016 Apr 11;52(4):1503-13.

[375] Nicieza-García ML, Salgueiro-Vázquez ME, Jimeno-Demuth FJ, Manso G. Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients. *Fam Hosp*. 2016 May 1;40(3):150-64.

[376] Candela E, Mateos N, Palomo L. Adecuación de la prescripción farmacéutica en personas de 65 años o más en Centros de Salud docentes de Cáceres. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86:419-434.

[377] Bahat G, Bay I, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Karan MA. Prevalence of potentially inappropriate prescribing among older adults: A comparison of the Beers 2012 and Screening Tool of Older Person's Prescriptions criteria version 2. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Aug 10. doi: 10.1111/ggi.12850.

[378] Ble A, Masoli JA, Barry HE, Winder RE, Tavakoly B, Henley WE et al. Any versus long-term prescribing of high risk medications in older people using 2012 Beers Criteria: results from three cross-sectional samples of primary care records for 2003/4, 2007/8 and 2011/12. *BMC Geriatr*. 2015 Nov 5;15:146.

[379] Morgan SG, Weymann D, Pratt B, Smolina K, Gladstone EJ, Raymond C, et al. Sex differences in the risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. *Age Ageing*. 2016 Jul;45(4):535-42

- [380] Miller GE, Sarpong EM, Davidoff AJ, Yang EY, Brandt NJ, Fick DM. Determinants of Potentially Inappropriate Medication Use among Community-Dwelling Older Adults. *Health Serv Res.* 2016 Sep 29. doi: 10.1111/1475-6773.1256.
- [381] Brown JD, Hutchison LC, Li C, Painter JT, Martin BC. Predictive Validity of the Beers and Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) Criteria to Detect Adverse Drug Events, Hospitalizations, and Emergency Department Visits in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Jan;64(1):22-30.
- [382] Nishtala PS, Bagge ML, Campbell AJ, Tordoff JM. Potentially inappropriate medicines in a cohort of community-dwelling older people in New Zealand. *Geriatr Gerontol Int.* 2014 Jan;14(1):89-93.
- [383] Vieira de Lima TJ, Garbin CA, Garbin AJ, Sumida DH, Saliba O. Potentially inappropriate medications used by the elderly: prevalence and risk factors in Brazilian care homes. *BMC Geriatr.* 2013 May 30;13:52.
- [384] Galli TB, Reis WC, Andrzejewski VM. Potentially inappropriate prescribing and the risk of adverse drug reactions in critically ill older adults. *Pharm Pract (Granada).* 2016 Oct-Dec;14(4):818.
- [385] Di Giorgio C, Provenzani A, Polidori P. Potentially inappropriate drug prescribing in elderly hospitalized patients: an analysis and comparison of explicit criteria. *Int J Clin Pharm.* 2016 Apr;38(2):462-8.
- [386] Getachew H, Bhagavathula AS, Abebe TB, Belachew SA. Inappropriate prescribing of antithrombotic therapy in Ethiopian elderly population using updated 2015 STOPP/START criteria: a cross-sectional study. *Clin Interv Aging.* 2016 Jun 20;11:819-27.
- [387] Kimura T, Ogura F, Yamamoto K, Uda A, Nishioka T, Kume M, et al. Potentially inappropriate medications in elderly Japanese patients: effects of pharmacists' assessment and intervention based on Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions criteria ver.2. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Apr;42(2):209-214.
- [388] Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti AL, Leite IC, Lucchetti G. Comparison of four criteria for potentially inappropriate medications in Brazilian community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Feb 22. doi: 10.1111/ggi.12944.
- [389] Hudhra K, Beçi E, Petrela E, Xhafaj D, García-Caballos M, Bueno-Cavanillas A. Prevalence and factors associated with potentially inappropriate prescriptions among older patients at hospital discharge. *J Eval Clin Pract.* 2016 Oct;22(5):707-13.
- [390] 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 older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38:360-72.

[391] Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;71(12):1415-27.

[392] Santos AP, da Silva DT, dos Santos Júnior GA, Silvestre CC, Nunes MA, Lyra DP Jr, Antonioli AR. Evaluation of the heterogeneity of studies estimating the association between risk factors and the use of potentially inappropriate drug therapy for the elderly: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Sep;71(9):1037-50.

[393] Skaar DD, O'Connor H. Using the Beers criteria to identify potentially inappropriate medication use by older adult dental patients. *J Am Dent Assoc.* 2017 Mar 8. pii: S0002-8177(17)30077-6. doi: 10.1016/j.adaj.2017.01.020. [Epub ahead of print].

[394] Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti AL, Leite IC, Lucchetti G. Comparison of four criteria for potentially inappropriate medications in Brazilian community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Feb 22. doi: 10.1111/ggi.12944. [Epub ahead of print].

[395] Verdoorn S, Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Majority of drug-related problems identified during medication review are not associated with STOPP-START criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;10:1255-62.

[396] Dalleur O, Spinewine 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;29:829-837.

[397] Meid AD, Quinzler R, Groll A, Wild B, Saum KU, Schöttker B, Heider D, König HH, Brenner H, Haefeli WE. Longitudinal evaluation of medication underuse in older outpatients and its association with quality of life. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;72(7):877-85.

[398] Dalleur O, Boland B, Spinewine A. 2012 updated Beers Criteria: greater applicability to Europe? *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:2188-2189.

[399] Lönnbro J, Wallerstedt SM. Clinical relevance of the STOPP/START criteria in hip fracture patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Apr;73(4):499-505.

[400] Cherubini A, Corsonello A, Lattanzio F. Underprescription of beneficial medicines in older people. Causes, consequences and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29:463-475.

- [401] Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging*. 2012; 29 (6): 477-494.
- [402] Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 89:845-854.
- [403] Frankenthal D, Lerman Y, Kalendariev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1658-65.
- [404] Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Apr;41(2):158-69.
- [405] Clyne B, Fitzgerald C, Quinlan A, Hardy C, Galvin R, Fahey T, Smith SM. Interventions to Address Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Jun;64(6):1210-22.
- [406] Airagnes G1, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Oct;18(10):89.
- [407] López-Sepúlveda R, García Lirola MÁ, Espínola García E, Martín Sances S, Anaya Ordóñez S, Jurado Martínez JM, et al. Effects of a primary care intervention to improve the quality of zolpidem prescriptions in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Apr;73(4):455-461
- [408] Acosta Benito MA. Fragilidad en el anciano: del síndrome a la planificación sociosanitaria y legal. *Rev Esp Med Legal*. 2015;41:58-64.
- [409] Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53:9-16.
- [410] Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I. et al. Global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173: 489-495.
- [411] Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, Hilkens CM, Isaacs J, Kolenda C, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old:

cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech Ageing Dev.* 2012;133:456-66.

[412] Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med.* 2016;31:3-10.

[413] Castell Alcalá MV, Melgar Borrego AB, Julián Viñals R, de Hoyos Alonso MC. Consideraciones sobre los estudios de prevalencia de fragilidad en el mayor en España. *Aten Primaria.* 2012;44:295-6.

[414] Alonso Bouzón C, Carnicero JA, Turín JG, García-García FJ, Esteban A, Rodríguez-Mañas L. The Standardization of Frailty Phenotype Criteria Improves Its Predictive Ability: The Toledo Study for Healthy Aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Feb 2. pii: S1525-8610(16)30520-5. doi: 10.1016/j.jamda.2016.11.003.

[415] Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:675-81.

[416] Rosero-Bixby L, Dow WH. Surprising SES gradients in mortality, health, and biomarkers in a Latin American population of adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2009;64:105-117.

[417] Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:1399-406.

[418] Llibre J de J, Lopez AM, Valhuerdi A, et al. Frailty, dependency and mortality predictors in a cohort of Cuban older adults, 2003-2011. *MEDICCR* 2014;16:24-30.

[419] Runzer-Colmenares FM, Samper-Ternent R, Al Snih S, et al. Prevalence and factors associated with frailty among Peruvian older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58:69-73.

[420] Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. A Review of Frailty in Developing Countries. *J Nutr Health Aging.* 2015;19:941-6.

[421] Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, Portet F, Carrière I, Tavernier B, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:1089-96.

[422] Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55:625-31.

- [423] Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty in older Mexican-American and European-American adults: Is there an ethnic disparity? *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1744-1749.
- [424] Ferrer A, Formiga F, Padrós G, Badia T, Almeda J, Octabaix GE. The Octabaix study. Baseline assessment and 5 years of follow-up. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:44-52.
- [425] Ferrer A, Badia T, Formiga F, Sanz H, Megido MJ, Pujol R; Octabaix Study Group. Frailty in the oldest old: prevalence and associated factors. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:294-6.
- [426] González-Vaca J, de la Rica-Escuín M, Silva-Iglesias M, Arjonilla-García MD, Varela-Pérez R, Oliver-Carbonell JL, Abizanda P. Frailty in Institutionalized older adults from Albacete. The FINAL Study: rationale, design, methodology, prevalence and attributes. *Maturitas.* 2014 ;77:78-84.
- [427] Ferrer A, Formiga F, Sanz H, Monteserrate E, Verges D; Grupo Octabaix. Envejecimiento satisfactorio e indicadores de fragilidad en los mayores de la comunidad. Estudio Octabaix. *Aten Primaria.* 2014;46:475-82.
- [428] Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1142-8.
- [429] Varela Pinedo L, Ortiz Saavedra PJ, Chávez Jimeno H . Gait speed as an indicator of fragility in community-dwelling elders in Lima, Peru. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45:22-5.
- [430] Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Snih SA, Raji MA, Markides KS. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1524-31.
- [431] Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Sist X, Cabré M. Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *European Geriatric Medicine* 2016;7:531–537.
- [432] Lee PH, Lee YS, Chan DC. Interventions targeting geriatric frailty: a systemic review. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2012;3:47-52.
- [433] Yamada M, Arai H, Sonoda T, Aoyama T. Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:507-11.
- [434] Chen LK, Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, Peng LN. Frailty Is a Geriatric Syndrome Characterized by Multiple Impairments: A Comprehensive Approach Is Needed. *J Frailty Aging.* 2016; 5(4):208-213.

[435] Puts MT, Toubasi S, Andrew MK, Ashe MC, Ploeg J, Atkinson E. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age Ageing*. 2017 Jan 6. doi: 10.1093/ageing/afw247. [Epub ahead of print].

[436] Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2129-38.

[437] Singh NA, Quine S, Clemson LM, et al. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: A randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:24-30.

[438] Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: A systematic review. *J Aging Res*. 2011;56:91-94.

[439] Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003288.

[440] Paddon-Jones D. Perspective: Exercise and protein supplementation in frail elders. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:73-74.

[441] Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:10-17.

[442] Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev* 2012;11:278-296.

[443] Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2997-3006.

[444] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;567:40-49.

[445] Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: Patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2670-2681.

[446] Escobar-Bravo MA, Jürschik P, Botigué T, Nuin C. La fragilidad como predictora de mortalidad en una cohorte de edad avanzada. *Gac Sanit*. 2014;28:489-491.

- [447] Martín Lesende I, Quintana Cantero S, Urzay Atucha V, Ganzarain Oyarbide E, Aguirre Minaña T, Pedrero Jocano JE. Fiabilidad del cuestionario VIDA, para valoración de actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) en personas mayores. *Aten Primaria*. 2012; 44(6):309-319.
- [448] Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:830-9.
- [449] Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, et al. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health*. 2009;99:673-9.
- [450] Chang M, Phillips C, Coppin AK, van der Linden M, Ferrucci L, Fried L, et al. An association between incident disability and depressive symptoms over 3 years of follow-up among older women: the Women's Health and Aging Study. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21:191-7.
- [451] Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP. Patterns of comorbid inflammatory diseases in frail older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:407-13.
- [452] Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;Suppl. 1:S43-7.
- [453] Woods NF, La Croix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the women's health initiative observational study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1321-30.
- [454] Formiga F, Leocadio Rodríguez Mañas L. Paciente anciano con diabetes mellitus y fragilidad. ¿Asociación siempre presente? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:253-254.
- [455] Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, Beattie BL, Bergman H, Hebert R, et al. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: Report from the Canadian study of health and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:1310-7.
- [456] Sinclair AJ, Conroy SP, Bayer AJ. Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care*. 2008;31:233-5.
- [457] Bennett A, Gnjidic D, Gillett M, et al. Prevalence and impact of fallrisk- increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: a prospective cohort study. *Drugs Aging*. 2014;31:225-32.
- [458] Moulis F, Moulis G, Balardy L, et al. Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:259-61.

- [459] Palmer K, Marengoni A, Russo P, Mammarella F, Onder G. Frailty and Drug Use. *J Frailty Aging*. 2016;5:100-3.
- [460] Saum KU, Schöttker B, Meid AD, Holleczer B, Haefeli WE, Hauer K, Brenner H. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Dec 26. doi: 10.1111/jgs.14718. [Epub ahead of print].
- [461] Ng TP, Ma LF, Nyunt SZ, Larbi A, Yap KB. Frailty in older persons: multisystem risk factors and the frailty risk index (FRI). *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:635-42.
- [462] Wang R, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J, Gong W, Gao L. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One*. 2015;10):e0142123. doi: 10.1371/journal.pone.0142123.
- [463] Campins L, Camps M, Riera A, Pleguezuelos E, Ye´benes JC, Serra-Prat M. Oral drugs related with muscle wasting and sarcopenia. A review. *Pharmacology*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1159/000448247>.
- [464] Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol*. 2001;153:72-8.
- [465] Landi F, Dell’Aquila G, Collamati A, et al. Anticholinergic drug use and negative outcomes among the frail elderly population living in a nursing home. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:825-9.
- [466] Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between the anticholinergic risk scale score and physical function: Potential implications for adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:565-72.
- [467] Moga DC, Carnahan RM, Lund BC, et al. Risks and benefits of bladder antimuscarinics among elderly residents of Veterans Affairs Community Living Centers. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:749-60.).
- [468] Onder G, Palmer K, Navickas R, et al. Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JA-CHRODIS). *Eur J Intern Med*. 2015;26:157-9.
- [469] Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:497-502.
- [470] Chen LK, Chen YM, Lin MH, Peng LN, Hwang SJ. Care of elderly patients with diabetes mellitus: a focus on frailty. *Ageing Res Rev*. 2010;9 Suppl 1:S18-22.

- [471] Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int.* 2009;9:105-14.
- [472] Bronskill SE, Gill SS, Paterson JM, et al. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:309e15-21.
- [473] Gokce Kutsal Y, Barak A, Atalay A, et al. Polypharmacy in the elderly: A multicenter study. *J Am Med Dir Assoc.* 2009;10:486-90.
- [474] Thomas DR, Cote TR, Lawhorne L, et al. Understanding clinical dehydration and its treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:292-301.
- [475] Wilson MM. The management of dehydration in the nursing home. *J Nutr Health Aging.* 1999;3:53-61.
- [476] Schols JM, De Groot CP, van der Cammen Tj, Olde Rikkert MG. Preventing and treating dehydration in the elderly during periods of illness and warm weather. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:150-7.
- [477] de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:265-9.
- [478] Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med.* 2013;173:518-23.
- [479] Ngamruengphong S, G.I. Leontiadis, S. Radhi, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1209-18.
- [480] Sinclair A, Morley JE. How to manage diabetes mellitus in older persons in the 21st century: applying these principles to long term diabetes care. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:777-80.
- [481] Turner G, Clegg A; British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practitioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing.* 2014;43:744-7.
- [482] Récoché I, Lebaudy C, Cool C, Sourdet S, Piau A, Lapeyre-Mestre M, et al. Potentially inappropriate prescribing in a population of frail elderly people. *Int J Clin Pharm.* 2017;39:113-119.

*Bibliografía*

[483] Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, Bautmans I; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:1163 e1-1163.e17.

[484] Kojima G, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2016 Jul;70(7):716-21.

# ANEXOS



## ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

### 1.- DATOS PERSONALES DEL PACIENTE

Fecha: \_\_\_\_\_ N<sup>o</sup> de referencia del paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años Sexo: H  M

Centro de Salud \_\_\_\_\_ Referencia \_\_\_\_\_

Estado civil: Soltero  Casado  Viudo  Separado  Otros  NS/NC

Convivencia: Vive solo  Pareja  Familia  Con cuidador

Nivel Estudios: Sin estudios  Sabe leer y escribir  Primarios   
Bachiller  Universitarios  Otros  NS/NC

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Perímetro braquial: \_\_\_\_\_ Perímetro pantorrilla: \_\_\_\_\_

### 2.- PATOLOGÍAS ASOCIADAS. I. COMORBILIDAD CHARLSON:

Definición	SI	NO	Observaciones
Hipertensión arterial			
Diabetes (anotar si lesión de OD o no)			
Dislipemias			
Cardiopatía Isquémica			
Fibrilación Auricular			
Insuficiencia Cardíaca (FE o Grado? )			
Insuficiencia circulatoria periférica			
Enfermedad Arterial Periférica			
TVP / TEP			
ACVA			En caso (+), secuelas: _____
EPOC / Asma (discernir)			
Úlcus g-d			
Estreñimiento / diverticulosis (discernir)			
Patología osteoarticular degenerativa			
Osteoporosis			¿Fx?:
Caídas de repetición			En caso (+), n <sup>o</sup> en último año:
Demencia / Deterioro cognitivo			Filiar si es posible:
Trastornos conducta (no confundir ansiedad)			
Depresión			
Ansiedad			
Insomnio (trastornos del sueño)			
Dificultades visión			
Hipoacusia			
Incontinencia urinaria			
Patología tiroidea			Tipo:
Otras patologías (I renal cr / glaucoma / HBP) (si posible: f renal y FG)			

¿Ha tenido enfermedades importantes el último año? SI  NO

Lugar de atención del proceso: Médico de familia  Urgencias C.S.  Atenc especializ   
Urgencias hospital  Hospitalización  Otros (privado)

Número de ingresos hospitalarios en el último año: \_\_\_\_\_

¿Con qué frecuencia aproximada visita al médico?

1 ó mas veces/mes  cada 2 meses  Entre 2-6 m   
cada 6 meses  menos de 1 vez al año

¿Se ha vacunado de la gripe este año? SI  NO  ¿Y Neumococo? SI  NO

3.- DATOS REFERENTES AL TRATAMIENTO ACTUAL DEL PACIENTE (aclarar si no se retira de la Farmacia o no se toma por algún motivo)

NOMBRE COMERCIAL	Desde cuándo lo toma	DOSIS TOTAL/DIA	TOMAS/DÍA	EFECTOS <sup>2 años</sup>		TIPO EFECTOS SECUNDARIOS DESCRIPCION
				SI	NO	
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					
	D <input type="radio"/> M <input type="radio"/> S <input type="radio"/> A <input type="radio"/>					

Aparte de este tratamiento, ¿toma usted otras medicaciones? (ej. pastillas para dormir, analgésicos, tratamientos para el dolor de estómago, bicarbonato, antibióticos, laxantes o astringentes, hierbas u otro productos de herboristería?

SI  NO

En caso afirmativo, ¿cuál/es? \_\_\_\_\_

#### 4. CUESTIONARIO DE PFEIFFER (SPMSQ)

1. ¿Cuál es la fecha de hoy? (día, mes, año) \_\_\_\_\_
2. ¿Qué día de la semana es hoy? \_\_\_\_\_
3. ¿Dónde estamos ahora (lugar o edificio)? \_\_\_\_\_
4. ¿Cuál es su número de teléfono? (o su dirección si no tiene teléfono) \_\_\_\_\_
5. ¿Cuántos años tiene? \_\_\_\_\_
6. ¿Dónde nació? \_\_\_\_\_
7. ¿Cuál es el nombre del presidente del gobierno? \_\_\_\_\_
8. ¿Cuál es el nombre del presidente anterior? \_\_\_\_\_
9. ¿Cuál era el primer apellido de su madre? \_\_\_\_\_
10. Si a 20 le restamos 3 quedan.....(hasta el final) \_\_\_\_\_

0-2 errores: normal; 3-4 errores: deterioro cognitivo leve; 5-7 errores: deterioro cognitivo moderado; 8-10 errores: deterioro cognitivo severo.

Si el nivel educativo es bajo (estudios elementales) se admite un error más para cada categoría; si el nivel educativo es alto (universitario), se admite un error menos.

SPMSQ: 0-2 errores  3-4 errores  5-7 errores  8-10 errores

#### 5. ESCALA GERIÁTRICA DE DEPRESIÓN DE YESAVAGE (GDS-SF)

	SI	NO
1. ¿Esta Vd. básicamente satisfecho con su vida?	0	1
2. ¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?	1	0
3. ¿Siente que su vida esta vacía?	1	0
4. ¿Se aburre a menudo?	1	0
5. ¿Está Vd. animado casi todo el tiempo?	0	1
6. ¿Tiene miedo de que le vaya a pasar algo malo?	1	0
7. ¿Está Vd. contento durante el día?	0	1
8. ¿Se siente desamparado o abandonado?	1	0
9. ¿Prefiere quedarse en casa o en la habitación en vez de salir y hacer cosas nuevas?	1	0
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
11. ¿Cree que es estupendo estar vivo?	0	1
12. ¿Se siente Vd. inútil tal como está ahora?	1	0
13. ¿Se siente lleno de energía?	0	1
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	1	0
15. ¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que Vd?	1	0
PUNTUACIÓN TOTAL		

0-5 normal, 6-9 probable depresión, 10 o más depresión establecida

Puntos YESAVAGE: \_\_\_\_\_ Valoración: \_\_\_\_\_

## 6. INDICE DE KATZ

### **BAÑO**

- **Independiente:** necesita ayuda únicamente para lavarse una parte del cuerpo (como la espalda o una extremidad incapacitada) o se lava sólo completamente
- **Dependiente:** ayuda para lavarse más de una parte del cuerpo; ayuda al salir o entrar de la bañera o no se baña sólo

### **VESTIDO**

- **Independiente:** saca la ropa del armario y los cajones; se pone la ropa (incluido ropa interior) y se maneja bien con los botones (se excluye el acto de ponerse los zapatos)
- **Dependiente:** no se viste sólo, o queda parcialmente vestido

### **USO DEL RETRETE**

- **Independiente:** llega hasta el servicio; se sienta y se levanta del servicio; se arregla la ropa, se limpia; (puede manejar el chato que usa sólo por la noche)
- **Dependiente:** usa chato permanentemente, o recibe ayuda al ir y usar el servicio

### **MOVILIZACIÓN (cama/sillón)**

- **Independiente:** se levanta y se acuesta en la cama con independencia, y se sienta y se levanta de la silla independientemente (puede usar o no apoyos mecánicos como un bastón)
- **Dependiente:** asistencia al levantarse o acostarse en la cama y/o silla; no realiza uno o más desplazamientos

### **CONTINENCIA**

- **Independiente:** autocontrol absoluto de la micción y la defecación
- **Dependiente:** incontinencia parcial o total en la micción y/o la defecación; control total o parcial por enemas, catéteres o sondas, o uso regulado de orinales o cuñas (chato).

### **ALIMENTACIÓN**

- **Independiente:** lleva la comida del plato o equivalente hasta la boca; (el corte de la carne previamente, y la preparación de la comida, como untar el pan, quedan excluidos de la evaluación)
- **Dependiente:** ayuda al alimentarse; no come nada, o alimentación enteral o parenteral

*Independencia significa sin supervisión, dirección o ayuda activa excepto en los casos que arriba se señalan. Se refiere al estado actual, no a la capacidad. Si un paciente rehúsa realizar una función se considera que no la realiza, aunque se le considere capaz de ello.*

**A** Independiente en todas las actividades

**B** Independiente para todas estas funciones menos una

**C** Independiente para todas excepto para BAÑO y otra función adicional

**D** Independiente para todas excepto para BAÑO, VESTIDO y otra función adicional

**E** Independiente para todas excepto para BAÑO, VESTIDO, RETRETE y otra función adicional

**F** Independiente para todas excepto para BAÑO, VESTIDO, RETRETE, MOVILIZACIÓN y otra función adicional

**G** Dependiente para las seis funciones

**Otras** Dependiente para al menos dos funciones, pero no clasificable como C, D, E, o F

((Si incontinencia está en solitario, no es B, sino A))

Indice de Katz:: A ○ B ○ C ○ D ○ E ○ F ○ G ○ Otras

## 7. INSTRUMENTALES. INDICE DE LAWTON Y BRODY

<b>CAPACIDAD PARA USAR EL TELÉFONO</b>	
Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1
Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1
Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1
No es capaz de usar el teléfono	0
<b>HACER COMPRAS</b>	
Realiza independientemente todas las compras necesarias	1
Realiza independientemente pequeñas compras	0
Necesita ir acompañado para hacer la compra	0
Totalmente incapaz de comprar	0
<b>PREPARACION DE LA COMIDA</b>	
Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
<b>CUIDADO DE LA CASA</b>	
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional para trabajos pesados	1
Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	1
Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1
Necesita ayuda en todas las labores de la casa	1
No participa en ninguna labor de la casa	0
<b>LAVADO DE LA ROPA</b>	
Lava por sí solo toda su ropa	1
Lava por sí solo pequeñas prendas	1
Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otra persona	0
<b>USO DE MEDIOS DE TRANSPORTE</b>	
Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1
Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
Sólo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros	0
No viaja	0
<b>RESPONSABILIDAD RESPECTO A SU MEDICACIÓN</b>	
Incapaz de manejar dinero	1
Toma su medicación si la dosis le es preparada previamente	0
No es capaz de administrarse su medicación	0
<b>MANEJO DE SUS ASUNTOS ECONÓMICOS</b>	
Se encarga de sus asuntos económicos por sí sólo	1
Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras , bancos...	1
Es capaz de tomar su medicación a la hora y con la dosis correcta	0

### Estratificación:

#### Puntuación

0-1  
2-3  
4-5  
6-7  
8

#### Dependencia

Severa  
Moderada  
Ligera  
Independencia  
Total

8. MININUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA, short form)

Cribaje	
<p><b>A</b> Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltade apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación deglución en los últimos 3 meses? 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual <input type="checkbox"/></p>	<p><b>J</b> Cuántas comidas completas toma al día? 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas <input type="checkbox"/></p>
<p><b>B</b> Pérdida reciente de peso (&lt;3 meses) 0 = pérdida de peso &gt; 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso <input type="checkbox"/></p>	<p><b>K</b> Consume el paciente <input type="checkbox"/> productos lácteos al menos una vez al día? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> carne, pescado o aves, diariamente? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>  0.0 = 0 o 1 sles 0.5 = 2 sles 1.0 = 3 sles <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>C</b> Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio <input type="checkbox"/></p>	<p><b>L</b> Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí <input type="checkbox"/></p>
<p><b>D</b> Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no <input type="checkbox"/></p>	<p><b>M</b> Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...) 0.0 = menos de 3 vasos 0.5 = de 3 a 5 vasos 1.0 = más de 5 vasos <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>E</b> Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia moderada 2 = sin problemas psicológicos <input type="checkbox"/></p>	<p><b>N</b> Forma de alimentarse 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad <input type="checkbox"/></p>
<p><b>F</b> Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla)<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>) 0 = IMC &lt;19 1 = 19 ≤ IMC &lt; 21 2 = 21 ≤ IMC &lt; 23 3 = IMC ≥ 23, <input type="checkbox"/></p>	<p><b>O</b> Se considera el paciente que está bien nutrido? 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Evaluación del cribaje</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>(subtotal máx. 14 puntos)</p> <p>12-14 puntos: estado nutricional normal 8-11 puntos: riesgo de malnutrición 0-7 puntos: malnutrición</p> <p>Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R</p>	
Evaluación	
<p><b>G</b> El paciente vive independiente en su domicilio? 1 = sí 0 = no <input type="checkbox"/></p>	<p><b>P</b> En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0.0 = peor 0.5 = no lo sabe 1.0 = igual 2.0 = mejor <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>H</b> Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no <input type="checkbox"/></p>	<p><b>Q</b> Circunferencia braquial (CB en cm) 0.0 = CB &lt; 21 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1.0 = CB &gt; 22 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>I</b> Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no <input type="checkbox"/></p>	<p><b>R</b> Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP &lt; 31 1 = CP ≥ 31 <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Evaluación</b> (máx. 16 puntos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><b>Cribaje</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><b>Evaluación global</b> (máx. 30 puntos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p><b>Evaluación del estado nutricional</b></p> <p>De 24 a 30 puntos <input type="checkbox"/> estado nutricional normal De 17 a 23.5 puntos <input type="checkbox"/> riesgo de malnutrición Menos de 17 puntos <input type="checkbox"/> malnutrición</p>	
<p><small>Ref: Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006 ; 10 : 456-465. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice : Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Geront 2001 ; 56A : M366-377. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006 ; 10 : 466-487. © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M Para más información: <a href="http://www.mna-elderly.com">www.mna-elderly.com</a></small></p>	



## 9. EVALUACION CRITERIOS FRAGILIDAD DE FRIED

1.- **Pérdida de peso** no intencionada  $\geq 4,6$  Kg ó  $> 5\%$  del peso corporal en el último año

SÍ  NO

2.- **Debilidad:** Baja fuerza prensora mano dominante (Realizar 3 intentos con descanso aproximado de 30 segundos entre ellos. Tomar el mejor resultado).

Valor: \_\_\_\_\_ SÍ  NO

Hombres

Mujeres

IMC	Pto corte	IMC	Pto corte
$\leq 24$	< 29 Kg	$\leq 23$	< 17 Kg
24,1-26	< 30 Kg	23.1-26	< 17.3 Kg
26,1-28	< 30 Kg	26.1-29	< 18 Kg
$> 28$	< 32 Kg	$> 29$	< 21Kg

3.- **Baja energía o cansancio:** ¿Con qué frecuencia en la última semana usted se identificaría con las siguientes afirmaciones? "Siento que todo lo que hago es un esfuerzo. No tengo ganas de hacer nada.

No frágil: 0: Nunca o casi nunca (< 1 día)  1: A veces (1-2 días)

Frágil: 2: Con frecuencia (3-4 días)  3: La mayor parte del tiempo (5-7 días)

4.- **Baja actividad física:** El paciente realiza semanalmente menor o igual actividad física de la siguiente:

Hombres: < 383 Kcal/semana (similar a caminar  $\leq 2:30$ h/semana) SÍ  NO

Mujeres: < 270 Kcal/semana (similar a caminar  $\leq 2$ h/semana)

5.- **Lentitud:** Tiempo que tarda el paciente en recorrer 4,572 metros a su velocidad de paso habitual.

(Realizar 2 intentos y apuntar el mejor) Valor: \_\_\_\_\_ SÍ  NO

Sexo      Altura (cm)      Punto de corte

Hombres	$\leq 173$ cm	$\geq 7$ s
	$> 173$ cm	$\geq 6$ s
Mujeres	$\leq 159$ cm	$\geq 7$ s
	$> 159$ cm	$\geq 6$ s

FRAGIL ( $\geq 3$  criterios):      PREFRAGIL ( $> 1-2$  criterios):      NO FRAGIL (ninguno):

## 10.- EVALUACIÓN DE SARCOPENIA

1.- **Baja Masa Muscular:** Índice de Masa Muscular Esquelética (IMME) utilizando la ecuación de masa muscular esquelética (MME) teórica mediante BIA (MME/talla<sup>2</sup>)

Hombres: 8,87 kg/m<sup>2</sup>

Mujeres: 6,42 kg/m<sup>2</sup>

SÍ

NO

2.- **Baja Fuerza muscular:** Fuerza de prensión. Valor: SÍ  NO

Hombres

Mujeres

IMC	Pto corte	IMC	Pto corte
≤ 24	< 29 Kg	≤ 23	< 17 Kg
24,1-26	< 30 Kg	23.1-26	< 17.3 Kg
26,1-28	< 30 Kg	26.1-29	< 18 Kg
>28	< 32 Kg	>29	< 21Kg

3.- **Lenta Velocidad de la marcha:** Tiempo que tarda el paciente en recorrer 4,572 metros a su velocidad de paso habitual. (Realizar 2 intentos y apuntar el mejor) Valor: SÍ  NO

Sexo    Altura (cm)    Punto de corte    V. de la marcha

Hombres	≤ 173 cm	≥ 7s	< 0.65 m/s
	> 173 cm	≥ 6s	< 0.76 m/s
Mujeres	≤ 159 cm	≥ 7s	< 0.65 m/s
	> 159 cm	≥ 6s	< 0.76 m/s

Definimos SARCOPENIA como masa muscular baja (Criterio 1) + alguno de los otros dos (menor fuerza muscular o menor rendimiento físico –baja velocidad de la marcha-).

NORMAL     PRESARCOPENIA     SARCOPENIA     SARCOPENIA GRAVE

PRESARCOPENIA: sólo baja masa muscular

SARCOPENIA: baja masa muscular + alguno de los otros dos criterios

SARCOPENIA GRAVE: los tres criterios patológicos

**11. CUESTIONARIO SF- 12**

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

1. En general, usted diría que su salud es:

**Excelente (1) ○ Muy buena (2) ○ Buena (3) ○ Regular (4) ○ Mala (5) ○**

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	<b>1</b> Sí, me limita mucho	<b>2</b> Sí, me limita un poco	<b>3</b> No, no me limita nada
2. <b>Esfuerzos moderados</b> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	○	○	○
3. Subir <b>varios</b> pisos por la escalera	○	○	○

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	<b>1</b> SÍ	<b>2</b> NO
4. ¿ <b>Hizo menos</b> de lo que hubiera querido hacer?	○	○
5. ¿Tuvo que <b>dejar de hacer algunas tareas</b> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	○	○

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

	<b>1</b> SÍ	<b>2</b> NO
6. ¿ <b>Hizo menos</b> de lo que hubiera querido hacer <b>por algún problema emocional</b> ?	○	○
7. ¿No hizo su trabajo o actividades cotidianas tan <b>cuidadosamente</b> como de costumbre, <b>por algún problema emocional</b> ?	○	○

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

**Nada (1) ○ Un poco (2) ○ Regular (3) ○ Bastante (4) ○ Mucho (5) ○**

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo ...

	<b>1</b> Siempre	<b>2</b> Casi siempre	<b>3</b> Muchas veces	<b>4</b> Algunas veces	<b>5</b> Sólo alguna vez	<b>6</b> Nunca
9. se sintió calmado y tranquilo?	○	○	○	○	○	○
10. tuvo mucha energía?	○	○	○	○	○	○
11. se sintió desanimado y triste?	○	○	○	○	○	○

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

**Siempre (1) ○ Casi siempre (2) ○ Algunas veces (3) ○  
Sólo alguna vez (4) ○ Nunca (5) ○**

## ANEXO 2. INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

<b>INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON</b>	
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Hemiplejía	2
Enfermedad respiratoria crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve	1
Hepatopatía crónica moderada/severa	3
Diabete sin lesión de órganos diana	1
Diabetes con lesión de órganos diana	2
Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Leucemia	2
Linfoma	2
Insuficiencia renal crónica moderada-severa	2
SIDA definido	6

## ANEXO 3. INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

**Dra. Gloria Luque Fernández**  
Secretaria CEI Málaga Nordeste

### CERTIFICA

1.- 1.- Que el CEI Málaga Nordeste en su reunión del día **25 de Julio de 2013**, ha evaluado la propuesta de: **Dra. Encarnación Blanco Reina**, referido al Proyecto de Investigación:

**"PREVALENCIA Y FACTORES RELACIONADOS CON LA MEDICACION INAPROPIADA Y FRAGILIDAD EN LA POBLACION MAYOR DE 65 AÑOS"**

- 2.- Este comité lo considera ética y metodológicamente correcto.
- 3.- Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.
- 4.- La composición del CEI en la reunión de esta aprobación es la siguiente:

Dr. Miguel Angel Berciano Guerrero  
Dra. Encarnación Blanco Toledo. Se ausenta durante la evaluación.  
Dr. Rafael Bustamante Toledo  
Dr. Juan Manuel Fernández Arquero  
Dr. Manuel Herrera Gutierrez  
Dr. José Leiva Fernández  
Dra. Laura Leyva Fernández  
Dr. Antonio López Téllez  
Dra. Inmaculada Lupiáñez Pérez  
Dra. Gloria Luque Fernández  
Dr. Fermín Mayoral Cleries  
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga  
D<sup>a</sup>. Esther Millán González  
Dra. Eva Mingont Castellanos  
Dr. Ramón Monis Delgado  
Dr. Antonio Jesús Nuñez Montenegro  
Dra. M<sup>a</sup> José Torres Jaén

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a **27 de Julio de 2013**

**Fdo.: Gloria Luque Fernández**  
Secretaria CEI Málaga Nordeste



1501501002

Hospital Regional Universitario CARLOS HAYA  
Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga  
Telf.: 951 290 000

## ANEXO 4. CLASIFICACIÓN AEMPS



**am** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D<sup>a</sup> ENCARNACIÓN BLANCO REINA**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **8 de julio de 2013**, por D<sup>a</sup> **ENCARNACIÓN BLANCO REINA**, para la clasificación del estudio titulado **"PREVALENCIA Y FACTORES RELACIONADOS CON LA MEDICACION POTENCIALMENTE INAPROPIADA Y LA FRAGILIDAD EN LA POBLACION MAYOR DE 65 AÑOS"**, con código **EBR-MED-2013-01**, y cuyo promotor es D<sup>a</sup> **ENCARNACIÓN BLANCO REINA**, se emite resolución.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

## ANEXO 5. AUTORIZACIÓN DE LA GERENCIA DEL DISTRITO SANITARIO MÁLAGA



Distrito Sanitario Málaga - Guadalhorce  
Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES**

D. Maximiliano Vilaseca Fortes, Director Gerente del Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud, organismo autónomo adscrito a la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía.

### AUTORIZA

a D./Dña.: Lorena Aguilar Cano

en calidad de investigadora **COLABORADORA** a la realización del estudio/proyecto:

**PREVALENCIA Y FACTORES RELACIONADOS CON MEDICACION POTENCIALMENTE INAPROPIADA Y FRAGILIDAD EN LA POBLACION MAYOR DE 65 AÑOS**

Autorizado por la Comisión de Ética e Investigación o Comité de Ensayos Clínicos: **CEI Málaga Nordeste**  
con fecha : **25/7/2013**

en el/los Centro/s de Salud: Alameda-Perchel, El Palo, Trinidad-Jesús Cautivo, Puerta Blanca, Cruz de Humilladero, Carranque, Victoria, Portada Alta, San Andrés-Torcal, Miraflores, Capuchinos, El Consol, Nueva Málaga y Rincón de la Victoria.

pertenecientes al Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce

Se informa al solicitante que

Esta autorización queda sometida a los siguientes requisitos:

- a) En caso de requerir acceso a datos clínicos en la historia y cesión o utilización de los mismos a terceros, deberá solicitarse la autorización expresa para dicho fin, a efectos de cumplir con lo estipulado en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, y la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la Ley de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica. Con arreglo a esta Ley, se habrán de preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que, como regla general, quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento expreso para no separarlos.
- b) El encargado del tratamiento de los datos únicamente los tratará conforme a las instrucciones del responsable del tratamiento, y no los aplicará o utilizará con fin distinto al que figure en esta autorización, ni los comunicará, ni siquiera para su conservación, a otras personas. Una vez cumplida la finalidad de esta autorización, los datos de carácter personal deberán ser destruidos o devueltos al responsable del tratamiento, al igual que cualquier soporte o documentos en que conste algún dato de carácter personal objeto del tratamiento.
- c) El solicitante se compromete a cumplir en todo momento las garantías de solicitud de consentimiento y respeto de la autonomía y dignidad de la persona, tal y como determinan los preceptos legales correspondientes así como aquellas recomendaciones que el Comité Ético haya realizado.
- d) La autorización se limita exclusivamente a la actividad requerida por el solicitante.
- e) El incumplimiento de estas condiciones por parte del solicitante derivará en la cancelación inmediata de la autorización y deberá responder de las infracciones en que hubiera incurrido.

Así mismo, se informa al interesado, que en caso de no adjuntar la documentación acreditativa que se le solicite en cada caso, se anulará esta autorización.

Lo que comunico a los efectos oportunos, en Málaga 10 de septiembre de 2014.

Recibi y conforme:

Fecha y firma  
(devolver 1 ejemplar firmado al Distrito)

Distrito Sanitario Málaga- Guadalhorce  
C/ Sevilla, nº 23 (Málaga)  
Teléfonos: 951031300 / Fax: 951031305

Código Seguro de verificación: fr3YuDchJY/Is+vorYgTqg==. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <a href="https://ws001.juntadeandalucia.es/verifirma/">https://ws001.juntadeandalucia.es/verifirma/</a> . Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.				
FIRMADO POR	MAXIMILIANO VILASECA FORTES		FECHA	15/09/2014
ID. FIRMA	ws051.juntadeandalucia.es	fr3YuDchJY/Is+vorYgTqg==	PAGINA	1/1
 fr3YuDchJY/Is+vorYgTqg==				

# ANEXO 6. PROYECTO FINANCIADO EN LA CONVOCATORIA DE BIOMEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD. ANDALUCÍA 2014.



Fundación Progreso y Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

Convocatoria de ayudas de la Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud para la financiación de proyectos de Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía para el año 2014.

> LISTADO DEFINITIVO DE PROYECTOS SELECCIONADOS Y NO SELECCIONADOS PARA FINANCIAR

Exp	Título	IP	Centro	Provincia	Entidad	Total pios cientif.	Pios prioridad	Puntuación Total	Presupuesto (sin CI)	Presupuesto (con CI)	Estado
PI-0344-2014	Estudio de la Vía Supresora de Tumores Hippo en el Sarcoma de Ewing. Aplicación Translacional para la Estratificación de Pacientes y Como Nueva Aproximación Terapéutica.	Juan Diaz Martin	IBIS	Sevilla	FSEVI	64	6,2	70,2	34.000,00 €	39.100,00 €	Financiado
PI-0447-2014	Impacto de la App Listeo+ Sobre la Reducción de Cancelaciones de Intervenciones Quirúrgicas y Grado de Aceptabilidad Por Parte de Pacientes y Profesionales	Manuel Herrera-Usagre	ACSA	Sevilla	FPS	64	6,2	70,2	17.178,98 €	19.755,83 €	Financiado
PI-0281-2014	Efecto Sobre la Calidad de Vida Deltratamiento Con Dispositivos de Presión Positiva (Cpap) en Mayores de 65 Años Con Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño (Sahs)	Luis Angel Pérez Torres	D.S.A.P. Córdoba	Córdoba	FIBICO	57,4	12,6	70	16.622,75 €	19.346,16 €	Financiado
PI-0502-2014	Análisis del Perfil de Respuesta Inmune en Sangre Periférica Inducido Por Tratamiento Sistémico en el Carcinoma de Mama Avanzado	Luis De la Cruz Merino	H. Virgen Macarena	Sevilla	FSEVI	80	10	70	34.000,00 €	39.100,00 €	Financiado
PI-0044-2014	Desarrollo y Validación In Vivo de Un Nanosistema Teranóstico Basado en Nanopartículas Superparamagnéticas de Óxido de Hierro (Spion) para el Tratamiento del Cáncer de Mama Metastático / Development And In Vivo Validation Of A Spion Based Theranostic Nanosystem For The Treatment Of Metastatic Breast Cancer.	Manuel Cano Luna	BIONAND	Málaga	FPS	55	14,5	69,5	33.472,95 €	38.493,89 €	Financiado
PI-0234-2014	Prevalencia y Factores Relacionados Con Fragilidad y Con Medicación Potencialmente Inapropiada en la Población Mayor de 65 Años	Ercamación Blanco Reina	ISIMA	Málaga	FIMABIS	64,5	5	69,5	9.298,00 €	10.681,20 €	Financiado
PI-0443-2014	Utilidad Diagnóstica de la Termografía en las Enfermedades Con Cuerpos de Lewy (Temidas)	Francisco Escamilla Sevilla	H. Virgen de las Nieves	Granada	FIBAO	65	4	69	0,00 €	0,00 €	No financiado
PI-0276-2014	Estudio del Efecto del Extracto de Hojas de Olivo Sobre la Movilización de Células Progenitoras en el Tratamiento de Úlceras Cutáneas en Diabéticos y Su Aplicación en Terapia Regenerativa	Antonio Casado Diaz	IMIBIC	Córdoba	FIBICO	62,75	6,2	68,95	0,00 €	0,00 €	No financiado
PI-0065-2014	Elaboración y Validación de Una Herramienta No Invasiva para Predecir la Esteatohapatitis No Alcohólica	Karm Isolds Neukam	FISEVI	Sevilla	FSEVI	66,5	2	68,5	0,00 €	0,00 €	No financiado
PI-0126-2014	Eficiencia del Tratamiento Con Insufiores Subcutáneos Continuos de Insulina en Pacientes Con Diabetes Mellitus Tipo 1 en Andalucía. Un Estudio de Cohorte Retrospectivo.	Manuel Aguilar Díezgado	H. Puerta del Mar	Cádiz	FCA	63	5,5	68,5	0,00 €	0,00 €	No financiado

Página 7 de 48

Código Seguro de verificación:JVhZrHJcTs8Rs51/GhsFOA==, Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <a href="http://www.juntadeandalucia.es/fundacionprogresoysalud/verifirma/">http://www.juntadeandalucia.es/fundacionprogresoysalud/verifirma/</a>				
FIRMADO POR	Enrique Sanchez Suarez 28597841D		FECHA	31/07/2015
ID. FIRMA	ws051.juntadeandalucia.es	JVhZrHJcTs8Rs51/GhsFOA==	PÁGINA	7/48
 JVhZrHJcTs8Rs51/GhsFOA==				

## ANEXO 6. PROYECTO FINANCIADO. LISTADO FIMABIS

## ANEXO I

## LISTADO DE PROYECTOS FINANCIADOS

Nº Exp	Título	Investigador Principal	Centro	Duración (meses)	Presupuesto del proyecto	Costes Indirectos	Empresas Entidades Financiadoras
PI-0161-2014	Reinducción Inmunológica en Pacientes Con Melanoma Metastásico Tras Tratamiento Con Terapia Dirigida. Exploración de Factores Predictivos y Pronósticos.	Miguel Angel Berciano Guerrero	H. Regional Universitario de Málaga	24	34.000,00 €	5.100,00 €	CELGENE S.L.U.
PI-0163-2014	Análisis del Potencial de la Técnica de Difusión de Rm Como Herramienta para la Predicción de la Respuesta de Gliomas de Alto Grado en Progresión Al Tratamiento Con Bevacizumab.	Beatriz Asenjo Garcia	H. Regional Universitario de Málaga	24	33.984,14 €	5.097,62 €	LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U. Y AUROVITAS SPAIN S.A./ FPS
PI-0179-2014	Desarrollo de Un Microarray Con Aductos Fármaco-Proteína/nanoestructura para el Diagnóstico de Alergia A Antibióticos	Maria Isabel Montañez Vega	IBIMA	24	33.939,93 €	5.090,99 €	BIOGEN IDEC IBERIA S.L.
PI-0193-2014	Eficacia del Entrenamiento Metacognitivo Individualizado (Emc+) en Personas Con Psicosis de Breve Evolución. Subproyecto Andaluz	Berta Moreno Kustner	IBIMA	24	28.745,06 €	4.311,76 €	FPS
PI-0194-2014	Papel del Ácido Lisofosfatídico en el Alcoholismo y la Comorbilidad Psiquiátrica: Implicaciones Terapéuticas y Evaluación de Biomarcadores	Mª Estela Castilla Ortega	IBIMA	24	28.773,34 €	4.316,00 €	MERCK SHARP & DOHME de España
PI-0209-2014	Exosomas Diseñados Con Nanopartículas Teranósticas para el Tratamiento de Alergia	Xavier Le Guevel .	IBIMA	24	33.208,73 €	4.981,31 €	FPS
PI-0214-2014	Estudio del Efecto del Tabaquismo Sobre la Metilación del Adn en Pacientes Con Esclerosis Múltiple Genéticamente Predispuestos	Maria Jesus Pinto Medel	IBIMA	24	34.000,00 €	5.100,00 €	BIOGEN IDEC IBERIA S.L.
PI-0222-2014	Terapia Celular Miogénica Como Tratamiento para la Incontinencia Urinaria.	Maria Fernanda Lara Cabanas	H. Virgen de la Victoria	24	34.000,00 €	5.100,00 €	FPS
PI-0234-2014	Prevalencia y Factores Relacionados Con Fragilidad y Con Medicación Potencialmente Inapropiada en la Población Mayor de 65 Años	Encarnación Blanco Reina	IBIMA	24	9.288,00 €	1.393,20 €	FPS





# APÉNDICES





## APÉNDICE 1

### CRITERIOS DE BEERS 2003

#### INDEPENDIENTE DEL DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN CLÍNICA

MEDICAMENTO O GRUPO DE MEDICAMENTOS	ASUNTO	GRADO DE SEVERIDAD
Aceite mineral.	Riesgo potencial de aspiración y efectos adversos. Existen alternativas más seguras.	Alta
Ácido Etacrínico.	Riesgo potencial de hipertensión y desequilibrios de líquidos. Existen alternativas más seguras..	Baja
Amiodarona.	Asociada con problemas del intervalo QT y riesgo de producir "torsades de pointes". Escasa eficacia en ancianos.	Alta
Amitriptilina y Perfenazina-Amitriptilina.	Debido a sus potentes propiedades anticolinérgicas y sedativas, Amitriptilina raramente es el antidepresivo de elección en ancianos.	Alta
Anfetaminas (excluyendo metilfenidato y anorexígenos).	Efectos adversos estimulantes del SNC.	Alta
Anfetaminas y anorexígenos.	Estos fármacos tienen un potencial para causar dependencia, hipertensión, angina e infarto de miocardio.	Alta
Anticolinérgicos y Antihistamínicos (Clorfeniramina, Difenhidramina, Hidroxizina, Ciproheptadina, Prometazina, Tripelenamina, Dexclorfeniramina).	Todos los antihistamínicos pueden tener propiedades anticolinérgicas potentes. Se prefiere el uso de antihistamínicos no anticolinérgicos para tratar reacciones alérgicas.	Alta
Antiespasmódicos gastrointestinales (Diciclooverina, Alcaloides de Belladona).	Los antiespasmódicos gastrointestinales son altamente anticolinérgicos con una eficacia incierta. Se recomienda evitar estos fármacos (especialmente su uso prolongado).	Alta
Barbitúricos (todos excepto Fenobarbital) excepto cuando se usan para el control de la epilepsia	En ancianos son altamente adictivos, pudiendo causar más efectos adversos que la mayoría de los hipnóticos y sedantes.	Alta
Benzodiazepinas de acción corta a dosis mayores de 3 mg de Lorazepam, 60 mg de Oxazepam, 2 mg de Alprazolam, 15 mg de Temazepam y 0,25 mg de Triazolam.	Debido a una sensibilidad incrementada a las benzodiazepinas en ancianos, dosis más pequeñas podrían seguir siendo eficaces y mejor toleradas. La dosis total diaria no debe exceder la dosis máxima recomendada.	Alta
Benzodiazepinas de larga acción (Clordiazepóxido, Diazepam, Quazepam, Halazepam y Clorazepato).	Estos fármacos tienen larga vida media en ancianos (con frecuencia días), produciendo sedación prolongada e incremento del riesgo de caídas y fracturas. En caso necesario es preferible una benzodiazepina de acción corta e intermedia	Alta
Cimetidina.	Efectos adversos del SNC incluyendo confusión.	Baja
Clonidina.	Riesgo potencial de hipotensión ortostática y efectos adversos del SNC.	Baja
Clorpropamida.	Presenta una vida media prolongada en ancianos y puede ocasionar hipoglucemia prolongada. Es el único hipoglucemiante que causa síndrome de la secreción inadecuada de hormona antidiurética.	Alta
Dextropropoxifeno y combinaciones.	Ofrece pocas ventajas analgésica frente a paracetamol, aunque tiene los efectos analgésicos otros narcóticos.	Baja

MEDICAMENTO O GRUPO DE MEDICAMENTOS	ASUNTO	GRADO DE SEVERIDAD
Difenhidramina.	Puede causar confusión y sedación. No se debería emplear como hipnótico, y cuando se usa para el tratamiento de reacciones alérgicas en urgencias, se deben usar a las dosis más bajas posibles.	Alta
Digoxina (no exceder dosis >0,125 mg/d excepto en el tratamiento de las arritmias auriculares).	La disminución del aclaramiento renal puede incrementar el riesgo de toxicidad.	Alta
Dihidroergotoxina.	No se ha demostrado que sean eficaces a las dosis estudiadas.	Baja
Dipiridamol de acción corta (no considerar Dipiridamol de acción larga ya que tiene mejores propiedades que las de acción corta en ancianos, excepto en pacientes con válvula cardíaca artificial).	Puede causar hipotensión ortostática.	Baja
Disopiramida.	De todos los fármacos antiarrítmicos, es el más potente inotropo negativo, y además puede inducir insuficiencia cardíaca en ancianos. Usar preferiblemente otros antiarrítmicos.	Alta
Doxazosina.	Riesgo potencial de hipotensión, sequedad de boca y problemas urinarios.	Baja
Doxepina.	Debido a sus potentes propiedades anticolinérgicas y sedativas, Doxepina raramente es el antidepressivo de elección en ancianos.	Alta
Estrógenos solos.	Evidencia de potencial carcinogénico (cáncer de mama y endometrial) y escasos efectos cardioprotector en ancianas.	Baja
Fluoxetina.	Larga vida media y riesgo de producir estimulación excesiva del SNC, alteraciones en el sueño e incremento de la agitación. Existen alternativas más seguras.	Alta
Flurazepam.	Benzodiazepina hipnótica de larga vida media en ancianos (con frecuencia días), produciendo sedación prolongada e incremento de la incidencia de caídas y fracturas. Usar preferiblemente Benzodiazepinas de acción corta o media.	Alta
Guanetidina.	Puede causar hipotensión ortostática. Existen alternativas más seguras.	Alta
Indometacina.	De todos los AINE disponibles es el que produce más efectos adversos sobre el SNC.	Alta
Isoxsurpina.	Escasa eficacia.	Baja
Ketorolaco.	Se debe evitar su uso inmediato y a largo plazo en ancianos, debido la mayoría presentan patologías gastrointestinales asintomáticas.	Alta
Meperidina (Petidina).	Puede causar confusión y presenta más desventajas que otros opiodes.	Alta
Meprobamato.	Es muy adictivo y con efecto ansiolítico sedante. Su uso durante periodos prolongados puede requerir retirada	Alta
Mesoridazina.	Efectos adversos extrapiramidales y sobre el SNC.	Alta
Metildopa y Metildopa-Hidroclorotiazida.	Puede causar bradicardia y exacerbar depresión en ancianos.	Alta

MEDICAMENTO O GRUPO DE MEDICAMENTOS	ASUNTO	GRADO DE SEVERIDAD
Metiltestosterona.	Riesgo potencial de hipertrofia prostática y problemas cardíacos.	Alta
Nifedipino de acción corta.	Riesgo potencial de hipotensión y constipación.	Alta
Nitrofurantoina.	Riesgo potencial de daño renal. Existen alternativas más seguras.	Alta
Pentazocina.	Analgésico opioide con más efectos adversos sobre el SNC, incluyendo confusión y alucinaciones con más frecuencia que otros opioides. Además es un agonista-antagonista.	Alta
Relajantes musculares y antiespasmódicos: Metocarbamol, Carisoprodol, y Oxibutinina (no se consideran las formas de liberación retardada).	La mayoría de los relajantes musculares y antiespasmódicos son mal tolerados por la población anciana, debido a sus efectos adversos anticolinérgicos, sedación y debilidad. Además, es cuestionable su eficacia en ancianos a las dosis toleradas.	Alta
Reserpina a dosis >0,25 mg.	Puede inducir depresión, impotencia, sedación e hipotensión ortostática.	Baja
Sulfato ferroso >325 mg/d.	Dosis >325 mg/d no incrementan drásticamente la cantidad de hierro absorbido, sin embargo aumentan la incidencia de constipación.	Baja
Ticlopidina.	No ha demostrado ser mejor que el Ácido Acetilsalicílico en la prevención del trombo, y sin embargo es considerablemente más tóxico. Existen alternativas más seguras y eficaces.	Alta
Tioridazina.	Mayor potencial de efectos adversos extrapiramidales y sobre el SNC.	Alta
Uso a largo plazo de laxantes estimulantes del peristaltismo (Bisacodilo y Cáscara sagrada, excepto para uso con analgésicos opiodes).	Puede exacerbar disfunción intestinal.	Alta
Uso de AINE no selectivos de COX, a largo plazo de dosis completas o de larga vida media (Naproxeno y Piroxicam).	Potencial para producir sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal, elevación de la presión arterial e insuficiencia cardíaca.	Alta

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo; **COX:** Ciclo-oxigenasa; **SNC:** Sistema Nervioso Central.

## CRITERIOS DE BEERS 2003

## DEPENDIENTE DE DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN

ENFERMEDAD O CONDICIÓN	MEDICAMENTO	ASUNTO	GRADO DE SEVERIDAD
Anorexia y malnutrición.	Estimulantes del SNC (Antetaminas, Metilfenidato y Fluoxetina).	Efectos de supresión del apetito.	Alta
Arritmias.	Antidepresivos tricíclicos (Imipramina, Doxepina y Amitriptilina).	Efectos proarrítmicos y capacidad para producir cambios en el intervalo QT.	Alta
Constipación crónica.	Bloqueantes de canales de calcio. Anticolinérgicos.	Puede exacerbar la constipación.	Baja
Crisis convulsiva o epilepsia.	Clozapina, Clorpromazina, Tioridazina y Tiotixeno.	Puede bajar el umbral de la crisis.	Alta
Deterioro cognitivo.	Barbitúricos, Anticolinérgicos, Antiespasmódicos y Relajantes musculares.	Efectos sobre el SNC.	Alta
Depresión.	Benzodiacepinas de larga duración.	Puede producir o exacerbar la depresión.	Alta
Enfermedad de Parkinson.	Metoclopramina, Antipsicóticos convencionales y Tacrina.	Efectos colinérgicos/antidopaminérgicos.	Alta
EPOC.	Benzodiacepinas de acción larga (Clordiazepósido, Diazepam, Quazepam, Halazepam y Clorazepato).	Efectos adversos sobre el SNC. Puede inducir, exacerbar o causar depresión respiratoria.	Alta
Hipertensión.	Fenilpropanolamina, Pseudoefedrina, y Anfetaminas.	Puede producir elevación de la presión sanguínea secundaria a actividad simpatomimética.	Alta
Incontinencia de estrés.	Alfa-bloqueantes (Doxazosina, Prazosina y Terazosina). Anticolinérgicos. Antidepresivos tricíclicos (Imipramina, Doxepina y Amitriptilina). Benzodiacepinas de acción larga.	Puede producir poliuria y empeoramiento de la incontinencia.	Alta
Insomnio.	Descongestionantes, Teofilina, Metilfenidato, IMAOs y Anfetaminas	Efectos estimulantes sobre el SNC.	Alta
Insuficiencia cardíaca.	Disopiramida. Fármacos con alto contenido en sodio (sales de sodio como bicarbonatos, fosfatos, bifosfatos, citratos, salicilatos, sulfatos).	Efecto inotrópico negativo. Potencial para favorecer la retención de fluidos y la exacerbación de la insuficiencia cardíaca.	Alta
Obesidad.	Olanzapina.	Puede estimular el apetito e incrementar la ganancia de peso.	Baja
Obstrucción de la salida de la vejiga.	Anticolinérgicos y Antihistamínicos. Antiespasmódicos gastrointestinales, Relajantes musculares. Oxibutinina, Flavoxatos, Tolterodina. Antidepresivos, Descongestionantes.	Puede disminuir el flujo urinario, ocasionando retención urinaria.	Alta
SIADH/ hiponatremia.	ISRS (Fluoxetina, Citalopram, Fluvoxamina, Paroxetina y Sertralina).	Puede exacerbar o causar SIADH.	Baja



ENFERMEDAD O CONDICIÓN	MEDICAMENTO	ASUNTO	GRADO DE SEVERIDAD
Síncope y caídas	Benzodiazepinas de acción corta e intermedia. Antidepresivos tricíclicos (Imipramina, Doxepina y Amitriptilina).	Puede producir ataxia, daño en la función psicomotora, síncope y caídas.	Alta
Trastornos convulsivos	Bupropion.	Puede disminuir el umbral de la crisis.	Alta
Trastornos de la coagulación o en tratamiento con anticoagulantes.	Ácido Acetilsalicílico, AINEs, Dipyridamol, Ticlopidina y Clopidogrel.	Puede prolongar el tiempo de protrombina y elevar el valor del INR o inhibir la agregación plaquetaria, ocasionando un incremento potencial del sangrado	Alta
Úlcera Gástrica o duodenal	AINEs y Ácido Acetilsalicílico (>325 mg).	Puede exacerbar las úlceras existentes o producir la aparición de nuevas úlceras.	Alta

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo; **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **IMAO:** Inhibidor de la monoamino-oxidasa; **ISRS:** Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; **SIADH:** Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; **SNC:** Sistema Nervioso Central.

## APÉNDICE 2

### ÍNDICE DE ADECUACIÓN DE MEDICACIÓN (MAI)

*MAI. Criterios de uso apropiado y pesos relativos.*

CRITERIO	DESCRIPCIÓN	PESO RELATIVO
1	Indicación del medicamento	1 (indicado); 3 (no indicado)
2	Efectividad del fármaco para la indicación	1 (efectivo); 3 (no efectivo)
3	Dosificación correcta	1 (correcto); 3 (no correcto)
4	Duración de tratamiento correcta	1 (aceptable); 3 (inaceptable)
5	Información al paciente correcta	1 (correcta); 3 ( incorrecta)
6	Información práctica al paciente correcta	1 (práctica); 3 ( no práctica)
7-8	Interacciones: medicamento-medicamento, medicamento-enfermedad.	1 (insignificante); 3 (significante)
9	Duplicidad terapéutica	1 (necesaria); 3 ( innecesaria)
10	Alternativa terapéutica coste eficiente	1 ( más barata); 3 ( más cara)

## APÉNDICE 3

### CRITERIOS DE MC LEOD

**Inappropriate practices in prescribing drugs to treat cardiovascular diseases for elderly people, according to 32 members of a national consensus panel**

HÁBITO	RIESGO PARA EL PACIENTE	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Prescripción de beta-bloqueantes para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con antecedentes de asma o EPOC.	Puede exacerbar la patología de las vías respiratorias.	Otro grupo de fármacos antihipertensivos.
Prescripción de beta-bloqueantes para el tratamiento de la angina de pecho en pacientes con antecedentes de asma, EPOC o insuficiencia cardiaca.	Puede exacerbar la patología de las vías respiratorias o la insuficiencia cardiaca.	Nitratos o antagonista de los canales del calcio.
Prescripción de reserpina para tratar la hipertensión.	A altas dosis puede causar depresión y efectos extrapiramidales.	Otro fármaco antihipertensivo.
Prescripción de disopiramida para tratar la fibrilación auricular.	Puede causar efectos secundarios anticolinérgicos los y muerte súbita.	Digoxina, quinidina o procainamida.
Prescripción de tiazidas para tratar la hipertensión en pacientes con antecedentes de gota.	Puede precipitar o empeorar la gota.	Otro fármaco antihipertensivo.
Prescripción de antagonista de los canales del calcio para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca.	Puede empeorar la insuficiencia cardiaca.	Diuréticos o IECA o ambos.
Prescripción de beta-bloqueantes para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.	Puede empeorar la insuficiencia cardiaca.	Diuréticos o IECA. Baja dosis de $\beta$ -bloqueantes y monitorizar efectos.
Prescripción a largo plazo de beta-bloqueantes para el tratamiento de la angina o la hipertensión en pacientes con antecedentes de enfermedad de Raynaud.	Puede empeorar la enfermedad de Raynaud.	Antagonista de los canales del calcio.
HÁBITO	RIESGO PARA EL PACIENTE	TRATAMIENTO ALTERNATIVO

## Apéndices

Prescripción a largo plazo de benzodiazepinas de vida media larga para el tratamiento del insomnio.	Puede causar caídas, fracturas, confusión, dependencia y síndrome de retirada.	Tratamiento no farmacológico o benzodiazepina de vida media corta.
Prescripción de antidepresivos tricíclicos para tratar la depresión en los pacientes con antecedentes de glaucoma, HBP o bloqueo cardíaco.	Puede agravar el glaucoma, provocar retención urinaria en los pacientes con HBP o empeorar bloqueo cardíaco.	ISRS.
Prescripción de barbitúricos a largo plazo para tratar el insomnio.	Puede causar caídas, fracturas, confusión, dependencia y síndrome de retirada.	Terapia no farmacológica o dosis bajas de benzodiazepinas de vida media corta.
Prescripción de ISRS para los pacientes que ya están recibiendo un IMAO para tratar la depresión.	Puede agravar los efectos adversos de ISRS.	Evite combinar. Asegurar un período de lavado de por lo menos 7 días si se cambia de un IMAO a un ISRS.
Prescripción a largo plazo de benzodiazepinas de vida media larga para el tratamiento de la ansiedad.	Puede causar caídas, fracturas, confusión, dependencia y síndrome de retirada.	Tratamiento no farmacológico o benzodiazepina de vida media corta.
Prescripción a largo plazo de benzodiazepinas de vida media larga para el tratamiento de la agitación en la demencia.	Puede causar caídas, fracturas, confusión, dependencia y síndrome de retirada.	Loxapina, haloperidol o benzodiazepina de vida media corta.
La prescripción de antidepresivos tricíclicos para tratar la depresión en los pacientes con antecedentes de hipotensión postural.	Puede empeorar la hipotensión postural y causar caídas.	ISRS, con la supervisión de la tensión arterial.
Prescripción de triazolam a largo plazo para tratar el insomnio.	Puede causar alteraciones cognitivas y de conducta.	Tratamiento no farmacológico o benzodiazepina de vida media corta.
Prescripción de la clorpromazina para tratar la psicosis en pacientes con una historia de hipotensión postural.	Puede empeorar la hipotensión postural y causar caídas.	Neurolépticos de alta potencia como el haloperidol, con control de la tensión arterial.
Prescripción de nylidrin, niacina o pentoxifilina para el tratamiento de la demencia.	Tratamiento ineficaz para la demencia y con riesgo moderado de efectos secundarios.	Suspender.
Prescripción de antidepresivos tricíclicos con metabolitos activos (por ejemplo, imipramina, amitriptilina) para tratar la depresión.	Puede causar efectos secundarios anticolinérgicos.	Antidepresivo tricíclico sin metabolitos activos o ISRS.
Prescripción de metilfenidato para tratar la depresión.	Puede causar agitación, estimulación del SNC y convulsiones.	ISRS o antidepresivos tricíclicos de vida media corta sin metabolitos.
<b>HÁBITO</b>	<b>RIESGO PARA EL PACIENTE</b>	<b>TRATAMIENTO ALTERNATIVO</b>

Prescripción a largo plazo de de AINE para el tratamiento de la artrosis en pacientes con historia de úlcera péptica.	Puede provocar recurrencia de la úlcera péptica.	Tratamiento no farmacológico o paracetamol o AINE con gastroprotector.
Prescripción de fenilbutazona para tratar la osteoartritis crónica.	Puede causar depresión de la médula ósea.	Paracetamol o dosis intermitente de otro AINE.
Prescripción de AAS para tratar el dolor en pacientes que ya reciben warfarina.	Puede provocar un aumento del sangrado.	Paracetamol.
Prescripción a largo plazo de meperidina o pentazocina para tratar el dolor.	Puede causar caídas, fracturas, confusión, dependencia y síndrome de retirada.	Enfoque escalonado: tratamiento no farmacológico, a continuación, paracetamol, a continuación, codeína, morfina o hidromorfona si fuese necesario
Prescripción a largo plazo de AINE para el tratamiento de la artrosis en pacientes con insuficiencia renal crónica.	Puede empeorar la insuficiencia renal, y provocar retención de sal y agua.	Tratamiento no farmacológico y, a continuación, paracetamol.
Prescripción de AINE para el tratamiento de artrosis en pacientes en tratamiento con warfarina.	Puede provocar un aumento del sangrado.	Tratamiento no farmacológico, paracetamol, o AINE con gastroprotector.
Prescripción a largo plazo de AINE para el tratamiento de la artrosis en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca.	Puede provocar retención de sal y agua, y empeorar la insuficiencia cardíaca.	Tratamiento no farmacológico o paracetamol o control estricto de la insuficiencia cardíaca.
Prescripción a largo plazo de piroxicam, ketorolaco o ácido mefenámico para tratar el dolor.	Mayor riesgo de hemorragia digestiva alta que con otros AINE.	Tratamiento no farmacológico o paracetamol; cambiar a un AINE diferente o a la codeína.
Prescripción a largo plazo de AINE en los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial.	Puede provocar retención de sal y agua, y empeorar la hipertensión.	Tratamiento no farmacológico o paracetamol o AAS, o un control estrecho de la tensión arterial.
Prescripción a largo plazo de indometacina para tratar la gota.	Puede causar gastropatía, efectos secundarios neurológicos y retención de sal y de agua.	Alopurinol o dosis intermitentes de AINE, según sea necesario.
Prescripción a largo plazo de AINE para el tratamiento de la osteoartritis.	Puede causar gastropatía, sangrado y retención de sal y de agua.	Paracetamol.
Prescripción de cimetidina para tratar la úlcera péptica en pacientes que ya están recibiendo warfarina.	Puede inhibir el metabolismo de la warfarina y aumentar el riesgo de hemorragia.	Otro antagonista de los receptores de la histamina (H2).
<b>HÁBITO</b>	<b>RIESGO PARA EL PACIENTE</b>	<b>TRATAMIENTO ALTERNATIVO</b>

## Apéndices

Prescripción de anticolinérgicos o antiespasmódicos para tratar el síndrome del intestino irritable en pacientes con demencia.	Puede empeorar la función cognitiva y la conducta.	Tratamiento no farmacológico y dietético, bloqueantes de los canales del calcio para el tratamiento de la diarrea.
Prescripción de dipiridamol para prevenir el accidente cerebrovascular.	ineficaz	AAS; Ticlopidina.
Prescripción a largo plazo de esteroides orales para tratar la EPOC en los pacientes con una historia de DMNID.	Puede empeorar la DMNID.	Esteroides inhalados y broncodilatadores con controles de los niveles plasmáticos de glucosa.
Prescripción de fármacos anticolinérgicos para prevenir los efectos extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos.	Pueden causar agitación, delirium y deterioro cognitivo.	Disminución de la dosis de los fármacos antipsicóticos o reevaluación de la necesidad de los mismos.
Prescripción a largo plazo de difenoxilato para tratar la diarrea.	Somnolencia, deterioro cognitivo y dependencia.	Tratamiento no farmacológico y dietético o loperamida.
Prescripción de ciclobenzaprina o metocarbamol para el tratamiento de los espasmos musculares.	Somnolencia, agitación y desorientación.	Tratamiento no farmacológico (fisioterapia, aplicación de calor y frío o TENS).

**AAS:** Ácido acetilsalicílico; **AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo; **DMNIN:** Diabetes melitus no insulín-dependiente; **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **HBP:** Hiperplasia benigna de próstata; **IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; **IMAO:** Inhibidor de la mono-amino-oxidasa; **ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **SNC:** Sistema nervioso central; **TENS:** Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea.

## APÉNDICE 4

### CRITERIOS IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tools)

#### *Fármacos inapropiados según la IPET*

FÁRMACO	ENFERMEDAD
$\beta$ bloqueantes adrenérgicos	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
$\beta$ bloqueantes adrenérgicos	Enfermedad cardiaca congestiva
Bloqueadores de los canales de calcio, excepto amlodipino y felodipino	Enfermedad cardiaca congestiva
Diuréticos tiazídicos	Gota
Benzodiazepinas de semivida de eliminación larga	Sedación, confusión
Antidepresivos tricíclicos	Glaucoma
Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo cardiaco
Antidepresivos tricíclicos con metabolitos activos	
Metilfenidato	Depresión
AINE y aspirina (> 1300mg/día)	Úlcera péptica
AINE	Hipertensión
AINE	Osteoartritis
Anticolinérgico	Efectos adversos de antipsicóticos
Difenoxilato	Diarrea

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo

## APÉNDICE 5

## CRITERIOS STOPP v1 2008

## Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions

**A. Sistema cardiovascular.**

1. Digoxina a dosis superiores a 125 mg/día a largo plazo en presencia de insuficiencia renal <sup>a</sup> .	Aumento del riesgo de intoxicación.
2. Diuréticos de asa para los edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca.	No hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas.
3. Diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión.	Existen alternativas más seguras y efectivas.
4. Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota.	Pueden exacerbar la gota.
5. Bloqueadores beta no cardioselectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	Riesgo de broncoespasmo.
6. Bloqueadores beta en combinación con verapamilo.	Riesgo de bloqueo cardíaco sintomático.
7. Uso de diltiazem o verapamilo en la insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA.	Pueden empeorar la insuficiencia cardíaca.
8. Antagonistas del calcio en el estreñimiento crónico.	Pueden agravar el estreñimiento.
9. Uso de la combinación de AAS y warfarina sin antagonistas H2 (excepto cimetidina por su interacción con los anticoagulantes) o IBP.	Alto riesgo de hemorragia digestiva.
10. Dipyridamol como monoterapia para la prevención cardiovascular secundaria.	Sin evidencia de eficacia.
11. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin antagonistas H2 o IBP.	Riesgo de hemorragia.
12. AAS a dosis superiores a 150 mg/día.	Aumento del riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia.
13. AAS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial.	No indicada.
14. AAS para tratar un mareo no claramente atribuible a enfermedad cerebrovascular.	No indicada.
15. Warfarina para un primer episodio de trombosis venosa profunda no complicado durante más de 6 meses.	No se ha demostrado un beneficio adicional.
16. Warfarina para una primera embolia de pulmón no complicada durante más de 12 meses.	No se ha demostrado beneficio.
17. AAS, clopidogrel, dipyridamol o warfarina con una enfermedad hemorrágica concurrente.	Alto riesgo de sangrado.

**B. Sistema nervioso central y psicofármacos.**

1. ATC con demencia.	Riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo.
----------------------	--

2. ATC con glaucoma.	Posible exacerbación del glaucoma.
3. ATC con trastornos de la conducción cardiaca.	Efectos proarrítmicos.
4. ATC con estreñimiento.	Probable empeoramiento del estreñimiento.
5. ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio.	Riesgo de estreñimiento grave.
6. ATC con prostatismo o con antecedentes de retención urinaria.	Riesgo de retención urinaria.
7. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de benzodiazepinas de vida media larga (como clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (como diazepam).	Riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas.
8. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de neurolépticos como hipnóticos a largo plazo.	Riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas.
9. Uso prolongado de neurolépticos (i.e. más de 1 mes) en el parkinsonismo.	Es probable que empeoren los síntomas extrapiramidales.
10. Fenotiazinas en pacientes con epilepsia.	Pueden bajar el umbral convulsivo
11. Anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos.	Riesgo de toxicidad anticolinérgica.
12. ISRS con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (hiponatremia inferior a 130mmol/l no iatrogénica en los dos meses anteriores).	
13. Uso prolongado (más de 1 semana) de antihistamínicos de primera generación, i.e. difenhidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina.	Riesgo de sedación y efectos secundarios anticolinérgicos.
<b>C. Sistema gastrointestinal.</b>	
1. Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la diarrea de causa desconocida.	Riesgo de retraso diagnóstico, pueden agravar un estreñimiento con diarrea por rebosamiento, pueden precipitar un megacolon tóxico en la enfermedad inflamatoria intestinal, pueden retrasar la curación en la gastroenteritis no diagnosticada.
2. Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la gastroenteritis infecciosa grave i.e. con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o afectación sistémica grave.	Riesgo de exacerbación o prolongación de la infección.
3. Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo.	Riesgo de agravamiento del parkinsonismo.
4. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas.	Está indicada la suspensión o descenso de dosis más precoz para el tratamiento de mantenimiento/profiláctico de la enfermedad ulcerosa péptica, la esofagitis o la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
5. Espasmolíticos anticolinérgicos en el estreñimiento crónico.	Riesgo de agravamiento del estreñimiento.
<b>D. Sistema respiratorio.</b>	
1. Teofilina como monoterapia en la EPOC.	Existen alternativas más seguras y efectivas, riesgo de efectos adversos por el estrecho índice terapéutico.
2. Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento en la EPOC moderada-grave.	Exposición innecesaria a los efectos secundarios a largo plazo de los corticoides sistémicos.

3. Ipratropio inhalado en el glaucoma.	Puede agravar el glaucoma.
<b>E. Sistema musculoesquelético.</b>	
1. AINE con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de antagonistas H2, IBP o misoprostol.	Riesgo de reaparición de la enfermedad ulcerosa.
2. AINE con hipertensión moderada-grave (moderada: 160/100mmHg-179/ 109mmHg; grave: igual o superior a 180/110mmHg).	Riesgo de empeoramiento de la hipertensión.
3. AINE con insuficiencia cardiaca.	Riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.
4. Uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis.	Los analgésicos sencillos son preferibles y normalmente son igual de eficaces para aliviar el dolor.
5. Warfarina y AINE juntos.	Riesgo de hemorragia digestiva.
6. AINE con insuficiencia renal crónica <sup>b</sup> .	Riesgo de deterioro de la función renal.
7. Corticosteroides a largo plazo (más de 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide o la artrosis.	Riesgo de efectos secundarios sistémicos mayores de los corticoides.
8. AINE o colchicina a largo plazo para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para el alopurinol.	El alopurinol es el fármaco profiláctico de primera línea en la gota.
<b>F. Sistema urogenital.</b>	
1. Fármacos antimuscarínicos vesicales con demencia.	Riesgo de mayor confusión y agitación.
2. Fármacos antimuscarínicos vesicales con glaucoma crónico.	Riesgo de exacerbación aguda del glaucoma.
3. Fármacos antimuscarínicos vesicales con estreñimiento crónico.	Riesgo de agravamiento del estreñimiento.
4. Fármacos antimuscarínicos vesicales con prostatismo crónico.	Riesgo de retención urinaria.
5. Bloqueadores alfa en varones con incontinencia frecuente, i.e. uno o más episodios de incontinencia al día.	Riesgo de polaquiuria y de agravamiento de la incontinencia.
6. Bloqueadores alfa con sonda vesical permanente i.e. sonda durante más de dos meses.	Fármaco no indicado
<b>G. Sistema endocrino.</b>	
1. Glibenclamida o clorpropamida con diabetes mellitus tipo 2.	Riesgo de hipoglucemia prolongada.
2. Bloqueadores beta en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia, i.e. 1 o más episodios al mes.	Riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia
3. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso.	Aumento del riesgo de recurrencia.
4. Estrógenos sin progestágenos en mujeres con útero intacto.	Riesgo de cáncer de endometrio.
<b>H. Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos tres meses).</b>	
1. Benzodiazepinas.	Sedantes, pueden reducir el sensorio, deterioran el equilibrio.
2. Neurolépticos.	Pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo.
3. Antihistamínicos de primera generación.	Sedantes, pueden reducir el sensorio.

4. Vasodilatadores de los que se sabe que pueden causar hipotensión en aquellos con hipotensión postural persistente, i.e. descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica.	Riesgo de síncope, caídas
--	---------------------------

5. Opiáceos a largo plazo en aquellos con caídas recurrentes.	Riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo.
---	---

#### I. Analgésicos.

1. Uso a largo plazo de opiáceos potentes, i.e. morfina o fentanilo, como tratamiento de primera línea en el dolor leve a moderado.	Inobservancia de la escalera analgésica de la OMS.
---	--

2. Opiáceos regulares durante más de dos semanas en aquellos con estreñimiento crónico sin uso simultáneo de laxantes.	Riesgo de estreñimiento grave.
--	--------------------------------

3. Opiáceos a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave.	Riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo.
--	--

#### J. Clase de medicamento duplicada.

Cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase, i.e. dos opiáceos, AINE; ISRS, diuréticos de asa, IECA simultáneos (debe optimizarse la monoterapia dentro de una sola clase antes de considerar el cambio a otra clase de fármaco). Se excluyen las prescripciones duplicadas de fármacos que pueden precisarse a demanda; i.e. agonistas beta-2 inhalados (de larga y corta duración) para el EPOC o el asma, u opiáceos para el manejo del dolor irruptivo.

**AAS:** ácido acetilsalicílico (aspirina); **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **ATC:** antidepresivos tricíclicos; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **IBP:** inhibidor de la bomba de protones; **IECA:** inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **NYHA:** New York Heart Association; **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**a:** Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada: <50 ml/min. **b:** Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada: 20–50ml/min.

## APÉNDICE 6

### CRITERIOS START v1 2008

#### Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatments

<b>A. Sistema cardiovascular.</b>
1. Warfarina en presencia de una fibrilación auricular crónica.
2. AAS en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando la warfarina esté contraindicada pero no lo esté el AAS.
3. AAS o clopidogrel con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica en pacientes en ritmo sinusal.
4. Tratamiento antihipertensivo cuando la presión arterial sistólica sea normalmente superior a 160 mmHg.
5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, cuando la situación funcional sea de independencia para las actividades básicas de la vida diaria y la esperanza de vida superiora 5 años.
6. IECA en la insuficiencia cardíaca crónica.
7. IECA tras un infarto agudo de miocardio.
8. Bloqueadores beta en la angina crónica estable.
<b>B. Sistema respiratorio.</b>
1. Agonista beta-2 o anticolinérgico 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 la FEV1 es inferior al 50%.
3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la insuficiencia respiratoria tipo 1 ( $pO_2 < 8,0$ kPa [60mmHg], $pCO_2 < 6,5$ kPa [49mmHg]) o tipo 2 ( $pO_2 < 8,0$ kPa [60 mmHg], $pCO_2 > 46,5$ kPa [49mmHg]) bien documentada.
<b>C. Sistema nervioso central.</b>
1. Levodopa en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional evidente y consecuente discapacidad.
2. Antidepresivos en presencia de síntomas depresivos moderados a graves durante al menos tres meses.
<b>D. Sistema gastrointestinal.</b>
1. Inhibidores de la bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación.
2. Suplementos de fibra en la diverticulosis sintomática crónica con estreñimiento.
<b>E. Sistema musculoesquelético.</b>
1. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide moderada a grave activa de más de 12 semanas de duración.
2. Bifosfonatos en pacientes que reciben corticosteroides orales a dosis de mantenimiento.
3. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida (evidencia radiológica o fractura por fragilidad previa o cifosis dorsal adquirida).
<b>F. Sistema endocrino.</b>
1. Metformina en la diabetes mellitus tipo 2 +/- síndrome metabólico (en ausencia de insuficiencia renal) <sup>a</sup> .
2. IECA o ARA-2 en la diabetes con nefropatía, i.e. proteinuria franca en el sistemático de orina o microalbuminuria (430 mg/24h) +/- insuficiencia renal en la bioquímica.
3. Antiagregantes plaquetarios en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de tabaco).
4. Estatinas en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular.

**AAS:** ácido acetilsalicílico (aspirina); **ARA-2:** antagonista del receptor de la angiotensina 2; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FEV:** volumen espiratorio forzado (forced expiratory volume); **IECA:** inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

**a:** Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada <50 ml/min.

## APÉNDICE 7

### CRITERIOS DE AGS BEERS 2012

#### INDEPENDIENTE DEL DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN CLÍNICA

Grupo terapéutico o fármaco	Razón fundamental	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Anticolinérgicos (excluidos ATC)				
Antihistamínicos de primera generación (único o como parte de combinación): bromfeniramina, carbinoxamina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina (oral), doxilamina, hidroxicina, prometazina.	Muy anticolinérgico; el aclaramiento se reduce con la edad avanzada, y desarrolla tolerancia cuando se utiliza como hipnótico; mayor riesgo de confusión, sequedad de boca, estreñimiento, otros efectos anticolinérgicos y toxicidad. El uso de difenhidramina en situaciones especiales tales como el tratamiento agudo de una reacción alérgica grave puede ser adecuado.	Evitar	Hidroxicina y prometazina : alta. Todos los demás: moderada	Fuerte
Antiparkinsonianos: Bantzropina (oral), trihexifenidilo	No se recomiendan para la prevención de síntomas extrapiramidales por antipsicóticos; hay fármacos más efectivos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.	Evitar	Moderada	Fuerte
Antiespasmódicos: alcaloides de la belladona, Clidinio-clordiazepóxido, dicitclomina, hiosciamina,	Muy anticolinérgico; eficacia incierta.	Evitar, excepto en uso a corto plazo en cuidados paliativos para disminuir	Moderada	Severa

		secretiones orales.		
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
<b>Antitrombóticos</b>				
Dipiridamol de acción corta por vía oral (no aplicable a los de liberación prolongada en combinación con aspirina).	Puede causar hipotensión ortostática; existen alternativas más eficaces; es aceptable su uso por vía intravenosa para pruebas de estrés cardíaco.	Evitar	Moderada	Fuerte
Ticlopidina	Existen alternativas eficaces más seguras.	Evitar	Moderada	Fuerte
<b>Antiinfecciosos</b>				
Nitrofurantoína	Potencial toxicidad pulmonar; existen alternativas más seguras; falta de eficacia en pacientes con CrCl<60 ml / min, debido a concentración inadecuada del fármaco en la orina.	Evitar en tratamientos de supresión a largo plazo y en pacientes con CrCl <60 ml/min	Moderada	Fuerte
<b>Cardiovascular</b>				
Alfabloqueantes: doxazosina, prazosin, terazosina.	Alto riesgo de hipotensión ortostática; no recomendado como tratamiento habitual de la hipertensión; existen fármacos alternativos con un perfil beneficio/riesgo superior.	Evitar su uso como antihipertensivo.	Moderado	Fuerte
Agonistas alfa de efecto central: clonidina, guanabenz, guanfacina,	Elevado riesgo de efectos adverso a nivel de SNC; puede provocar bradicardia e hipotensión	Evitar la clonidina como tratamiento de 1ª línea;	Bajo	Fuerte

metildopa, reserpina (> 0,1 mg / día).	ortostática; no recomendado como tratamiento habitual de la HTA.	evitar el resto.		
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Antiarrítmicos (clase Ia, Ic, III): amiodarona, dofetilida, dronedarona, flecaïnida, ibutilida, procainamida, propafenona, quinidina, sotalol.	Los datos sugieren que el control de la frecuencia presenta un mayor beneficio/riesgo que el control del ritmo en la mayoría de los adultos mayores. La amiodarona se asocia con toxicidades múltiples, incluyendo patología tiroidea, pulmonar y prolongación del intervalo QT.	Evite los fármacos antiarrítmicos como tratamiento de 1ª línea de la FA	Alto	Fuerte
Disopiramida	Disopiramida es un potente inotrópico negativo y por lo tanto puede inducir IC en los ancianos; potente anticolinérgico; se prefieren otros fármacos antiarrítmicos.	Evitar	Baja	Fuerte
Dronedarona	Se han comunicado peores resultados en pacientes con FA permanente o IC que toman dronedarona. En general, en la FA se prefiere el control de la frecuencia sobre el control del ritmo.	Evitar en pacientes con FA permanente o insuficiencia cardíaca.	Moderada	Fuerte
Digoxina >0.125 mg/d	En IC, dosis más elevadas no se asocian con ningún beneficio adicional y puede aumentar el riesgo de toxicidad; el CrCl disminuido puede derivar en mayor riesgo de efectos tóxicos.	Evitar	Moderada	Fuerte

Nifedipino de liberación inmediata	Potencial hipotensión; riesgo de precipitar isquemia miocárdica.	Evitar	Elevada	Fuerte		
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>		
Espironolactona >25mg/d	En la IC, el riesgo de hipotensión es más alto en los mayores, especialmente si se toma > 25 mg / día o se da de forma concomitante AINE, IECA, bloqueante del receptor de angiotensina, o suplemento de potasio.	Evitar en pacientes con insuficiencia cardíaca o con CrCl < 30 ml/min.	Moderada	Fuerte		
<b>Sistema Nervioso Central</b>						
ATC terciarios, solos o en combinación: amitriptilina, clordiazepóxido-amitriptilina, clomipramina, doxepina > 6 mg / día, imipramina, perfenazina-amitriptilina, trimipramina.	Altamente anticolinérgicos, sedantes, provocan hipotensión ortostática; el perfil de seguridad de doxepina a dosis bajas (<6 mg / día) es comparable con el del placebo.	Evitar	Alto	Fuerte		
Antipsicóticos de primera (típicos) y segunda generación (atípicos)	Riesgo elevado de ACV (ictus) y mortalidad en personas con demencia.	Evitar el uso para problemas de conducta en demencia, a menos que las opciones no farmacológicas hayan fracasado y el paciente	Moderada	Fuerte		

Tioridazina, mesoridazina	Muy anticolinérgico y riesgo de alargamiento del intervalo QT.	constituya una amenaza para él mismo u otros.	Moderada	Fuerte
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Barbitúricos: amobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital.	Alta tasa de dependencia física; tolerancia a efectos hipnóticos; riesgo de sobredosis a dosis bajas.	Evitar	Alta	Fuerte
Benzodiazepinas <i>De acción corta e intermedia:</i> alprazolam, estazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam.  <i>De acción prolongada:</i> clorazepato, clordiazepóxido, clordiazepóxido-amitriptilina, clidinio-clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, flurazepam y quazepam	Los ancianos tienen aumentada la sensibilidad a las benzodiazepinas y enlentecido el metabolismo de las benzodiazepinas de acción prolongada. En general, todas las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas, y accidentes en vehículo de motor en los adultos mayores. Pueden ser adecuadas para la epilepsia, trastornos del sueño REM, síndrome de abstinencia a benzodiazepinas o etanol, trastorno por ansiedad generalizada severa, inducción anestésica o en los cuidados al final de la vida.	Evitar las benzodiazepinas (cualquier tipo) para el tratamiento del insomnio, agitación, o delirium.	Alta	Fuerte
Hidrato de Cloral	Se produce tolerancia en 10 días, y los riesgos superan a los beneficios con dosis 3 veces la recomendada.	Evitar	Bajo	Fuerte

<b>Meprobamato</b>	Alta tasa de dependencia física; muy sedante.	Evitar	Moderada	Fuerte
Hipnóticos no benzodiazepínicos: eszopiclona, zolpidem, zaleplon.	Agonistas de los receptores de benzodiazepinas que tienen efectos adversos similares a los de las benzodiazepinas en ancianos (por ejemplo, el delirio, caídas, fracturas); aportan mínima mejoría en la latencia y duración del sueño.	Evitar uso crónico (>90 días)	Moderada	Fuerte
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Mesilatos ergóticos, isoxsuprina.	Falta de eficacia	Evitar	Alta	Fuerte
<b>Endocrino</b>				
Andrógenos: metiltestosterona, testosterona.	Puede provocar problemas cardíacos y están contraindicados en el cáncer de próstata.	Evitar excepto en el hipogonadismo moderado grave.	Moderada	Débil
Extracto de tiroides desecado	Riesgo de efectos cardíacos; alternativas más seguras disponibles.	Evitar	Bajo	Fuerte
Estrógenos con o sin progestágenos	Potencial carcinogénico (mama y endometrio); falta de efecto cardioprotector y de protección cognitiva en mujeres mayores; evidencia de que los estrógenos vaginales para el tratamiento de la sequedad vaginal son seguros y eficaces en mujeres con cáncer de mama, especialmente a	Evitar v.o. y parche. Crema vaginal tópica: aceptable utilizar la vía intravaginal a dosis bajas de estrógenos para el manejo de la	Oral y parche: Alta  Tópica: Moderada	Oral y parche: Fuerte  Tópica: Débil

	dosis de estradiol <25 mcg dos veces por semana.	dispareunia, ITU inferior, y otra sintomatología vaginal.		
Hormona de crecimiento	El efecto sobre la composición corporal es pequeño y se asocia con edemas, artralgias, síndrome del túnel carpiano, ginecomastia, glucosa basal alterada.	Evitar, excepto en la THS tras extirpación de la glándula pituitaria.	Alta	Fuerte
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Insulina, pauta móvil	Mayor riesgo de hipoglucemia sin una mejora en el manejo de la hiperglucemia, independientemente del ámbito de atención.	Evitar	Moderada	Fuerte
Megestrol	Efecto mínimo sobre el peso; aumenta el riesgo de eventos trombóticos y posiblemente muerte en ancianos.	Evitar	Moderado	Fuerte
Sulfonilureas de larga vida media: Clorpropamida, glibenclámda	Clorpropamida: vida media aumentada en los ancianos; puede provocar hipoglucemia mantenida; causa SIADH. Glibenclámda: mayor riesgo de hipoglucemia grave prolongada en los mayores.	Evitar	Moderado	Fuerte

<b>Gastrointestinal</b>					
Metoclopramida	Puede general efectos extrapiramidales, incluyendo discinesia tardía, el riesgo puede ser mayor en ancianos frágiles.	Evitar, excepto gastroparesia.	Moderado	Fuerte	
Aceite mineral (oral)	Riesgo potencial de aspiración y efectos adversos. Existen alternativas más seguras.	Evitar	Moderada	Fuerte	
Trimetobenzamida	Uno de los antieméticos menos efectivos; puede provocar efectos extrapiramidales.	Evitar	Moderada	Fuerte	
<b>Dolor</b>					
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>	
Meperidina	Fármaco no efectivo a las dosis habituales; puede causar neurotoxicidad; existen alternativas más seguras.	Evitar	Alta	Fuerte	
AINEs no COX-selectivos (oral): aspirina > 325 mg/d, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmetina.	Aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal y de úlcera péptica en poblaciones de alto riesgo, incluyendo > 75 años o toma de corticoides orales o parenterales, anticoagulantes, o antiagregantes plaquetarios. El uso de IBP o el misoprostol reduce pero no elimina el riesgo. Las úlceras gastrointestinales, hemorragia grave, o perforación causada por AINEs ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses y en	Evitar el uso crónico a menos que otras alternativas no hayan sido eficaces y el paciente pueda tomar un agente gastroprotector (inhibidor de la bomba de protones o	Moderada	Fuerte	

	aproximadamente 2-4% de los pacientes tratados durante 1 año. Estas tendencias persisten con un mayor tiempo de uso.	misoprostol)		
Indometacina, ketorolaco (incluido parenteral)	Aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal y de úlcera péptica en poblaciones de alto riesgo (ver el punto anterior). De todos los AINEs, la indometacina es el que presenta más efectos adversos.	Evitar	Indometacin a: Moderada Ketorolaco: Alta	Fuerte
Pentazocina	Analgésico opiode que causa efect adversos en SNC (incluye confusión y alucinaciones), con más frecuencia que otros narcóticos; también es agonista antagonista; existen alternativas más seguras.	Evitar	Baja	Fuerte
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Relajantes musculares: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metaxalone, metocarbamol, orfenadrina.	La mayoría de los relajantes musculares son poco tolerados por los mayores, por sus efectos adversos anticolinérgicos, sedación, el riesgo de fractura; la eficacia con las dosis toleradas por los adultos mayores es cuestionable.	Evitar	Moderada	Fuerte

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo; **ATC:** Antidepresivos tricíclicos; **COX:** Ciclooxigenasa; **CrCl:** aclaramiento de creatinina; **FA:** Fibrilación auricular; **GI:** gastrointestinal; **IBP:** inhibidor de la bomba de protones; **IC:** insuficiencia cardíaca; **IECA:** inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; **SIADH:** síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; **SNC:** sistema nervioso central.

## CRITERIOS DE AGS BEERS 2012

### DEPENDIENTE DE DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN

Enfermedad o síndrome	Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
<b>Cardiovascular</b>					
Insuficiencia cardíaca	AINE e inhibidores de la COX-2; CA no dihidropiridínicos (evitar sólo para la IC): Diltiazem, Verapamil Pioglitazona, Rosiglitazona Cilostazol Dronedarona	Pueden favorecer la retención de líquidos y exacerbar la IC	Evitar	AINE: moderado. CA: moderados. Glitazonas: alta. Cilostazol: baja. Dronedarona: moderada.	Fuerte
<b>Síncope</b>					
	IACE  α-bloqueantes: Doxazosina, Prazosin, Terazosina ATC terciarios Clorpromazina, tioridazina, y olanzapina	Aumentan el riesgo de hipotensión ortostática y bradicardia.	Evitar	α-bloqueantes: alto. ATC, IACE y antipsicóticos: moderada.	IACE y ATC: fuerte α-bloqueantes y antipsicóticos: débil
<b>Sistema Nervioso Central</b>					
Convulsiones o epilepsia	Bupropión; Clorpromazina; Clozapina; Maprotilina; Olanzapina; Tioridazina; Tiotixeno; Tramadol.	Reduce umbral convulsivógeno; puede ser aceptable en pacientes con enfermedad bien controlada en los que las alternativas no han sido eficaces.	Evitar	Moderado	Fuerte

Enfermedad o síndrome	Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Delirium	ATC (todos) Anticolinérgicos; Benzodiazepinas; Clorpromazina; Corticosteroides; Antagonistas del receptor H2; Meperidina; Hipnóticos sedantes; Tioridazina.	Debe evitarse en mayores con delirium o con alto riesgo de presentarlo (puede inducir o empeorar el delirio en los ancianos); si se discontinúan medicamentos utilizados de forma crónica, vigilar la posibilidad de síntomas de retirada.	Evitar	Moderada	Fuerte
Demencia y deterioro cognitivo	Anticolinérgicos; Benzodiazepinas; Antagonistas del receptor H2; Zolpidem; Antipsicóticos (crónicos y a demanda)	Evitar por los efectos adversos sobre el SNC. Evitar los antipsicóticos para el manejo de los SPCD, a menos que los tratamientos no farmacológicos hayan fracasado, y el paciente constituya una amenaza para sí mismo o para otros. Los antipsicóticos se asocian con un aumento del riesgo de ACV y mortalidad en personas con demencia.	Evitar	Alta	Fuerte
Historia de caídas o fracturas	Anticonvulsivantes; Antipsicóticos; Benzodiazepinas; Hipnóticos no benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplón, zolpidem); ATC e ISRS.	Capacidad para producir ataxia, alteración de la psicomotricidad, síncope, y caídas de repetición; las benzodiazepinas de acción más corta no son más seguras que la de acción prolongada.	Evitar salvo si no se dispone de alternativas más seguras; evitar antiepilepticos excepto para el tratamiento de la epilepsia.	Alta	Fuerte

Enfermedad o síndrome	Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Insomnio	Descongestionantes orales (pseudoefedrina, fenilefrina) Estimulantes (anfetamina, metilfenidato, pemolina) Teobrominas (teofilina, cafeína).	Efectos estimulantes del SNC	Evitar	Moderada	Fuerte
Enfermedad de Parkinson	Antipsicóticos (a excepción de quetiapina y clozapina); Antieméticos (metoclopramida, proclorperazina y prometazina).	Antag. de los receptores de la dopamina con potencial para empeorar los síntomas parkinsonianos. La quetiapina y la clozapina parecen tener menos probabilidades de precipitar un empeoramiento de la Enfermedad de Parkinson.	Evitar	Moderada	Fuerte
<b>Gastrointestinal</b>					
Estreñimiento crónico	Antimuscarínicos orales para la IU (darifenacina, fesoterodina, oxibutinina (oral), solifenacina, tolterodina, tropio); CA no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamil); Antihistamínicos de primera generación (solos o combinados): bromfeniramina (varios), carbinoxamina, clorfeniramina,	Pueden empeorar el estreñimiento; los antimuscarínicos en general difieren en la incidencia de estreñimiento; la respuesta es variable, considerar fármacos alternativos si aparece el estreñimiento.	Evitar a menos que no existan alternativas.	Para la IU: alta. Todos los demás: moderada a baja.	Débil

clemastina, ciproheptadina, dexbrompheniramine, dexclorfeniramina (varios), difenhidramina, doxilamina, hidroxicina, prometazina, triprolidina.  
Anticolinérgicos y antiespasmódicos (antipsicóticos, alcaloides de belladona, clidinio-clordiazepóxido, dicitlomina, hiosciamina, propantelina, escopolamina, ATC terciarios).

Historia de úlcera gástrica o duodenal	Aspirina (> 325mg/d) AINE no selectivos para la COX-2	Pueden exacerbar úlceras existentes o producir nuevas.	Evitar a menos que no haya alternativas eficaces y el paciente pueda tomar un gastroprotector (IBP o miso-prostol).	Moderada	Fuerte
<b>Riñón y tracto urinario</b>					
Insuf. renal crónica (e.	AINE y triamtereno (solo o en combinación).	Puede incrementar el riesgo de daño renal.	Evitar	AINE: Moderado Triamtereno: Bajo	AINE: Fuerte Triamtereno:

IV y V)					Débil
IU en mujeres	Estrógenos orales y transdérmicos (excepto vaginales)	Empeoran la incontinencia.	Evitar en mujeres	Alto	Fuerte
Enfermedad o síndrome	Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
HBP	Anticolinérgicos inhalados; Anticolinérgicos a excepción de los antimuscarínicos para la IU.	Puede disminuir el flujo de orina y generar retención urinaria.	Evitar en hombres	Moderado	Inhalados: Fuerte Resto: Débil
IU de estrés o mixta	$\alpha$ -bloqueantes (Doxazosina, Prazosin, Terazosina).	Empeoran la incontinencia	Evitar en mujeres	Moderada	Fuerte

**ACV:** Accidente cerebrovascular; **AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo; **ATC:** Antidepresivos tricíclicos; **COX:** Ciclooxigenasa; **CA:** Calcio antagonista; **HBP:** Hipertensión benigna de próstata; **IACE:** Inhibidor de la Acetilcolinesterasa; **IECA:** inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; **ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **IU:** incontinencia urinaria; **SNC:** Sistema Nervioso Central; **SPCD:** problemas de conducta en la demencia.

## CRITERIOS DE AGS BEERS 2012

### FÁRMACOS A UTILIZAR CON PRECAUCIÓN

Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Aspirina para prevención de eventos cardíacos primarios	Falta de evidencia de la relación riesgo beneficio a partir de 80 años.	Utilizar con precaución a partir de los 80 años.	Bajo	Débil
Dabigatran	Mayor riesgo de sangrado que con warfarina en adultos de más de 75 años; falta de evidencia de la eficacia y la seguridad en los individuos con CrCl <30 mL/min.	Utilizar con precaución a partir de los 75 años o si CrCl <30 mL/min.	Moderado	Débil
Prasugrel	Mayor riesgo de sangrado en los ancianos; el riesgo puede ser compensado por los beneficios en el caso de los ancianos de mayor riesgo (por ejemplo, antecedentes de infarto de miocardio o diabetes mellitus).	Utilizar con precaución a partir de los 75 años.	Moderado	Débil
Antipsicóticos; carbamazepina; Carboplatino; Cisplatino; Mirtazapina; IRSN; ISRS; ATC; Vincristina	Puede exacerbar o causar el SIADH o hiponatremia; es necesario monitorizar los niveles de sodio al inicio del tratamiento o cuando se aumente de dosis, debido al mayor riesgo en ancianos.	Utilizar con precaución	Moderada	Fuerte
Vasodilatadores	Puede exacerbar los síncope en los que tienen historia de síncope.	Usar con precaución	Moderada	Débil

**CrCl:** Aclaramiento de creatinina; **IRSN:** Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina; **ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **SIADH:** Secreción inadecuada de hormona antidiurética.

## APÉNDICE 8

### CRITERIOS STOPP v2 2015

#### Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions

<b>A. Indicación de la medicación</b>
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)
<b>B. Sistema cardiovascular</b>
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 cardiaco de segundo o tercer grado (riesgo de bloqueo cardiaco 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., sildenafilo, 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)
<b>C. Antiagregantes/anticoagulantes</b>
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)
<b>D. Sistema nervioso central y psicotropos</b>
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 cardiaco o síncope recurrentes de etiología no explicada o tratamiento simultáneo con fármacos que bajan la frecuencia cardiaca como betabloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (riesgo de trastornos de la conducción cardiaca, 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 dopaminérgicos para el temblor esencial (no hay evidencia de eficacia)
14. Antihistamínicos de primera generación (existen muchos antihistamínicos más seguros y menos tóxicos)
<b>E. Sistema renal.</b> 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 m <sup>2</sup> (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 m <sup>2</sup> (riesgo de sangrado)
3. Inhibidores del factor Xa (p. ej., rivaroxabán) con TFGe < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riesgo de sangrado)
4. AINE con TFGe < 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riesgo de deterioro de la función renal)
5. Colchicina con TFGe < 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riesgo de toxicidad por colchicina)
6. Metformina con TFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riesgo de acidosis láctica)
<b>F. Sistema gastrointestinal</b>
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)
<b>G. Sistema respiratorio</b>
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 tópicos 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 <sub>2</sub> < 8,0 kPa ± pCO <sub>2</sub> > 6,5 kPa; riesgo de exacerbación de la insuficiencia respiratoria)
<b>H. Sistema musculoesquelético</b>
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 H <sub>2</sub> (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., alopurinol, 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)
<b>I. Sistema urogenital</b>
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)
<b>J. Sistema endocrino</b>
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 cardíaca (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca)
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)
<b>K. Fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores</b>
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., zoplicona, zolpidem, zaleplón) (pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia)
<b>L. Analgésicos</b>
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)
<b>N. Carga antimuscarínica/anticolinérgica</b>
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)

## APÉNDICE 9

### CRITERIOS START v2 2015

#### Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatments

<i>Salvo que el paciente esté en situación terminal y por tanto necesite un enfoque farmacoterapéutico paliativo, deberían 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</i>
<b>A. Sistema cardiovascular</b>
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
<b>B. Sistema respiratorio</b>
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 corticosteroides orales
3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la hipoxemia crónica (pO <sub>2</sub> < 8,0 kPa, 60 mmHg o SatO <sub>2</sub> < 89%)
<b>C. Sistema nervioso central y ojos</b>
1. Levodopa o un agonista dopaminérgico 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 dopaminérgicos (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
<b>D. Sistema gastrointestinal</b>
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
<b>E. Sistema musculoesquelético</b>
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 para 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)
6. Inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., alopurinol, febuxostat) en pacientes con antecedentes de episodios de gota recurrentes
7. Suplementos de ácido fólico en pacientes que toman metotrexato
<b>F. Sistema endocrino</b>
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
<b>G. Sistema genitourinario</b>
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
<b>H. Analgésicos</b>
1. Opiodes potentes en el dolor moderado o severo cuando el paracetamol, los AINE o los opiodes de baja potencia no son apropiados para la gravedad del dolor o se han demostrado ineficaces
2. Laxantes en pacientes que reciben opiodes de forma regular
<b>I. Vacunas</b>
1. Vacuna trivalente anual contra la gripe estacional
2. Vacuna antineumocócica cada 5 años

## APÉNDICE 10

### CRITERIOS DE AGS BEERS 2015 INDEPENDIENTES DEL DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN CLÍNICA

Grupo terapéutico o fármaco	Razón fundamental	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Anticolinérgicos				
Antihistamínicos de primera generación: Bromfeniramina, carbinoxamina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina (oral), doxilamina, hidroxicina, meclizina, prometazina, triprolidina.	Muy anticolinérgico; el aclaramiento se reduce con la edad avanzada, y desarrolla tolerancia cuando se usa como hipnótico; riesgo de confusión, sequedad de boca, estreñimiento, otros efectos anticolinérgicos y toxicidad. El uso de difenhidramina en situaciones especiales tales como el tratamiento agudo de una reacción alérgica grave puede estar indicado.	Evitar	Moderada	Fuerte
Antiparkinsonianos: Benzotropina (oral), trihexifenidilo.	No se recomiendan para la prevención de síntomas extrapiramidales con antipsicóticos; existen fármacos más efectivos para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.	Evitar	Moderada	Fuerte
Antiespasmódicos: atropina (excepto los de uso oftálmico), alcaloides de la belladona, clidinio-clordiazepóxido, dicitlomina, hiosciamina, propantelina, escopolamina.	Muy anticolinérgicos; eficacia incierta.	Evitar	Moderada	Fuerte

Grupo terapéutico o fármaco	Razón fundamental	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
<b>Antitrombóticos</b>				
Dipiridamol de acción corta por vía oral (no aplicable a los de liberación prolongada en combinación con aspirina).	Puede causar hipotensión ortostática; existen alternativas más eficaces disponibles. La vía intravenosa se admite para pruebas de estrés cardiaco.	Evitar	Moderada	Fuerte
Ticlopidina	Existen alternativas eficaces más seguras.	Evitar	Moderada	Fuerte
<b>Antiinfeciosos</b>				
Nitrofurantoína	Potencial toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad y neuropatía periférica, especialmente en usos prolongados; existen alternativas más seguras.	Evitar en individuos con el aclaramiento de creatinina <30ml/min o en tratamientos prolongados.	Baja	Fuerte
<b>Cardiovascular</b>				
Alfabloqueantes periféricos: doxazosina, prazosina, terazosina	Alto riesgo de hipotensión ortostática, no se recomienda como tratamiento habitual de la hipertensión; existen fármacos alternativos con un perfil superior riesgo/beneficio.	Evitar su uso como antihipertensivo.	Moderada	Fuerte
Agonistas alfa de efecto central: clonidina, guanabenz, guanfacina, metildopa, reserpina (>0.1mg/día)	Elevado riesgo de efectos adversos en SNC; puede provocar bradicardia e hipotensión ortostática; no se recomienda como tratamiento de rutina en la hipertensión.	Evitar la clonidina como tratamiento de 1ª línea en HTA; evitar el resto.	Baja	Fuerte

Grupo terapéutico o fármaco	Razón fundamental	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Disopiramida	Es un potente inotrópico negativo y por tanto puede inducir fallo cardiaco en los ancianos; potente anticolinérgico, se prefieren otros fármacos antiarrítmicos.	Evitar	Baja	Fuerte
Dronedarona	Se han comunicado peores resultados en pacientes que toman dronedarona con FA permanente o fallo cardiaco agudo o grave descompensado.	Evitar en individuos con FA permanente o fallo cardiaco agudo o grave descompensado.	Alta	Fuerte
Digoxina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso en FA: no debe ser usado como 1ª línea de tratamiento porque existen alternativas más eficaces y puede relacionarse con un incremento de la mortalidad.</li> <li>- Uso en insuficiencia cardiaca: existen efectos cuestionables sobre el riesgo de hospitalización y puede relacionarse con el aumento de mortalidad en ancianos con IC, las dosis mayores no se asocian a un mayor beneficio e incrementa el riesgo de toxicidad.</li> <li>- Un aclaramiento disminuido de digoxina puede derivar en efectos tóxicos; una reducción mayor de la dosis puede ser necesaria en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 ó 5.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitarse como 1ª línea de tratamiento o en FA.</li> <li>- Evitar como 1ª línea de tratamiento o en la IC.</li> <li>- Si se usa en FA o IC, evitar dosis &gt;0.125mg/d</li> </ul>	<p>Moderada</p> <p>Baja</p> <p>Dosis &gt;0.125mg/d: moderada</p>	<p>Fuerte</p> <p>Fuerte</p> <p>Dosis &gt;0.125mg/d: fuerte</p>

Grupo terapéutico o fármaco	Razón fundamental	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Nifedipino de liberación inmediata	Potencial hipotensión, riesgo de inducir isquemia miocárdica.	Evitar	Alta	Fuerte
Amiodarona	Es efectiva para mantener el ritmo sinusal pero tiene mayor toxicidad que otros antiarrítmicos usados en FA; su uso sería razonable como 1ª línea de tratamiento en pacientes con fallo cardíaco concomitante o hipertrofia del ventrículo izquierdo.	Evitar amiodarona como terapia de 1ª línea excepto en pacientes que tienen fallo cardíaco o hipertrofia del ventrículo izquierdo.	Alta	Fuerte

#### Sistema nervioso central

Antidepresivos, solos o en combinación: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina >6mg/d, imipramina, nortriptilina, paroxetina, protriptilina, trimipramina.	Altamente anticolinérgicos: sedantes, provocan hipotensión ortostática; el perfil de seguridad de doxepina a dosis bajas (<6mg/d) es comparable al del placebo.	Evitar	Alta	Fuerte
Antipsicóticos, de primera generación (clásicos) y de segunda generación (atípicos).	Riesgo incrementado de ictus y tasas mayores de deterioro cognitivo y mortalidad en personas con demencia. Evitar los antipsicóticos en personas con alteraciones del comportamiento de la demencia o en el delirium, excepto si las opciones no farmacológicas (terapia conductual) han fracasado o no son posibles y el paciente suponga una amenaza para él mismo u otros.	Evitar, excepto en la esquizofrenia, o trastorno bipolar, o como antiemético de corta duración durante la quimioterapia.	Moderada	Fuerte

Grupo terapéutico o fármaco	Razón fundamental	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Barbitúricos: amobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital.	Alta tasa de dependencia física; tolerancia a efectos hipnóticos; riesgo de sobredosis a dosis bajas.	Evitar	Alta	Fuerte
Benzodiazepinas: de acción corta e intermedia: alprazolam, estazolam, lorazepam, oxacepam, temazepam, triazolam.  De acción prolongada: clorazepato, clordiazepóxido (solo o en combinación con amitriptilina o cildinio), clonazepam, diazepam, flurazepam, quazepam.	Los ancianos tienen la sensibilidad aumentada a las benzodiazepinas y enlentecido el metabolismo de las benzodiazepinas de acción prolongada. En general, todas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas, y accidentes en vehículos de motor en los adultos mayores. Puede ser adecuado en la epilepsia, trastornos del sueño REM, síndrome de abstinencia a benzodiazepinas o etanol, trastorno por ansiedad generalizada severa, e inducción anestésica.	Evitar	Moderada	Fuerte
Meprobamato	Alta tasa de dependencia física, muy sedante.	Evitar	Moderada	Fuerte
Hipnóticos no benzodiazepínicos: eszopiclona, zolpidem, zaleplon.	Agonistas de los receptores de benzodiazepinas que tienen efectos adversos similares a las benzodiazepinas en mayores (x.ej. el delirio, caídas, fracturas), aumentan las visitas al servicio de Urgencias y las hospitalizaciones; accidentes de vehículos de motor; mejoría mínima en la latencia y duración del sueño.	Evitar	Moderada	Fuerte
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Mesilatos ergóticos: isoxsuprina	Falta de eficacia	Evitar	Alta	Fuerte
<b>Endocrino</b>				
Andrógenos: metiltestosterona, testosterona.	Pueden provocar problemas cardíacos. Están contraindicados en hombres con cáncer de próstata.	Evitar, excepto en el hipogonadismo	Moderada	Débil

Extracto de tiroides desecado	Riesgo de efectos cardiacos, alternativas más seguras disponibles.	con síntomas clínicos.	Baja	Fuerte
Estrógenos con o sin progestágenos.	Evidencia de potencial carcinógeno (mama y endometrio); ausencia de efecto cardioprotector y de protección cognitiva en mujeres mayores. La evidencia demuestra que los estrógenos vaginales para el tratamiento de la sequedad vaginal son seguros y efectivos. Se recomienda a las mujeres con historia de cáncer de mama que no responden a las terapias no hormonales discutir con su médico los riesgos y beneficios de dosis bajas de estrógenos vaginales (estradiol<25mcg dos veces a la semana).	Evitar vía oral y parche. Crema vaginal o píldoras: su uso es aceptable a bajas dosis para el tratamiento de la dispareunia, ITU inferior y otros síntomas vaginales.	Vía oral y parches: alta Crema vaginal o píldoras: moderada	Vía oral y parches: alta Crema vaginal o píldoras: débil.
Hormona del crecimiento	El impacto sobre la composición corporal es pequeño y está asociado a edema, artralgias, síndrome del túnel carpiano, ginecomastia, glucosa basal alterada.	Evitar, excepto en tratamiento sustitutivo tras la extirpación de la glándula pituitaria.	Alta	Fuerte
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Insulina, pauta móvil	Mayor riesgo de hipoglucemia sin mejoría en el control hiperglucémico, independientemente del ámbito de la atención, refiriéndose a un único uso de la insulina de acción rápida para tratar o evitar hiperglicemia en ausencia de la insulina basal.	Evitar	Moderada	Fuerte
Megestrol	Efecto mínimo sobre el peso, incrementa el riesgo de eventos trombóticos y posiblemente muerte en ancianos.	Evitar	Moderada	Fuerte
Sulfonilureas de larga vida media: clorpropamida.	Clorpropamida: vida media aumentada en mayores: puede causar hipoglucemias mantenidas, causa SIADH	Evitar	Alta	Fuerte
Gliburida	Mayor riesgo de hipoglucemias mantenidas graves en mayores.			

## Gastrointestinal

Metoclopramida	Puede causar efectos extrapiramidales, incluyendo la discinesia tardía. El riesgo puede ser mayor en ancianos frágiles.	Evitar, excepto gastroparesia.	Moderada	Fuerte
Aceite mineral (vía oral)	Potencial de aspiraciones y efectos adversos; otras opciones más seguras disponibles.	Evitar	Moderada	Fuerte
Inhibidor de la bomba de protones	Riesgo de infección por Clostridium difficile, osteoporosis y fracturas.	Evitar su uso programado durante >8 semanas, excepto en pacientes de alto riesgo (x.ej. uso de corticoides orales o AINEs de manera crónica), esofagitis erosiva, esófago de Barret, ERGE o necesidad demostrada de mantener el tratamiento.	Alta	Fuerte
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>

## Dolor

Meperidina	No es efectivo vía oral a las dosis habitualmente usadas; puede tener mayor riesgo de neurotoxicidad, en comparación con otros opioides, incluyendo delirium. Existen alternativas más seguras disponibles.	Evitar, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica.	Moderada	Fuerte
AINEs no COX-selectivos (oral): aspirina>325mg/d, diclofenaco,	Riesgo incrementado de sangrado gastrointestinal o úlcera péptica en grupos de alto riesgo, incluyendo	Evitar el uso crónico, a menos	Moderada	Fuerte

diflunisal, etodolaco, feopropeno, ibuprofeno, ketoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmestina.	aquellos > 75 años o toma de corticoides orales o parenterales, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. El uso de IBP o misoprostol reduce pero no elimina el riesgo. Las úlceras gastrointestinales, sangrado masivo, o perforación causadas por AINEs suceden en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses y en 2-4% de los pacientes tratados durante 1 año. Estas tendencias persisten tras un mayor tiempo de uso.	que otras alternativas no hayan sido eficaces y los pacientes puedan tomar un agente gastroprotector (IBP o misoprostol)	
<b>Grupo terapéutico o fármaco</b>	<b>Razón fundamental</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Indometacina, ketorolaco (incluido parenteral).	La Indometacina tiende a producir efectos adversos en el SNC con mayor frecuencia que otros AINEs. De todos los AINEs, la indometacina es el que presenta más efectos adversos. Ketorolaco aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal, úlcera péptica y lesión renal aguda en ancianos.	Evitar	Moderada
Pentazocina	Analgésico opioide que causa efectos en SNC, como alucinaciones, confusión, de manera más frecuente que otros analgésicos opioides. Es agonista-antagonista. Existen alternativas más seguras.	Evitar	Baja
Relajantes musculares: carisoprodo, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metaxalone, metocarbamol, orfenadrina.	La mayoría de los relajantes musculares son poco tolerados por los mayores debido a los efectos adversos anticolinérgicos, sedación, riesgo de caídas y de fracturas. La eficacia con las dosis toleradas por los adultos mayores es cuestionable.	Evitar	Moderada
Genitourinario			
Desmopresina	Elevado riesgo de hiponatremia: tratamientos alternativos más seguros.	Evitar en el manejo de la nicturia	Moderada
			Fuerte

**AINE:** antiinflamatorio no esteroideo; **COX:** ciclooxigenasa; **CLcr:** aclaramiento de creatinina; **FA:** fibrilación auricular; **IBP:** inhibidor de la bomba de protones; **IC:** insuficiencia cardíaca; **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **SIADH:** secreción inapropiada de hormona antidiurética; **SNC:** sistema nervioso central.

## CRITERIOS DE AGS BEERS 2015

### DEPENDIENTES DEL DIAGNÓSTICO O CONDICIÓN CLÍNICA

Enfermedad o síndrome	Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Cardiovascular					
Insuficiencia cardiaca	AINEs e inhibidores de la COX-2; antagonistas de los canales del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamil), evitarlos sólo en la IC con reducción de la fracción de eyección. Tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona). Cilostazol Dronedarona (IC grave descompensada)	Pueden favorecer la retención de líquidos y exacerbar la IC	Evitar	AINEs: moderada CA: moderada Tiazolidinedionas: alta Cilostazol: baja Dronedarona: alta	Fuerte
Síncope	IACE; alfa-bloqueantes: doxazosina, prazosina, terazosina; ATC terciarios; clorpromacina; tioridazina; olanzapina.	Aumentan el riesgo de hipotensión ortostática y bradicardia.	Evitar	Alfa-bloqueantes: alta ATC, IACEs, antipsicóticos: moderada.	IACEs, ATCs: fuerte Alfa-bloqueantes y antipsicóticos: débil.

Enfermedad o síndrome	Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Sistema Nervioso Central					
Convulsiones o epilepsia	Bupropion; clorpromacina; clozapina; maprotilina; olanzapina; tioridazina; tiotixeno, tramadol.	Reduce el umbral convulsivo; puede ser aceptable en pacientes con enfermedad bien controlada en los que las alternativas no han sido eficaces.	Evitar	Baja	Fuerte
Delirium	Anticolinérgicos; antipsicóticos; BZD; clorpromazina; corticosteroides (excepto formas tópicas e inhalada, la vía parenteral y oral puede ser necesaria en las exacerbaciones de EPOC, pero deben ser prescritas en la dosis mínima eficaz y la duración más corta posible); antagonistas del receptor H2 (cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina); meperidina, hipnóticos sedantes.	Evitar en mayores con delirium o con riesgo de padecerlo ya que puede empeorarlo o inducirlo. Evitar los antipsicóticos para problemas del comportamiento, demencia o delirium, a no ser que las alternativas no farmacológicas no hayan sido efectivas o no fueran posibles y el paciente tenga riesgo de lesionarse a sí mismo o a otros. Los antipsicóticos están relacionados con mayor riesgo de	Evitar	Moderada	Fuerte

Enfermedad o síndrome	Fármaco	ACV y mortalidad en personas con demencia.	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Demencia y deterioro cognitivo	Anticolinérgicos; BZD; antagonistas receptor H2; hipnóticos agonistas del receptor de las BZD no benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon, zolpidem); antipsicóticos (crónicos y a demanda).	Evitar por los efectos adversos sobre el SNC. Evitar los antipsicóticos en los trastornos de conducta, demencia o delirium a menos que los tratamientos no farmacológicos hayan fracasado y el paciente constituya una amenaza para sí mismo o para otros. Los antipsicóticos se asocian con mayor riesgo de ACV y mortalidad en personas con demencia.	Evitar	Moderada	Fuerte
Historia de caídas o fracturas	Anticonvulsivos; antipsicóticos; BZD; hipnóticos agonistas de receptor de las BZD no benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon y zolpidem); ATC; ISRS y opioides.	Pueden causar ataxia, empeoramiento psicomotor, síncope, caídas de repetición. Las BZD de acción corta no son más seguras que las de acción larga. Si alguno de estos	Evitar a menos que no existan alternativas más seguras; evitar anticonvulsivantes excepto en la epilepsia y trastornos del estado de ánimo. Opioides: evitar, excepto en el manejo	Alta Opioides: moderada.	Fuerte

Enfermedad o síndrome	Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Insomnio	Descongestionantes orales (pseudoefedrina, fenilefrina); estimulantes (anfetamina, metilfenidato, modafinil); teobrominas (teofilina, cafeína).	Efectos estimulantes del SNC.	Evitar	Moderada	Fuerte
Enfermedad de Parkinson	Todos los antipsicóticos (excepto aripiprazol, quetiapina, clozapina); antieméticos (metoclopramida, proclorperazina y prometazina)	Antagonista de los receptores de dopamina con potencial para empeorar los síntomas parkinsonianos. Aripiprazol, quetiapina y clozapina parecen tener menos probabilidades de precipitar un empeoramiento de la	Evitar	Moderada	Fuerte
		del dolor en fracturas y prótesis articulares.			

		enfermedad.			
<b>Enfermedad o síndrome</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Razón</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
<b>Gastrointestinal</b>					
Historia de úlceras gástricas o duodenales	Aspirina (>325mg/d) AINEs no selectivos para la COX-2.	Pueden exacerbar úlceras existentes o producir nuevas.	Evitar a menos que no haya alternativas eficaces y el paciente pueda tomar un gastroprotector (IBP o misoprostol).	Moderada	Fuerte
<b>Riñón y tracto urinario</b>					
Enfermedad renal crónica estadio IV o CLCr<30ml/min.	AINEs (no selectivos de la COX y selectivos, oral y parenteral).	Puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal aguda y empeorar la función renal.	Evitar	Moderada	Fuerte
Incontinencia urinaria (todos los tipos) en mujeres.	Estrógeno oral y transdérmico (se excluyen los estrógenos intravaginales). Antagonistas alfa-1 (doxazosina, terazosina, prazosina)	Agravan la incontinencia	Evitar en mujeres	Estrógenos: alta Antagonistas alfa: moderada	Fuerte
<b>Enfermedad o síndrome</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Razón</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Síntomas del tracto urinario inferior, HBP.	Fuertemente anticolinérgicos, exceptuando los antimuscarínicos para la incontinencia urinaria.	Pueden reducir el flujo urinario y causar retención urinaria.	Evitar en hombres	Moderada	Fuerte

**ACV:** Accidente cerebrovascular; **AINE:** antiinflamatorio no esteroideo; **ATC:** antidepresivos tricíclicos; **COX:** Ciclooxigenasa; **HBP:** Hiperplasia benigna de próstata; **IACE:** Inhibidor de la acetilcolinesterasa; **BZD:** benzodiazepina; **ISRS:** inhibidor de la recaptación de serotonina; **SNC:** sistema nervioso central.

## CRITERIOS DE AGS BEERS 2015

### FÁRMACOS A USAR CON PRECAUCIÓN

Fármaco	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Aspirina para la prevención de eventos cardíacos primarios.	Falta de evidencia de la relación riesgo/beneficio en adultos mayores de 80 años.	Usar con precaución en mayores de 80 años.	Bajo	Débil
Dabigatrán	Mayor riesgo de sangrado gastrointestinal comparado con warfarina en mayores de 75 años; falta de evidencia de eficacia y seguridad en individuos con CLCr<30ml/min.	Usar con precaución en adultos >75 años y en pacientes con CLCr<30ml/min.	Moderada	Fuerte
Prasugrel	Riesgo incrementado de hemorragia en pacientes mayores; el riesgo puede ser compensado por los beneficios en el caso de los ancianos de mayor riesgo (x.ej. antecedentes de infarto de miocardio o diabetes mellitus).	Usar con precaución a partir de 75 años.	Moderada	Débil
Antipsicóticos; diuréticos; carbamazepina; carboplatino; ciclofosfamida; cisplatino; mirtazapina; oxcarbazepina; IRSN; ISRS; ATC; vincristina	Puede empeorar o causar SIADH o hiponatremia; monitorizar estrechamente los niveles de sodio cuando se inicia el tratamiento o se realizan cambios en la dosis en pacientes mayores.	Usar con precaución	Moderada	Fuerte
Vasodilatadores	Puede exacerbar síncope en individuos con antecedentes.	Usar con precaución	Moderada	Débil

**CICr:** aclaramiento de creatinina; **IRSN:** Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina; **ISRS:** Inhibidores de la recaptación de serotonina; **SIADH:** secreción inadecuada de hormona antidiurética.

## CRITERIOS DE AGS BEERS 2015

### INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO (NO ANTIINFECCIOSOS)

Fármaco 1	Fármaco 2	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de recomendación
IECA	Amilorida o triamtereno	Riesgo aumentado de hiperkalemia	Evitar su uso de rutina: reservar para pacientes con hipopotasemia demostrada.	Moderada	Fuerte
Anticolinérgico	Anticolinérgico	Riesgo aumentado de deterioro cognitivo	Evitar, minimizar el número de fármacos anticolinérgicos.	Moderada	Fuerte
Antidepresivos (ATC, ISRS)	2 ó más fármacos activos sobre el SNC	Riesgo incrementado de caídas	Evitar 3 o más fármacos activos sobre el SNC: minimizar su número.	Moderada	Fuerte
Antipsicótico	2 ó más fármacos activos sobre el SNC	Riesgo incrementado de caídas	Evitar 3 o más fármacos activos sobre el SNC: minimizar su número.	Moderada	Fuerte
BZD; hipnóticos agonistas de receptores de BZD no benzodiazepínicos	2 ó más fármacos activos sobre el SNC	Riesgo incrementado de caídas y fracturas	Evitar 3 o más fármacos activos sobre el SNC: minimizar su número.	Alta	Fuerte
Corticosteroides, oral o parenteral	AINEs	Riesgo aumentado de úlcera péptica o hemorragia digestiva	Evitar, si no es posible, administrar gastroprotector.	Moderada	Fuerte
Litio	IECAs	Riesgo aumentado de toxicidad por litio.	Evitar, monitorizar niveles plasmáticos de	Moderada	Fuerte

Fármaco 1	Fármaco 2	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de recomendación
Litio	Diuréticos de asa	Riesgo incrementado de toxicidad por litio.	Evitar, monitorizar niveles plasmáticos de litio.	Moderada	Fuerte
Analgésicos opioides	2 ó más fármacos activos sobre el SNC (antipsicóticos, BZD, hipnóticos no benzodiazepínicos, ATC, ISRS, tramadol)	Riesgo incrementado de caídas	Evitar 3 o más fármacos activos sobre el SNC: minimizar su número	Alta	Fuerte
Alfa-bloqueantes	Diuréticos de asa	Riesgo aumentado de incontinencia urinaria en mujeres mayores.	Evitar en mujeres mayores, exceptuando situaciones que exijan ambos fármacos.	Moderada	Fuerte
Teofilina	Cimetidina	Riesgo incrementado de toxicidad por teofilina	Evitar	Moderada	Fuerte
Warfarina	Amiodarona	Riesgo aumentado de sangrado	Evitar en lo posible: monitorizar INR estrechamente	Moderada	Fuerte
Warfarina	AINES	Riesgo incrementado de sangrado	Evitar cuando sea posible; si se usan juntos, vigilar estrechamente.	Alta	Fuerte

**IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **ATC:** antidepresivo tricíclico; **ISRS:** inhibidores de la recaptación de serotonina; **SNC:** sistema nervioso central; **BZD:** benzodiazepinas; **AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos; **INR:** International Normalized Ratio.

## CRITERIOS DE AGS BEERS 2015

### FÁRMACOS NO ANTIINFECCIOSOS A TENER EN CUENTA LA FUNCIÓN RENAL

Fármaco	Aclaramiento de creatinina, ml/min.	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Cardiovascular o hemostasis					
Amiloride	<30	Sube potasio y baja sodio	Evitar	Moderada	Fuerte
Apixaban	<25	Riesgo incrementado de sangrado	Evitar	Moderada	Fuerte
Dabigatran	<30	Riesgo incrementado de sangrado	Evitar	Moderada	Fuerte
Edoxaban	30-50	Riesgo aumentado de sangrado	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
Enoxaparina	<30 ó >95	-	Evitar	-	-
	<30	Riesgo aumentado de sangrado	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
Fondaparinux	<30	Riesgo aumentado de sangrado	Evitar	Moderada	Fuerte
Rivaroxabán	30-50	Riesgo aumentado de sangrado	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
	<30	-	Evitar	-	-
Espironolactona	<30	Incremento de potasio	Evitar	Moderada	Fuerte
Triamtereno	<30	Incremento de potasio y desciende sodio	Evitar	Moderada	Fuerte

Sistema nervioso central y analgésicos

Fármaco	Aclaramiento de creatinina, ml/min.	Razón	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
---------	-------------------------------------	-------	---------------	--------------------	----------------------------

Duloxetine	<30	Riesgo de efectos adversos GI (nausea, diarrea)	Evitar	Moderada	Débil
Gabapentina	<60	Efectos adversos SNC	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
Levetiracetam	<80	Efectos adversos SNC	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
Pregabalina	<60	Efectos adversos SNC	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
Tramadol	<30	Efectos adversos SNC	De liberación inmediata: reducir dosis De liberación prolongada: evitar	Baja	Débil

#### Gastrointestinal

Cimetidina	<50	Cambios en el estado mental	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
Famotidina	<50	Cambios en el estado mental	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
Nizatidina	<50	Cambios en el estado mental	Reducir dosis	Moderada	Fuerte
Ranitidina	<50	Cambios en el estado mental	Reducir dosis	Moderada	Fuerte

#### Hiperuricemia

Colchicina	<30	Toxicidad GI, neuromuscular y MO	Reducir dosis; monitorizar efectos adversos	Moderada	Fuerte
Probenecid	<30	Pérdida de efectividad	Evitar	Moderada	Fuerte

**GI:** gastrointestinal; **SNC:** sistema nervioso central; **MO:** médula ósea.