

---

***Acontecimientos adversos  
por medicamentos  
en pacientes con enfermedad  
crónica avanzada  
en situación de pronóstico  
de vida limitada al ingreso  
en una unidad de geriatría  
de agudos***

---



---

Memoria para optar al grado de Doctor  
presentada por  
**DANIEL SEVILLA SÁNCHEZ**

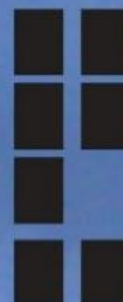
Dirección  
**Dr. CARLES CODINA JANÉ**

---

**PROGRAMA DE DOCTORADO  
"SALUT, BENESTAR I QUALITAT DE VIDA"**

---

Vic, 2017





UNIVERSITAT DE VIC  
UNIVERSITAT CENTRAL  
DE CATALUNYA

**ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD CRÓNICA AVANZADA EN  
SITUACIÓN DE PRONÓSTICO DE VIDA LIMITADA AL INGRESO EN  
UNA UNIDAD DE GERIATRÍA DE AGUDOS**

**Memoria para optar al grado de Doctor presentada por:**

**DANIEL SEVILLA SÁNCHEZ**

**Dirección:**

**DR. CARLES CODINA JANÉ**

**PROGRAMA DE DOCTORADO  
“SALUT, BENESTAR I QUALITAT DE VIDA”**

**Vic, 2017**



El Dr. Carles Codina Jané, Consultor Senior y Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona y Director del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Vic (Consorti Hospitalari de Vic),

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral que lleva por título “ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CRÓNICA AVANZADA EN SITUACIÓN DE PRONÓSTICO DE VIDA LIMITADA AL INGRESO EN UNA UNIDAD DE GERIATRÍA DE AGUDOS”, realizada por el licenciado Daniel Sevilla Sánchez, bajo mi dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmo el presente

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Vic, 4 de abril de 2017.



***Primum non nocere (Hipócrates)***  
***Lo primero es no hacer daño***



## AGRADECIMIENTOS

Realizar este trabajo de tesis doctoral ha sido todo un reto en diferentes aspectos, tanto en lo profesional como en lo laboral, pero sobre todo en lo personal. Ha sido un largo camino, con momentos buenos y no tan buenos, y que han supuesto todo un crecimiento personal. En este camino me han acompañado muchas personas, compañeros y amigos, fruto de los cuales, también es este trabajo.

En primer lugar, quisiera agradecer a mi director, al Dr. Carles Codina, por su ímpetu, ilusión y apuesta arriesgada por un modelo de trabajo farmacéutico, sin el cual, no hubiera tenido la oportunidad de llegar a Vic y poder realizar este trabajo. Su sacrificio y visión estratégica, me han acompañado desde el año 2006, y me ha guiado en este trabajo de tesis doctoral.

En segundo lugar, a los doctores Jordi Amblàs y Núria Molist, por acogerme desde el primer día que llegué a la UGA del Hospital Universitari de Vic. Habéis permitido que un farmacéutico se sienta totalmente integrado como un profesional más del equipo, y poder aportar su granito de arena. Este trabajo hubiera sido imposible sin vuestra ayuda. Muchas gracias de nuevo.

También quiero agradecer especialmente al director asistencial del Hospital Universitari de la Santa Creu, el Dr. Joan Espauella. Al igual que la figura del director Carles Codina, sé que sin su apoyo y ayuda desde que llegué a Vic, el proyecto de atención farmacéutica en la geriatría no hubiera podido salir adelante. Además, sus reflexiones y puntos de vista han sido esenciales a la hora de entender y comprender muchas de las situaciones que nos encontramos cotidianamente.

No quisiera olvidarme del resto de médicos que han pasado por la UGA en todos estos años que llevo y que también me han acogido de forma excepcional desde el primer día: a los doctores Pere Vila y Joan Gallach, y también a Óscar Mascaró. Y como no, a todos los residentes de geriatría, de medicina interna y de medicina de familia que rotan en sus distintos años de formación MIR. Igualmente, agradecer a todo el personal de enfermería, pacientes, familiares y cuidadores que han colaborado durante los meses de recogida de datos.

Además, tengo que agradecer encarecidamente, a las personas que me han ayudado con otros aspectos no relacionados con la asistencia clínica. Así, mi más sincera gratitud a los dos revisores externos (Dra. Ana de Andrés y Dr. Noé Garín), que han colaborado desinteresadamente. Así mismo, agradecer la colaboración del departamento de epidemiología del Hospital Universitari de Vic (Dr. Pere Roura y Dr. Jacint Altimiras) por la ayuda y soporte metodológico y estadístico.



Además, una mención especial para el Consultori Bayés, por la concesión de la Beca Bayés 2015 para la ayuda a la investigación doctoral.

También tengo que agradecer el apoyo y comprensión de todas mis compañeras de la farmacia del Hospital Universitari de Vic. En especial a Elena Serra y Sandra Prados, porque sin vosotras estar en Vic hubiera sido diferente. Y como no, al resto de mis compañeros farmacéutico/as (Núria Solà, Núria Riera, Javier Gonzalez, Camil·la Valls, Gemma Basaganya, Maite Vitales y Elvira Homs), por esos días en los que que no he podido estar presente. Además, no puedo olvidarme de mis dos chicas de la farmacia del Hospital de la Santa Creu de Vic, Olga Casas y Eva Mundó (y también a su marido Jaume Cortada por su ayuda gráfica), porque hacéis que mis horas diarias en Santa Creu sean más divertidas. Al resto de médicos y enfermeras de Santa Creu, por vuestro apoyo incondicional.

Y como este es un largo viaje, y por lo tanto es el resultado de todas y cada una de las acciones y decisiones que uno toma en la vida, quiero agradecer a todas las personas que han estado ahí (y también a las que ya no están). Empezando por mi familia, cuyo apoyo es fundamental. A mis amigos del colegio y 'asimilados' (Jordi, Marcos, JJ, ...), del instituto (Joan Viu), de la universidad (Isa, Mariona, Jordi, Mar, Marta, Mireia, y Anna), y del Hospital Clínic de Barcelona, donde me formé como farmacéutico especialista (Ana, Núria, Gis, Anna, Helena, Glòria, Esther, Mayte, Ester, Natàlia y muchos otros también). Y como no, y de nuevo, a Ana, por ser simplemente tú.

Y por último, y más importante, a ti Judit, porque únicamente tú sabes la paciencia que has llegado a tener con este viaje y el sacrificio que ha supuesto. Pero lo mejor, está por llegar.

## ABREVIATURAS

AAM: Acontecimiento Adverso por Medicamento

ADS: *Anticholinergic Drug Scale*

AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos

ARA-II: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II

AVC: Accidente Vascular-Cerebral

BDZ: Benzodiazepina

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

DBI: *Drug Burden Index*

ENSE: Encuestas Nacionales de Salud de España

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HTA: Hipertensión Arterial

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina

IQR: Rango o Amplitud intercuartil

ITU: Infección del Tracto Urinario

MAI: *Medication Appropriateness Index*

MMSE: *Mini Mental State Examination*

MRCI: *Medication Regimen Complexity Index*

NECPAL-CCOMS ICO<sup>®</sup>: Test de Necesidades Paliativas – centro colaborador de la OMS –  
Insituto Catalán de Oncología.

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds Ratio*

PPI: Prescripción Potencialmente Inapropiada

RAM: Reacción Adversa a Medicamento

SCA: Síndrome Confusional Agudo

START: *Screening Tool to Alert doctors to the Right, Appropriate, indicated Treatment*

STOPP: *Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions*

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

TVP: Trombosis venosa profunda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UGA: Unidad de Geriátria de Agudos

VPP: Valor Predictivo Positivo



# RESUMEN

## Antecedentes

Los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) conducen a resultados clínicos negativos como visitas a los servicios de urgencias o ingresos hospitalarios que en algunos casos pueden conducir a una morbilidad persistente o la propia muerte del paciente. Existe poca información sobre las características de los AAM en pacientes con condiciones crónicas avanzadas, necesidad de cuidados paliativos y pronóstico limitado de vida, así como de los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos asociados.

## Objetivos

Los objetivos de esta tesis doctoral son:

Principales:

1. Describir cuantitativa y cualitativamente los AAM en el momento del ingreso hospitalario en la población seleccionada (AAM ocurrido previo al ingreso, pero identificado al ingreso hospitalario).
2. Evaluar la causalidad, gravedad y consecuencias, y evitabilidad de los AAM.
3. Identificar los factores de riesgo relacionados con las características socio-demográficas, clínicas y farmacológicas de los AAM.
4. Analizar la supervivencia de los pacientes en función de la existencia de AAM.

Secundarios:

1. Describir las características, factores de riesgo asociados y consecuencias clínicas, incluido el análisis de supervivencia, para las siguientes condiciones farmacológicas:
  - i) Polifarmacia.
  - ii) Prescripción potencialmente inapropiada (PPI).
  - iii) Carga anticolinérgica.
  - iv) Complejidad terapéutica.

## Diseño y metodología

Se trata de un estudio transversal y unicéntrico. Se utilizó un sistema de señales alertantes (*trigger tool*) junto con revisión clínica multidisciplinar (farmacéutico y médico) para la detección, descripción y validación de los AAM.

Se incluyeron los pacientes con condiciones crónicas avanzadas con necesidad de curas paliativas y pronóstico limitado de vida, identificadas según el test NECPAL CCOMS-ICO<sup>®</sup>, que

ingresaron en una Unidad de Geriátría de Agudos (UGA), de un hospital universitario de segundo nivel, en Vic (Comarca de Osona, Barcelona, Cataluña, España).

Se valoró la causalidad de los AAM identificados mediante el algoritmo de *Naranjo* (para los AAM causados por el uso de medicamentos) y por el algoritmo de *Hallas* (para los AAM causados por la falta o ausencia en el uso de medicamentos). Se determinó la evitabilidad de los AAM según el algoritmo de *Schumock-Thornton*.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para establecer la *odds ratio* de los factores de riesgo asociados. Se analizó la supervivencia de la muestra según la prueba de *Manthel-Cox (Log Rank test)*.

## Resultados

Se reclutaron 235 pacientes durante un período de 10 meses (noviembre 2014 – agosto 2015), con una edad media de 86.80 años (DE 5.37) y 65.50 % mujeres. Se observó una elevada presencia de síndromes geriátricos, así como de deterioro cognitivo (70.60 %) y deterioro funcional (73.62 %). La presencia de demencia avanzada fue el principal motivo para ser considerados como pacientes NECPAL positivo (52.80 %). Las características farmacológicas de la población muestran un uso medio de 9.46 fármacos/paciente (DE 3.77), con un 45.10 % de los pacientes con polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos) y el 46.80 % con polifarmacia excesiva ( $\geq 10$  fármacos). La presencia de PPI fue del 97.40 % según los criterios MAI (*Medication Appropriateness Index*) y del 88.50 % según los criterios STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) y, la presencia de medicación anticolinérgica fue del 82.10 % según la escala DBI y del 93.60 % según la escala ADS (*Anticholinergic Drug Scale*). La complejidad terapéutica media de la muestra fue de 38.0 puntos (DE 16.54) según la escala MRCI (*Medication Regimen Complexity Index*).

Se identificaron 76 AAM afectando al 24.68 % de la muestra ( $n = 58$ ). El 69.74 % de los AAM fueron considerados no graves (18.72 % de los pacientes) y el 30.26 % de los AAM (8.51 % de los pacientes) se consideraron AAM graves, teniendo una relación directa con el ingreso hospitalario. El 94.45 % de los AAM se consideraron evitables.

Los principales AAM hallados fueron la descoagulación excesiva por anticoagulantes orales, la alteración de las glicemias (hiperglicemias por corticoides e hipoglicemias por hipoglucemiantes), la alteración metabólica-electrolítica por diuréticos, la insuficiencia renal aguda por uso de AINEs (AntiInflamatorios No Esteroideos) y el estreñimiento por uso de opiáceos.

El análisis de regresión logística multivariante mostró como factores de riesgo para los AAM:

- Presencia de polifarmacia extrema ( $\geq 10$  fármacos) (OR 3.02; IC 95 % 1.48 – 6.19).

- Elevada carga anticolinérgica ( $\geq 3$ ) según escala ADS (OR 2.32; IC 95 % 1.13 – 4.78).
- Elevada complejidad terapéutica ( $\geq 38$ ) según escala MRCI (OR 2.90; IC 95 % 1.44 – 5.83).

No existieron diferencias en los resultados clínicos (días de estancia o destino al alta hospitalaria) así como en la supervivencia de los pacientes.

### **Conclusiones**

Los AAM son frecuentes, mayoritariamente prevenibles y responsables de ingresos hospitalarios en los pacientes con condiciones crónicas avanzadas, pronóstico limitado de vida y necesidad de curas paliativas.

Existen características farmacológicas potencialmente modificables, como son la polifarmacia, la carga anticolinérgica y la complejidad terapéutica, que se identifican como factores de riesgo potenciales para la presencia de AAM.

La presencia de AAM no implicó diferencias clínicas y/o de supervivencia de la muestra.



# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	V
ABREVIATURAS.....	VII
RESUMEN .....	IX
ÍNDICE.....	XIII
LISTA DE TABLAS.....	XVIII
LISTA DE FIGURAS.....	XXI
LISTA DE ANEXOS .....	XXIII
1. INTRODUCCIÓN .....	25
1.1. Definiciones y terminología .....	29
1.2. Epidemiología de los acontecimientos adversos por medicamentos: incidencia, consecuencias en salud y costes.....	34
AAM en el ámbito de la atención primaria .....	34
AAM en el ámbito hospitalario .....	35
Costes asociados a los AAM .....	36
AAM en grupos poblacionales especiales: el paciente geriátrico.....	38
AAM en el ámbito de España .....	39
1.3. Factores de riesgo asociados a los AAM.....	41
1.3.1. Factores relacionados con el paciente y la enfermedad.....	41
1.3.2. Factores relacionados con el sistema sanitario .....	44
1.3.3. Factores relacionados con la medicación .....	45
1.3.3.1. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.....	45
1.3.3.2. Polifarmacia.....	47
Consecuencias clínicas de la polifarmacia.....	49
Relación entre polifarmacia y AAM.....	52
1.3.3.3. Fármacos de riesgo.....	54
1.3.3.4. Prescripción Potencialmente Inapropiada (PPI).....	56
I. Criterios Implícitos: .....	57
II. Criterios Explícitos:.....	61
1.3.3.5. Anticolinérgicos .....	65
1.3.3.6. Complejidad terapéutica .....	70
1.4. Identificación, causalidad, gravedad y evitabilidad de los AAM.....	73
1.4.1. Identificación de AAM .....	73
1.4.1.1. Métodos descriptivos y notificación espontánea.....	73



1.4.1.2.	Métodos informatizados a partir de bases de datos.....	74
1.4.1.3.	Métodos de monitorización intensiva y sistema de alertas 'trigger tool' .....	75
1.4.2.	Causalidad: imputabilidad y escalas de medida.....	79
1.4.3.	Gravedad .....	83
1.4.4.	Evitabilidad .....	85
1.5.	Envejecimiento poblacional, enfermedad crónica avanzada y necesidad de cuidados paliativos.....	89
1.6.	Justificación.....	92
2.	HIPÓTESIS.....	93
3.	OBJETIVOS.....	97
3.1.	Principales.....	99
3.2.	Secundarios.....	99
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	101
4.1.	Diseño del estudio .....	103
4.2.	Ámbito del estudio .....	103
4.3.	Población del estudio.....	103
4.3.1.	Criterios de inclusión.....	103
4.3.2.	Criterios de exclusión .....	103
4.4.	Variables del estudio .....	104
4.4.1.	Variables para los objetivos principales.....	104
	Variables independientes.....	104
	Variables dependientes.....	106
4.4.2.	Variables para los objetivos secundarios .....	107
4.4.2.1.	Características farmacológicas relacionadas con la polifarmacia .....	107
	Variables independientes.....	107
	Variables dependientes.....	107
4.4.2.2.	Características farmacológicas relacionadas con la PPI .....	108
	Variables independientes.....	108
	Variables dependientes.....	108
4.4.2.3.	Características farmacológicas relacionadas con la carga anticolinérgica .....	109
	Variables independientes.....	109
	Variables dependientes.....	109
4.4.2.4.	Características farmacológicas relacionadas con la complejidad terapéutica .....	110
	Variables independientes.....	110

Variables dependientes.....	111
4.5. Tamaño muestral y periodo del estudio.....	112
4.6. Análisis estadístico.....	112
4.7. Descripción y procedimiento metodológico de la identificación, validación y establecimiento de la causalidad, gravedad y evitabilidad de los AAM.....	114
4.8. Aspectos éticos .....	116
5. RESULTADOS .....	117
5.1. Descripción de la muestra: características socio-demográficas y clínicas.....	119
5.2. Acontecimientos Adversos por medicamentos.....	125
5.2.1. Incidencia y causalidad.....	125
5.2.2. Gravedad, consecuencias clínicas y evitabilidad.....	132
5.2.3. Factores de riesgo asociados.....	135
5.2.3.1. Factores socio-demográficos y clínicos .....	135
5.2.3.2. Polifarmacia .....	137
5.2.3.3. Prescripción potencialmente inapropiada (PIM).....	140
Criterios Implícitos .....	140
Criterios Explícitos.....	142
5.2.3.4. Carga anticolinérgica .....	143
5.2.3.5. Complejidad terapéutica .....	145
5.2.4. Análisis de supervivencia.....	146
5.3. Características farmacológicas de la población de estudio.....	151
5.3.1. Características farmacológicas cuantitativas y cualitativas en el uso de fármacos (polifarmacia) .....	151
Características cuantitativas de la polifarmacia .....	151
Relación entre características cuantitativas de la polifarmacia y variables socio-demográficas y clínicas.....	152
Características cuantitativas de los diferentes niveles de polifarmacia y su relación con variables socio-demográficas y clínicas .....	154
Factores de riesgo asociados a la presencia de los diferentes niveles de polifarmacia .....	157
Resultados clínicos asociados a los diferentes niveles de polifarmacia.....	157
Análisis de supervivencia en función de la polifarmacia.....	158
Características cualitativas de la medicación de la población .....	160
5.3.2. Prescripción potencialmente inapropiada .....	164
5.3.2.1. Criterios Implícitos.....	164

Características generales de los criterios MAI .....	164
Relación de los criterios MAI con las variables socio-demográficas y clínicas.....	165
Relación de los criterios MAI con la polifarmacia y factores de riesgo asociados ....	169
Resultados clínicos asociados a los criterios MAI .....	171
Análisis de supervivencia en función de los criterios MAI .....	171
5.3.2.2. Criterios Explícitos .....	173
Características generales de los criterios STOPP .....	173
Relación de los criterios STOPP con las variables socio-demográficas y clínicas y factores de riesgo asociados .....	176
Relación de los criterios STOPP con la polifarmacia y factores de riesgo asociados	180
Resultados clínicos asociados a los criterios STOPP.....	181
Análisis de supervivencia en función de los criterios STOPP .....	182
5.3.3. Carga anticolinérgica .....	184
Características generales de la carga anticolinérgica según escalas ADS y DBI.....	184
Relación de la carga anticolinérgica según escala DBI y variables socio-demográficas y clínicas .....	185
Relación de la carga anticolinérgica según escala ADS y variables socio-demográficas y clínicas .....	186
Relación de la carga anticolinérgica según escala DBI y polifarmacia y factores de riesgo asociados .....	191
Relación de la carga anticolinérgica según escala ADS y polifarmacia y factores de riesgo asociados .....	193
Resultados clínicos asociados a la carga anticolinérgica según escalas DBI y ADS...	195
Análisis de supervivencia en función de la carga anticolinérgica .....	196
5.3.4. Complejidad terapéutica.....	199
Características generales de la complejidad terapéutica según escala MRCI.....	199
Relación de la complejidad terapéutica según escala MRCI y variables socio-demográficas y clínicas.....	200
Relación de los diferentes niveles de complejidad terapéutica según escala MRCI y variables socio-demográficas y clínicas.....	202
Relación de la complejidad terapéutica según escala MRCI con la polifarmacia y factores de riesgo asociados .....	204
Resultados clínicos asociados a la complejidad terapéutica según escala MRCI.....	205
Análisis de supervivencia en función de la complejidad terapéutica .....	205
6. DISCUSIÓN .....	207
6.1. Discusión por objetivos.....	209

6.1.1.	Objetivos principales .....	209
6.1.1.1.	Características sociodemográficas y clínicas basales. ....	209
6.1.1.2.	Incidencia, causalidad, gravedad y evitabilidad de los AAM.....	214
6.1.1.3.	Fármacos asociados a los AAM y factores de riesgo identificados .....	221
6.1.1.4.	Análisis de supervivencia.....	229
6.1.2.	Objetivos secundarios .....	230
6.1.2.1.	Polifarmacia .....	230
6.1.2.2.	Prescripción potencialmente inapropiada .....	234
6.1.2.3.	Carga anticolinérgica .....	238
6.1.2.4.	Complejidad terapéutica .....	240
6.2.	Fortalezas y limitaciones.....	242
6.3.	Implicaciones de futuro y estrategias de actuación .....	247
7.	CONCLUSIONES.....	249
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	253
9.	PUBLICACIONES .....	279
10.	ANEXOS.....	301
	Anexo 1: Cuestionario NECPAL-CCOMS ICO ®.....	303
	Anexo 2: Criterios Stopp (Versión 2).....	306
	Anexo 3: Anticholinergic Drug Scale (ADS) .....	313
	Anexo 4: Medication Regimen Complexity Index (MRCI). ....	315
	Anexo 5: Sistema de señales de alerta (trigger tool) .....	318
	Anexo 6: Resolución de aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica .....	324

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Estudios sobre AAM en el ámbito de la atención primaria.....	34
Tabla 2: Estudios sobre AAM en pacientes ingresados en el ámbito hospitalario.....	35
Tabla 3: Estudios sobre la incidencia de visitas a los servicios de urgencias por AAM.....	35
Tabla 4: Estudios sobre la incidencia de ingresos hospitalarios por AAM.....	36
Tabla 5: Estudios sobre el impacto económico de los AAM.....	37
Tabla 6: Estudios sobre AAM en el ámbito del paciente geriátrico.....	38
Tabla 7: Estudios sobre AAM en el ámbito de España.....	39
Tabla 8: Factores de riesgo de los AAM relacionados con el paciente y la enfermedad en el ámbito no español.....	41
Tabla 9: Factores de riesgo de los AAM relacionados con el paciente y la enfermedad y los AAM en el ámbito de España.....	43
Tabla 10: Estudios epidemiológicos sobre prevalencia y evolución de la polifarmacia.....	48
Tabla 11: Estudios sobre la relación de la polifarmacia y la mortalidad.....	49
Tabla 12: Estudios sobre la relación de la polifarmacia y otras consecuencias clínicas y uso de recursos sanitarios.....	50
Tabla 13: Estudios sobre la relación de la polifarmacia y los AAM.....	52
Tabla 14: Grupos farmacológicos implicados en los AAM.....	55
Tabla 15: Criterios MAI ( <i>'Medication Appropriateness Index'</i> ).....	58
Tabla 16: Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de PPI según criterios MAI.....	58
Tabla 17: Estudios sobre la relación de los criterios MAI con los AAM.....	59
Tabla 18: Listado de los diferentes criterios explícitos publicados.....	62
Tabla 19: Estudios sobre la relación de los criterios STOPP-START con los AAM.....	63
Tabla 20: Escalas de valoración anticolinérgica.....	66
Tabla 21: Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de carga anticolinérgica.....	67
Tabla 22: Estudios sobre los factores de riesgo de la complejidad terapéutica y sus consecuencias clínicas.....	71
Tabla 23: Estudios sobre la validación de las herramientas <i>trigger tool</i> .....	76
Tabla 24: Algoritmo de <i>Naranjo</i> .....	81
Tabla 25: Algoritmo de <i>Hallas</i> .....	82
Tabla 26: Categorización de la gravedad de los errores de medicación y de los AAM.....	84
Tabla 27: Test de <i>Schumock-Thornton</i> sobre evitabilidad de los AAM.....	86
Tabla 28: Resultados de evitabilidad en diferentes estudios de AAM.....	87
Tabla 29: Características clínicas basales de la población.....	120

Tabla 30: Características NECPAL de la población de estudio.....	121
Tabla 31: Diagnósticos clínicos en la situación basal de los pacientes y asociados al ingreso hospitalario.....	122
Tabla 32: Supervivencia de la población en función del grupo NECPAL considerado.....	123
Tabla 33: Señales de alerta detectadas, otros incidentes sospechosos y causalidad de AAM....	125
Tabla 34: Descripción de los AAM y de las familias farmacológicas y grupos terapéuticos según clasificación ATC implicados en los AAM.....	127
Tabla 35: Principios activos implicados en los AAM.....	130
Tabla 36: Gravedad y evitabilidad de los AAM.....	131
Tabla 37: Consecuencias clínicas de los pacientes con AAM, en días de estancia hospitalaria y destinación al alta hospitalaria.....	132
Tabla 38: Factores socio-demográficos y clínicos en función de los AAM de los pacientes.....	133
Tabla 39: Factores farmacológicos asociados con los AAM de los pacientes.....	136
Tabla 40: Grupos terapéuticos asociados con los AAM de los pacientes.....	139
Tabla 41: Pacientes con AAM según criterios implícitos MAI.....	141
Tabla 42: Diferencias en uso de fármacos en función de variables socio-demográficas y clínicas.....	152
Tabla 43: Diferencias de polifarmacia según características socio-demográficas y síndromes geriátricos.....	156
Tabla 44: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los grupos de polifarmacia.....	158
Tabla 45: Supervivencia de la población en función de los grupos de polifarmacia.....	158
Tabla 46: Distribución en el uso de fármacos según clasificación ATC nivel 1.....	160
Tabla 47: Distribución en el uso de fármacos según clasificación ATC nivel 3.....	161
Tabla 48: Distribución en el uso de fármacos según clasificación ATC nivel 1 para los diferentes grupos NECPAL.....	162
Tabla 49: Distribución en el uso de fármacos según clasificación ATC nivel 3 para los diferentes grupos NECPAL.....	163
Tabla 50: Resultados de la medicación inapropiada según criterios implícitos MAI.....	165
Tabla 51: Diferencias de medicación inapropiada según criterios implícitos MAI en función de características socio-demográficas, síndromes geriátricos y NECPAL.....	166
Tabla 52: Diferencias en cuartiles de medicación inapropiada según criterios implícitos MAI en función de características socio-demográficas, síndromes geriátricos y NECPAL.....	168
Tabla 53: Relación entre polifarmacia y presencia de PPI según criterios MAI.....	170

Tabla 54: Relación entre polifarmacia y cuartiles de PPI según de criterios MAI.....	171
Tabla 55: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los grupos de PPI mediante los criterios MAI.....	171
Tabla 56: Resultados de la medicación inapropiada según criterios explícitos STOPP.....	173
Tabla 57: Fármacos usados sin una indicación clara basada en la evidencia (criterio STOPP nº 1).....	176
Tabla 58: Características de los criterios STOPP en función de las variables socio-demográficas y clínicas.....	178
Tabla 59: Características de los criterios STOPP en función de la polifarmacia.....	180
Tabla 60: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los grupos de PPI mediante los criterios STOPP.....	181
Tabla 61: Características de la medicación anticolinérgica según escalas DBI y ADS en función de las variables socio-demográficas, clínicas y de polifarmacia.....	188
Tabla 62: Características de la medicación anticolinérgica según categorías de las escalas DBI y ADS en función de las variables socio-demográficas, clínicas y de polifarmacia.....	190
Tabla 63: Características de los niveles de medicación anticolinérgica según escalas DBI y ADS en relación a la polifarmacia.....	193
Tabla 64: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los grupos de medicación anticolinérgica según las escalas DBI y ADS.....	195
Tabla 65: Diferencias en la complejidad terapéutica en función de variables socio-demográficas y clínicas.....	200
Tabla 66: Características de los cuartiles de complejidad terapéutica según escala MRCI en función de las variables socio-demográficas, clínicas y de polifarmacia.....	203
Tabla 67: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los cuartiles de complejidad terapéutica mediante la escala MRCI.....	205

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relación entre acontecimientos adversos por medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación.....	33
Figura 2: Transiciones evolutivas en la enfermedad crónica y atención de cuidados paliativos....	90
Figura 3: Diagrama de flujo de selección de pacientes.....	119
Figura 4: Curva de supervivencia global de la población incluida en el estudio.....	123
Figura 5: Curva de supervivencia de la población de estudio según categoría de enfermedad NECPAL.....	124
Figura 6: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en relación a los AAM.....	134
Figura 7: Curva de supervivencia a medio plazo (90 días) de la población de estudio en función de la presencia o no de AAM.....	146
Figura 8: Curva de supervivencia a medio plazo (90 días) de la población de estudio en función de la presencia o no de AAM que motivan ingreso hospitalario.....	147
Figuras 9a y 9b: Curva de supervivencia a medio plazo (90 días) de la población de estudio con AAM en función de las categorías de polifarmacia.....	149
Figura 10a y 10b: Curva de supervivencia a medio plazo (90 días) de la población de estudio con AAM que origina ingreso hospitalario en función de las categorías de polifarmacia.....	150
Figura 11: Histograma sobre la frecuencia y número de fármacos usados.....	151
Figura 12: Curva de supervivencia (modelo univariante) de la población de estudio según estratos de polifarmacia.....	159
Figura 13: Curva de supervivencia (modelo multivariante) de la población de estudio Según estratos de polifarmacia.....	159
Figura 14: Histograma sobre la frecuencia y número de medicación inapropiada según MAI.....	164
Figura 15: Correlación entre número de fármacos y medicación inapropiada según MAI.....	169
Figura 16: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia o no de PPI según criterios MAI.....	172
Figura 17: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de los cuartiles de PPI según criterios MAI.....	172
Figura 18: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia o no de PPI según criterios STOPP.....	182
Figura 19: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia de 2 o más criterios STOPP.....	183
Figura 20: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia de 3 o más criterios STOPP.....	183



Figura 21: Histograma sobre la frecuencia y número de medicación anticolinérgica según escala DBI.....	184
Figura 22: Histograma sobre la frecuencia y número de medicación anticolinérgica según escala ADS.....	185
Figura 23: Correlación entre el número de fármacos y medicación anticolinérgica según DBI....	192
Figura 24: Correlación entre el número de fármacos y medicación anticolinérgica según ADS...	194
Figura 25: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia de medicación anticolinérgica según escala DBI.....	196
Figura 26: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de los diferentes niveles de medicación anticolinérgica según escala DBI.....	197
Figura 27: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia de medicación anticolinérgica según escala ADS.....	197
Figura 28: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de los diferentes niveles de medicación anticolinérgica según escala ADS.....	198
Figura 29: Histograma sobre la frecuencia y número de complejidad terapéutica según MRCI.....	199
Figura 30: Correlación entre el número de fármacos y la complejidad terapéutica según MRCI.....	204
Figura 31: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de los cuartiles de complejidad terapéutica según escala MRCI.....	206

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Test NECPAL-CCOMS ICO <sup>®</sup> .....	303
Anexo 2: Criterios STOPP versión 2.....	306
Anexo 3: <i>Anticholinergic Drug Scale</i> (ADS).....	313
Anexo 4: <i>Medication Regimen Complexity Index</i> (MRCI).....	315
Anexo 5: Sistema de señales de alerta ( <i>trigger tool</i> ).....	318
Anexo 6: Resolución de aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica.....	324



# 1. INTRODUCCIÓN



La seguridad de los pacientes es considerada uno de los elementos esenciales en la calidad de los sistemas de salud. Así se señala en el informe *To err is Human: Building a safer health system* que se publicó a finales del siglo XX (1999) por el *Institute of Medicine* en Estados Unidos (USA) [1]. Este informe indica que entre 44.000 y 98.000 personas fallecen anualmente en USA, como consecuencia de la asistencia sanitaria. Esta situación continúa siendo una de las principales causas de morbilidad 17 años después, y se estima como la 3ª causa de mortalidad en USA [2]. Los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), entendidos como cualquier daño producido por el uso (y el no uso) de un fármaco, pueden producir resultados negativos en salud y suponen un riesgo para la seguridad de los pacientes. El mismo informe *To err is Human*, señala los AAM como una de las principales causas de problemas en la asistencia sanitaria y produce casi 7000 fallecimientos en USA por este motivo. En nuestro entorno, disponemos de los datos aportados por el estudio ENEAS (año 2005) [3], en que el 8.4 – 9.3 % de los pacientes sufren de algún tipo de evento adverso asociado a la asistencia sanitaria ligada a la hospitalización, considerándose que aproximadamente la mitad de ellos (42.8 %) fueron evitables, y en particular, el 37.4 % estaban relacionados con la medicación.

La gravedad de los AAM puede ser variable, desde leves y con un manejo en los centros comunitarios o de atención primaria, pasando por los que ocasionan visitas a urgencias hospitalarias, hasta los más graves, que originan ingresos hospitalarios y que por su importancia pueden llegar a producir la muerte del paciente [4]. En función del tipo, metodología y población de estudio, se estima que los AAM suponen entre el 5 % y el 20 % de los ingresos hospitalarios, ya sea como el motivo principal o un motivo parcial [5].

Los AAM no sólo suponen un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad de los pacientes, sino que también incrementan el coste económico de la asistencia sanitaria [6], sobre todo si se tiene en cuenta que muchos de los AAM son prevenibles [7].

Los avances terapéuticos han permitido incrementar la esperanza de vida, y con ello la existencia de múltiples enfermedades crónicas. En consecuencia, la polifarmacia (uso de múltiples fármacos) ha resultado un fenómeno común en la población de edad avanzada [8]. La polifarmacia incrementa el riesgo de medicación inapropiada [9], es decir, aquella en que los riesgos superan a los beneficios, lo que conduce a un mayor riesgo para la aparición de AAM [10]. Otros factores de riesgo que también se han asociado a la aparición de AAM son la edad muy avanzada [11], algunos grupos farmacológicos de riesgo, la hospitalización reciente, la atención por múltiples especialistas o la falta de adherencia al tratamiento [12].

Otras de las consecuencias del incremento de la población geriátrica es el aumento global de los pacientes con enfermedad crónica avanzada así como situaciones de fragilidad extrema, con expectativas de vida limitada y que son tributarios a una atención de cuidados paliativos [13]. Estos pacientes, debido a su complejidad clínica, frecuentemente se asocian a un uso de importante de fármacos (polifarmacia).

Sin embargo, poco es conocido sobre los AAM en pacientes con enfermedad crónica avanzada y con necesidad de curas paliativas, por lo que los objetivos que se plantean en este trabajo de Tesis Doctoral están encaminados a profundizar en esta materia.

## 1.1. Definiciones y terminología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define reacción adversa a medicamentos (RAM) como “cualquier respuesta a un fármaco que es nociva e inintencionada, que puede ocurrir en dosis normales para el uso en humanos con fines profilácticos, de diagnóstico, de tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica” [14]. También define error médico como “un error u omisión en la atención médica a un paciente en el diagnóstico, tratamiento, actividad preventiva o el fallo de un equipo u otro componente del sistema médico. Frecuentemente, pero no siempre, pueden resultar en un evento adverso”.

Por su parte, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) define RAM como “una respuesta a un producto medicamentoso que es nociva e inintencionada. Esto incluye que el medicamento se ha utilizado según las condiciones de la autorización de comercialización, pero también aquellas situaciones que se usan fuera de estas condiciones como pueden ser las sobredosis, las indicaciones no autorizadas (*off-label*), los abusos y usos incorrectos y, los errores de medicación” [15]. Por su parte, también define error de medicación como “cualquier error inintencionado en la prescripción, dispensación o administración de un producto medicamentoso bajo el control de un profesional sanitario, un paciente o un consumidor” Según advierte la misma directiva, esta definición está focalizada en el manejo y comunicación de las RAMs y no cubre todas las diferentes etapas del proceso de utilización de un medicamento.

La legislación española define en su Real Decreto (RD) 577/2013 sobre Farmacovigilancia en medicamentos de uso humano las reacciones adversas a medicamentos como “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento” y que se consideraran graves cuando “ocasiona la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización si ya existe, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento”. El mismo RD define error de medicación como “cualquier fallo no intencionado en el proceso de prescripción, dispensación o administración de un medicamento bajo el control del profesional sanitario o del ciudadano que consume el medicamento. Así, los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente se consideran reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo terapéutico por omisión de un tratamiento”. Por otra parte, el RD Legislativo 1/2015 sobre la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios define la farmacovigilancia como la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación,



cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos en el uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

A parte de las terminologías definidas por las organizaciones internacionales y la legislación nacional y europea, diversos autores también han propuesto una terminología y clasificación de las RAMs. Entre estas, han alcanzado un cierto uso las siguientes:

- *Edwards-Aronson* proponen que el término utilizado como ‘nocivo’ es ambiguo y que no incluye las RAMs que tengan una gravedad menor [16]. También destacan como ejemplo de deficiencia en las definiciones previas que no incluyan las RAMs debidas a los errores humanos en el proceso del uso de los medicamentos o los efectos adversos debido a productos defectuosos o excipientes. Por lo que estos autores proponen definir RAM como “una reacción apreciable nociva o desagradable, como resultado de una intervención relacionada con el uso de un medicamento, que predice un peligro en una futura administración y que requiere de prevención o tratamiento específico, alteración del régimen terapéutico, o la retirada del producto”.

Los mismos autores recomiendan que se use preferiblemente la terminología “evento adverso” y no la de “efecto tóxico” (que es una exageración de los efectos terapéuticos deseados y que no son normales a dosis habituales) o “efecto colateral” (que son efectos siempre relacionados con la dosis”.

- *Rawlins-Thompson* por su parte, presentaron una clasificación de las RAMs basada en los tipos de efectos que presentan los pacientes, clasificándose en 6 grupos [17]:
  - RAM tipo A (*Augmented*): son aquéllas que guardan relación con el mecanismo de acción del fármaco y se deben a la propia actividad farmacológica de la molécula, de etiopatogenia conocida ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado y por lo tanto potencialmente prevenibles, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento. Suelen ser habitualmente dependientes de la dosis.
  - RAM tipo B (*Bizarre*). Son un tipo de efecto extraño, farmacológicamente imprevisible e independiente de la dosis. El mecanismo implicado suele ser de hipersensibilidad (reacción inmunológica) o idiosincrasia del paciente. Simulan habitualmente a una patología orgánica cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que

caracterizan al medicamento y tienen a menudo una elevada tasa de morbilidad y mortalidad.

- RAM tipo C (*Chronic*). Son efectos que sólo se presentan durante tratamientos largos y no están relacionados con dosis aisladas. Aparecen tras la administración prolongada o continua de un fármaco, son conocidas y previsibles. Se deben a la aparición de fenómenos adaptativos celulares (como la farmacodependencia).
- RAM tipo D (*Delayed*). Corresponden a efectos diferidos que parecen ajenos al tratamiento y aparecen un tiempo después de la administración del fármaco en los propios pacientes e incluso en sus hijos. Son poco frecuentes. Las más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis, y pueden aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.
- RAM tipo E (*End of treatment*). Corresponden a aquellas reacciones que surgen ante la retirada brusca de un medicamento. Son consecuencia de los denominados efectos de supresión y de rebote tras la interrupción de la toma prolongada de un fármaco.
- RAM tipo F (*Failure*). Son aquellas que aparecen como un fallo inesperado de la terapia, aunque también se incluyen aquellos efectos que son causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento como los excipientes, impurezas o contaminantes.

Si bien todas estas definiciones utilizadas previamente son de amplio uso, se centran particularmente en los efectos nocivos que producen los fármacos, asociados al riesgo intrínseco de su uso, y no siempre se contemplan los fallos y errores que se producen en el proceso de su utilización clínica. Así, la terminología propuesta por el grupo de trabajo español 'Ruiz-Jarabo', bajo el auspicio del *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) [18], para los conceptos relacionados con los AAM incluye estos diferentes aspectos:

- Acontecimiento Adverso a Medicamento (AAM):

Cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento. Los acontecimientos adversos se pueden clasificar en dos tipos según sus posibilidades de prevención:

- o AAM prevenibles: son aquellos AAM causados por errores de medicación. Suponen por lo tanto daño y error.

- AAM no prevenibles: son aquellos AAM que se producen a pesar del uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM).
  
- Reacción adversa a medicamento (RAM):  
Todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar su función biológica.  
Se considera que las RAM no suponen un mal uso de los medicamentos, es decir, que no se producen por un error.
  
- Error de medicación (EM):  
Cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando estos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, e incluyen los fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos. Esta definición expresa el carácter prevenible de los errores y el hecho de que suponen cualquier fallo que se produce en cualquiera de los procesos del sistema de utilización de los medicamentos.
  
- Acontecimiento adverso potencial (AAM potencial):  
Es un error de medicación grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, bien por suerte o bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente.

Los siguientes conceptos pueden observarse en la figura 1:

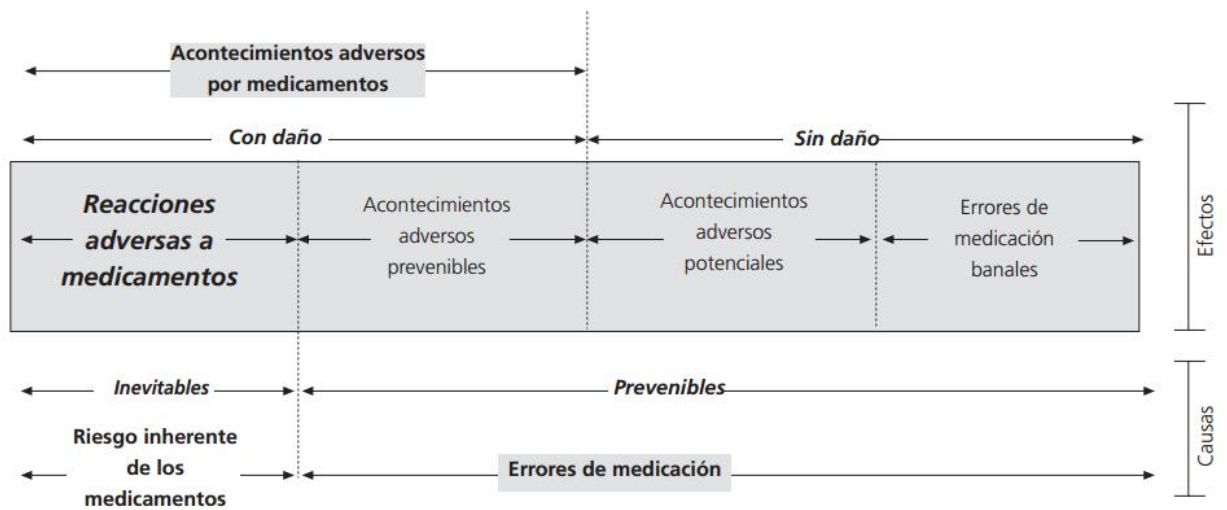


Figura 1: Relación entre acontecimientos adversos por medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación (adaptado de Otero-López MJ [18]).

## 1.2. Epidemiología de los acontecimientos adversos por medicamentos: incidencia, consecuencias en salud y costes.

La incidencia de los AAM está determinada en gran parte por el tipo de diseño utilizado en el estudio y por el ámbito de la población seleccionada. Así, los estudios retrospectivos y los transversales, como aquellos basados en las bases de datos poblacionales obtenidos a partir de la codificación de diagnósticos o de la notificación voluntaria de los sistemas de farmacovigilancia, suelen aportar valores más bajos de incidencia [19]. En cambio, los estudios prospectivos y los basados en un sistema de determinación intensivo (como la identificación y revisión por equipos multidisciplinares) suelen aportar valores más elevados de incidencia [19].

### *AAM en el ámbito de la atención primaria*

El ámbito de la población estudiada también afecta en la incidencia de los AAM. Así, aquellos AAM que son leves y que bien, o no requieren una consulta, o cuando estas se pueden realizar en las consultas de atención primaria o de pacientes ambulatorios, o incluso en oficinas de farmacia, suelen tener valores de incidencia bajos, generalmente inferiores al 10 %. En la tabla 1 pueden observarse algunos de los principales estudios sobre AAM en este ámbito.

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Bouvy JC</i> , Holanda, 2015, [4]	Revisión sistemática período 2000 – 2014. 47 estudios incluidos.	Incidencia AAM: 0.38 % - 7.8 %
<i>Taché S V</i> , Austria, 2011, [20]	Metanálisis. 43 estudios incluidos (6 estudios exclusivos del ámbito de atención primaria).	Incidencia media AAM 12.85 % (conjunto de estudios retrospectivos y prospectivos).
<i>Bourgeois F</i> , USA, 2010, [21]	Estudio retrospectivo (11 años) Base de datos <i>National Center for Health Statistics</i> .	4.335.990 visitas médicas relacionadas con AAM (0.9 % de todas las visitas).
<i>Gurwitz JH</i> , USA, 2003, [22]	Estudio de cohortes de pacientes del <i>Medicare</i> .	N = 30.397 Incidencia AAM: 5.01 %

Tabla 1: Estudios sobre AAM en el ámbito de la atención primaria.

### AAM en el ámbito hospitalario

Los estudios focalizados en medir los AAM en el ámbito hospitalario, tanto aquellos que ocurren en el paciente ingresado, como aquellos en los que se valoran los AAM como motivo del ingreso (tanto de urgencias como de hospitalización) suelen reportar valores más elevados, en parte por una metodología de notificación más intensiva. En la tabla 2, pueden observarse algunos de los resultados de los principales metanálisis y revisiones sistemáticas, en cuanto a la detección de AAM en los pacientes ingresados en el ámbito hospitalario, con incidencias comprendidas entre el 5 – 20 % aproximadamente de los pacientes.

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Bouvy JC</i> , Holanda, 2015, [4]	Revisión sistemática período 2000 – 2014. 47 estudios incluidos.	N = 42.279 Incidencia AAM: 11.9 %
<i>Martins ACM</i> , Brasil, 2014, [23]	Metanálisis. 28 estudios incluidos.	N = 16.383 Incidencia AAM: 8.7 % (estudios retrospectivos). Incidencia AAM: 21.3 % (estudios prospectivos).
<i>Miguel A</i> , Portugal, 2012, [24]	Metanálisis. 22 estudios incluidos.	N = 18.818 Incidencia AAM: 16.88 %
<i>Lazarou J</i> , Canadá, 1998, [25]	Metanálisis. 39 estudios incluidos.	Incidencia AAM graves: 6.7 % Incidencia AAM fatales: 0.32 %

Tabla 2: Estudios sobre AAM en pacientes ingresados en el ámbito hospitalario.

Por otra parte, los AAM también pueden ser el origen de aproximadamente el 2.5 % de las visitas a los servicios de urgencias (tabla 3).

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Budnitz DS</i> , USA, 2006, [26]	Estudio retrospectivo (2 años) Base de datos <i>National Electronic Injury Surveillance System</i> .	2.5 % ingresos en urgencias por AAM (el 6.7 % acaban siendo ingresos hospitalarios) Se estima que en USA se producen 701.547 visitas/año a los servicios de urgencias a causa de los AAM
<i>Budnitz DS</i> , USA, 2005, [27]	Estudio retrospectivo (1 año) Base de datos <i>National Electronic Injury Surveillance System</i> .	2.4 % ingresos en urgencias por AAM (el 9 % acaban siendo ingresos hospitalarios)

Tabla 3: Estudios sobre la incidencia de visitas a los servicios de urgencias por AAM.

Además, la relación de los AAM con los ingresos hospitalarios no es despreciable, variando la incidencia en función de la tipología de estudio, pero con valores comprendidos entre el 5 % y el 15 %. En la tabla 4 pueden observarse los resultados de algunos metanálisis y revisiones sistemáticas, así como estudios con un gran tamaño muestral, con respecto a los ingresos hospitalarios por AAM.

<b>Autor, país, año, referencia</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Bouvy JC</i> , Holanda, 2015, [4]	Revisión sistemática período 2000 – 2014. 47 estudios incluidos.	N = 110.427 Incidencia media de ingresos por AAM: 4.6 % (rango 0.5 % - 12.8 %)
<i>Hamid A Al</i> , Reino Unido, 2013, [19]	Revisión sistemática período 2000 – 2013. 45 estudios incluidos.	N = 10.113.122 Incidencia media de ingresos por AAM: 12.4 % (estudios prospectivos) 1.47 % (estudios retrospectivos)
<i>Pirmohamed M</i> , Reino Unido, 2004, [7]	Estudio observacional. Ingresos por AAM.	N = 18.820 Ingresos total o parcialmente relacionados con AAM: 6.5 %
<i>Beijer HJM</i> , Holanda, 2002, [5]	Metanálisis, 68 estudios incluidos.	N = 123.794 Incidencia media de ingresos por AAM: 4.9 % (rango 0.2 % - 41.3 %)

Tabla 4: Estudios sobre la incidencia de ingresos hospitalarios por AAM.

#### *Costes asociados a los AAM*

Las consecuencias asociadas a los AAM no solamente contemplan los efectos en salud ocasionados, que dependerán en parte de la gravedad de los mismos, sino que también hay que considerar los costes económicos que implican. Estos costes pueden ser de tipo directo, como por ejemplo los días de hospitalización producidos por los ingresos causados por AAM y los que se alargan cuando el AAM se produce en un paciente ya ingresado, el material consumible asociado, así como el gasto en el personal sanitario, etc. También hay que contemplar los costes de tipo indirecto e intangibles, como la productividad perdida por el paciente y cuidadores, la necesidad de emprender medidas preventivas, etc [28].

La mayoría de estudios, tan solo valoran los costes directos asociados a los AAM [29], por lo que el impacto real que suponen, puede ser superior a lo supuesto. Diversos estudios, con diferentes localizaciones y metodologías (tabla 5) han valorado este impacto económico. De forma aproximada y para el el ámbito de USA, aquellos pacientes que padecen un AAM, tienen un

gasto económico aproximado de 1.300 \$ en el caso de la atención primaria, y de 2.000 \$ a 3.500 \$ para los pacientes que presentan un AAM durante un ingreso hospitalario. El caso de los pacientes que ingresan a causa de un AAM, es incluso más costoso, con gastos superiores a los 6.000 \$ por episodio. En el ámbito europeo, pueden ser similares a los anteriores, con gastos comprendidos entre los 2.000 € y 4.000 €.

<b>Autor, país, año, referencia</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Rottenkolber D, Alemania, 2011, [30]</i>	Estudio prospectivo (2 años) Ingresos por AAM en una unidad médica.	Incidencia de 3.25 % ingresos a causa de AAM. Coste medio asociado a episodio de AAM de 2.250 €.
<i>Field TS, USA, 2005, [31]</i>	Estudio prospectivo en el ámbito de la atención primaria.	El coste medio por paciente con un AAM se incrementaba en 1.310 \$.
<i>Pirmohamed M, Reino Unido, 2004, [7]</i>	Estudio observacional. Ingresos por AAM.	Ingresos total o parcialmente relacionados con AAM: 6.5 % Coste medio asociado a episodio de AAM de 343 €.
<i>Senst B, USA, 2001, [32]</i>	Estudio prospectivo y multicéntrico.	Incremento medio de 2.162 \$ en los pacientes que sufren un AAM durante el ingreso hospitalario. Para los pacientes ingresados a causa de un AAM, el coste asociado fue de 6.685 \$.
<i>Bordet R, Francia, 2001, [33]</i>	Estudio prospectivo (18 meses). Ingresos por AAM en servicios médicos y quirúrgicos.	Incidencia de 2.2 % ingresos a causa de AAM. Coste medio asociado a episodio de AAM de 4.150 €.
<i>Bates DW, USA, 1997, [34]</i>	Estudio prospectivo. 11 unidades médicas y quirúrgicas.	Incremento medio de 3.244 \$ en los pacientes que sufren un AAM durante el ingreso hospitalario.
<i>Classen DC, USA, 1997, [6]</i>	Estudio prospectivo (3 años de seguimiento).	Incremento medio de 2.262 \$ y de 1.91 días de estancia en los pacientes que sufren un AAM durante el ingreso hospitalario.

Tabla 5: Estudios sobre el impacto económico de los AAM.



### AAM en grupos poblacionales especiales: el paciente geriátrico

Algunos grupos poblacionales concretos también han sido motivo de exhaustivos estudios en cuanto a la incidencia de AAM. Por ejemplo, los pacientes ingresados en unidades especializadas en la atención aguda de pacientes geriátricos (UGA), pacientes con una edad igual o superior a los 65 años o incluso más elevada (superior a los 75-80 años) o, pacientes con patologías propias de edades avanzadas como son los pacientes con demencias. En la tabla 6 pueden observarse algunas de las investigaciones realizadas con este tipo de pacientes, tanto de AAM durante el ingreso hospitalario, como de los AAM causantes del ingreso hospitalario.

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Gustafsson M</i> , Suecia, 2016, [35]	Estudio prospectivo, multicéntrico, 3 años. Pacientes con demencia o deterioro cognitivo al ingreso hospitalario	N = 458, edad media 83 años. El 41.3 % de los pacientes sufre algún tipo de problema relacionado con la medicación.
<i>Kanagaratnam L</i> , Francia, 2014, [36]	Estudio prospectivo, 19 meses. Pacientes con demencia ingresados en una UGA.	N = 293, edad media 82 años. El 24 % de los pacientes sufre un AAM.
<i>Tangiisuran B</i> , Reino Unido, 2012, [11]	Estudio prospectivo, 6 meses. Pacientes ingresados en una UGA	N = 560, edad media 87.1 años. El 13.2 % padecen uno o mas AAM durante el ingreso hospitalario.
<i>Conforti A</i> , Italia, 2012, [37]	Estudio prospectivo, 3 meses Pacientes ingresados en tres UGA.	N = 1023, edad media 81.9 años. El 25 % de los pacientes sufre un AAM durante el ingreso. Incremento del 50 % en los días de hospitalización en los pacientes con AAM.
<i>Marcum ZA</i> , USA, 2012, [38] y [39]	Estudio retrospectivo, 3 años de evaluación Pacientes de la organización <i>Veterans Affairs</i>	N = 678, edad media 76.4 años. Ingresos atribuibles a fallos terapéuticos (no adherencia) del 5% e ingresos atribuibles a RAMs del 10 %. El 12.6 % de las visitas a urgencias atribuibles a AAM.
<i>Somers A</i> , Bélgica, 2010, [40]	Estudio prospectivo, 3 meses. Pacientes ingresados en una UGA	N = 110, edad media 82.7 años. El 12.7 % de los ingresos son a consecuencia de un AAM. Un 8.2 % de los ingresos presentan un AAM con relación parcial como motivo de ingreso.
<i>Franceschi M</i> , Italia, 2008, [41]	Estudio prospectivo, 13 meses Pacientes ingresados en una UGA	N = 1.756, edad media 76.5 años. El 5.8 % de los ingresos fueron por causa directa de un AAM.

Tabla 6: Estudios sobre AAM en el ámbito del paciente geriátrico.

<b>Autor, país, año, referencia (continuación)</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Laroche M-L</i> , Francia, 2007, [42]	Estudio prospectivo, 49 meses. Pacientes ingresados en una UGA.	N = 2.018, edad media 85.2 años. El 19 % de los ingresos tuvieron un AAM en el momento del ingreso, y el 43.69 % de estos fue la causa directa del ingreso.
<i>Doucet J</i> , Francia, 2002, [43]	Estudio prospectivo, 3 años. Pacientes ingresados en una UGA.	N = 2.691, edad media 82.4 años. El 15.94 % de los pacientes sufre un AAM. El 6.65 % de los ingresos son a consecuencia de un AAM.
<i>Onder G</i> , Italia, 2002, [44]	Estudio prospectivo, multicéntrico, 5 años. Pacientes > 65 años	N = 28.411, edad media 70 años. El 3.4 % de los ingresos son a consecuencia de un AAM.

Tabla 6: Estudios sobre AAM en el ámbito del paciente geriátrico.

#### *AAM en el ámbito de España*

En el entorno de España también se disponen de varios estudios que analizan la incidencia de AAM tanto en el ámbito hospitalario como en el ámbito ambulatorio, así como de los costes asociados. En la tabla 7 se recogen los principales estudios relacionados con estos AAM.

<b>Autor, año, referencia</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Pedrós C</i> , 2016, [45]	Estudio retrospectivo, 7 años, pacientes > 65 años. Uso de bases de datos de farmacovigilancia.	N = 60.263 El 3.3 % de los ingresos se relacionó con un AAM.
<i>Pedrós C</i> , 2014, [46]	Estudio prospectivo, 4 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 4.403, edad media 70 años. El 4.2 % de los ingresos se relacionó con un AAM.
<i>Baena MI</i> , 2014, [47]	Estudio transversal, multicéntrico. Pacientes que acuden al servicio de urgencias.	N = 4.611, edad media 47 años. El 35.7 % de los pacientes presentan algún tipo de problema relacionado con la medicación.
<i>Castro I</i> , 2013, [48]	Estudio transversal. Pacientes que acuden al servicio de urgencias.	N = 588, edad media 54.3 años. El 37.6 % de los pacientes presentan algún tipo de problema relacionado con la medicación.

Tabla 7: Estudios sobre AAM en el ámbito de España.

<b>Autor, año, referencia (continuación)</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Ramos Linares S</i> , 2010, [49]	Estudio transversal. Pacientes que acuden al servicio de urgencias.	N = 840, edad media 42 años. El 33 % de los pacientes presentaba algún AAM durante el ingreso.
<i>Sánchez Muñoz-Torrero JF</i> , 2010, [50]	Estudio prospectivo, multicéntrico, 2.5 meses. Pacientes ingresados en unidades de medicina interna.	N = 405, edad media 68 años. El 31 % de los pacientes presentaba algún AAM durante el ingreso.
<i>Carraco Garrido P</i> , 2010, [51]	Estudio retrospectivo, 6 años (uso de base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos, del Ministerio de Sanidad). Valoración económica de ingresos hospitalarios por AAM.	El 1.69 % de los ingresos hospitalarios se debieron a AAM. Coste anual para el país de 272 millones de euros.
<i>Otero Lopez MJ</i> , 2006, [52]	Estudio prospectivo, 6 meses Ingresos relacionados con AAM.	N = 2.643 El 6.7 % de los ingresos se relacionó con un AAM.
<i>Otero-López J</i> , 2006, [53]	Estudio prospectivo, 6 meses. Pacientes ingresados en unidades médicas	N = 2.643, edad media 71.7 años. El 7.2 % de los pacientes presentaba algún AAM durante el ingreso.
<i>Vilà A</i> , 2003, [54]	Estudio prospectivo, multicéntrico, 3 meses. Unidades de hospitalización médica.	N = 865, edad media 79 años. El 9 % de los pacientes presentaba algún tipo de AAM durante el ingreso.
<i>Martín MT</i> , 2002, [55]	Estudio prospectivo, 9 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 1.661, edad media 68.4 años El 11.9 % de los ingresos se relacionó con un AAM.
<i>Alcalde Tirado P</i> , 2001, [56]	Estudio prospectivo, 10 meses Ingresos relacionados con AAM.	N = 610 El 7.2 % de los ingresos se relacionó con un AAM.

Tabla 7: Estudios sobre AAM en el ámbito de España.

### 1.3. Factores de riesgo asociados a los AAM

Diversas características de los pacientes, tanto modificables como no modificables, se han identificado como potenciales factores de riesgo para la ocurrencia de AAM y resultados clínicos negativos asociados a la medicación. Algunos de ellos se relatan a continuación:

#### 1.3.1. Factores relacionados con el paciente y la enfermedad

Diversas características no modificables asociadas al propio paciente y a la enfermedad se han relacionado como factores de riesgo para la aparición de AAM. Entre estos destacan la edad, el sexo y algunas patologías en concreto, así como la comorbilidad global del paciente. El efecto de la edad como factor de riesgo de AAM se ha estudiado principalmente para los pacientes de edad avanzada (superior a 65 años) o muy avanzada (superior a 75 – 80 años). En cuanto al sexo, generalmente se ha asociado al sexo femenino el hecho de ser un factor de riesgo independiente para la presencia de AAM [57]. Por último, el Índice de Charlson [58] como escala de valoración ampliamente utilizada para la medida de la comorbilidad y pronóstico de los pacientes, también ha sido frecuentemente utilizado en los estudios de valoración de AAM. Los resultados de diferentes estudios que valoran estos efectos, tanto en España como en otros países, pueden observarse en las tablas 8 y 9.

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Ruiter R</i> , Holanda, 2012, [59]	Estudio retrospectivo, 10 años. Ingresos relacionados con AAM.	N = 2.127.133 El 1.3 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - >75 años: OR 4.15 (IC 95 % 4.12 – 4.18). - Sexo femenino: OR 1.05 (IC 95 % 1.03 – 1.08).
<i>Chen Y-C</i> , Taiwan, 2012, [60]	Estudio prospectivo, 1 año. Visitas a servicios de urgencias por AAM.	N = 58.569 0.77 % ingresos en urgencias por AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Edad > 65 años: OR 1.90 (IC 95% 1.10 – 3.40). - Índice Charlson $\geq$ 3: OR 3.40 (IC 95% 2.0 – 5.7).
<i>Hofer-Dueckelmann C</i> , Alemania, 2011, [61]	Estudio prospectivo, 6 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 3.190 El 1.3 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Edad > 80 años: OR 1.90 (IC 95% 1.10 – 3.20). - Sexo femenino: OR 1.70 (IC 95% 1.30 – 2.30).
<i>Chen Y-C</i> , Taiwan, 2014, [62]	Estudio prospectivo, 1 año. Visitas a servicios de urgencias por AAM.	N = 20.628. Ingresos en urgencias por AAM: 1.1 % Factores de riesgo para presencia AAM: - Creatinina sérica > 1.4 mg/dL: OR 1.50 (IC 95 % 1.10 – 2.20).

Tabla 8: Factores de riesgo de los AAM relacionados con el paciente y la enfermedad en el ámbito no español.

Autor, país, año, referencia (continuación)	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Capuano A</i> , Italia, 2009, [63]	Estudio transversal, multicéntrico. Visitas a servicios de urgencias por AAM.	N = 7.861. 1.22 % ingresos en urgencias por AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Comorbilidad ajustada por edad: OR 5.21 (IC 95 % 3.02 – 8.98).
<i>Leendertse AJ</i> , Holanda, 2008, [64]	Estudio transversal, multicéntrico. Ingresos relacionados con AAM.	N = 12793 El 5.6 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Deterioro cognitivo: OR 11.9 (IC 95% 3.9 – 36.3). - 4 o más comorbilidades: OR 8.1 (IC 95% 3.1 – 21.7). - Dependencia funcional: OR 3.0 (IC 95% 1.4 – 6.5). - Insuficiencia renal: OR 2.6 (IC 95 % 1.6 – 4.2).
<i>Queneau P</i> , Francia, 2007, [65]	Estudio prospectivo, multicéntrico. Visitas a servicios de urgencias por AAM.	N = 1.937. El 21.0 % de ingresos en urgencias por AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Incremento edad 10 años: OR 1.10 (IC 95% 1.06 – 1.17).
<i>Caamaño F</i> , Italia, 2005, [66]	Estudio transversal, datos de 9 años Uso de bases de datos	N = 405 El 31 % de los pacientes presentaba algún AAM durante el ingreso. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Estancia superior > 12 días: OR 2.11 (IC 95 % 1.27 – 3.47). - Insuficiencia renal: OR 2.46 (IC 95% 1.45 – 4.20).
<i>Trifirò G</i> , Italia, 2005, [67]	Estudio transversal, multicéntrico. Visitas a servicios de urgencias por AAM.	N = 18.854. El 3.3 % ingresos en urgencias por AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Edad > 75 años: OR 3.86 (IC 95% 2.14 – 6.96).
<i>Onder G</i> , Italia, 2002, [44]	Estudio transversal, multicéntrico. Ingresos relacionados con AAM.	N = 28.411. El 3.4 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Sexo femenino: OR 1.30 (IC 95 % 1.10 – 1.54). - Edad > 80 años: OR 1.53 (IC 95 % 1.20 – 1.60). - Comorbilidad (por cada incremento 1 punto índice Charlson): OR 1.12 (IC 95 % 1.05 – 1.20).
<i>Beijer HJM</i> , Holanda, 2002, [5]	Metanálisis, 68 estudios incluidos.	N = 123.794 Incidencia media de ingresos por AAM: 4.1 % . Incidencia media de ingresos por AAM en pacientes > 65 años: 16.6 %.

Tabla 8: Factores de riesgo de los AAM relacionados con el paciente y la enfermedad en el ámbito no español.

Autor, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Pedrós C</i> , 2014, [46]	Estudio prospectivo, 4 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 4.403 El 4.2 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Edad > 65 años: OR 1.59 (IC 95% 1.10 – 2.29).
<i>Sánchez Muñoz-Torrero JF</i> , 2010, [50]	Estudio prospectivo, multicéntrico, 2.5 meses. Pacientes ingresados en unidades de medicina interna.	N = 405 El 31 % de los pacientes presentaba algún AAM durante el ingreso. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Estancia superior > 12 días: OR 2.11 (IC 95 % 1.27 – 3.47). - Insuficiencia renal: OR 2.46 (IC 95% 1.45 – 4.20).
<i>Martín MT</i> , 2002, [55]	Estudio prospectivo, 9 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 1.66. El 11.9 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Factores de riesgo para presencia de AAM: - Sexo femenino: OR 1.45 (IC 95 % 1.08 – 1.93). - Edad > 65 años: OR 2.57 (IC 95 % 1.43 – 4.61).

Tabla 9: Factores de riesgo de los AAM relacionados con el paciente y la enfermedad y los AAM en el ámbito de España.

### 1.3.2. Factores relacionados con el sistema sanitario

Algunas características relacionadas con el uso del sistema sanitario se han relacionado como factores de riesgo para la aparición de AAM. Entre estos destacan el presentar ingresos hospitalarios previos o el número de prescriptores de la medicación.

*Baena MI et al* en el año 2014 [47], en un estudio multicéntrico en España, determinaron el origen de las visitas a los servicios de urgencias como consecuencia de un resultado negativo asociado a la medicación, concluyendo que el número de prescriptores diferentes y previos, constituían un riesgo añadido (OR 1.70 IC 95 % 1.49 – 1.95). *Wu C et al* en el año 2012, estimaron la incidencia de AAM en un servicio de urgencias por un periodo de 5 años [68]. Para los pacientes que padecieron acontecimientos graves (aquellos que acabaron ingresando o que fallecieron), el presentar ingresos en el año anterior se asoció con un incremento del riesgo (OR 1.47 IC 95 % 1.23 – 1.76) y también, la procedencia de residencias de larga estancia (OR 2.10 IC 95 % 1.63 – 2.72). Por su parte, *Martín MT et al* en el año 2002 [55], estimaron como los pacientes que habían tenido dos o más ingresos hospitalarios en el último año, suponía un riesgo adicional para la presencia de un AAM que motivase un ingreso hospitalario (OR 5.40 IC 95 % 1.99 – 14.7).

### 1.3.3. Factores relacionados con la medicación

#### 1.3.3.1. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Los procesos fisiológicos propios del envejecimiento, así como también, los que acompañan a las patologías habituales en esta edad, la comorbilidad y la fragilidad, comportan unas modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que afectan a los fármacos. Estos cambios afectan a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, lo que condiciona un factor de riesgo para la ocurrencia de AAM [69].

Así, se producen alteraciones en todo el sistema fisiológico del tracto digestivo, como son la disminución de la salivación, de la producción de ácido gástrico, reducción de la tasa de vaciado gástrico, de la movilidad gastrointestinal y del flujo sanguíneo, que condicionan una alteración en la absorción de los fármacos. Entre los efectos indeseables que condicionan, se permite un mayor contacto del fármaco con la mucosa gástrica, incrementando así la mala tolerancia digestiva (por ejemplo, los AINEs) o un incremento de la absorción de fármacos poco solubles, por la disminución del peristaltismo, consiguiendo así un mayor riesgo de niveles tóxicos del fármaco.

A nivel de distribución, se produce un doble efecto, a nivel de cambio en la composición corporal y a nivel de proteínas plasmáticas. Así, se produce una disminución global de la masa del organismo, pero con un incremento del porcentaje de grasa corporal acompañado de una disminución del porcentaje de agua corporal. Este hecho condiciona que fármacos liposolubles como las benzodiazepinas, fenotiacinas, fenitoína o verapamilo (entre otros) tengan un efecto más duradero. Además, los fármacos hidrosolubles como el paracetamol, litio o digoxina pueden presentar un volumen de distribución menor, con lo que es más fácil incrementar sus concentraciones y sus efectos adversos. Además, los diuréticos pueden presentar más efectos adversos al modificarse la fracción hidrosoluble del cuerpo, ya de por sí disminuida. Por otra parte, existe una alteración a nivel de proteínas plasmáticas, principalmente por disminución de la albúmina plasmática (por ejemplo, por malnutrición). Este hecho condiciona una mayor fracción libre del fármaco, y por tanto activa, de aquellos fármacos con elevada unión a esta proteína, como pueden ser la warfarina o los AINEs, pudiendo resultar en un mayor riesgo de AAM.

A nivel de metabolismo, el hígado, el principal órgano implicado, también sufre cambios, como son la reducción de la masa total, reducción del flujo sanguíneo, así como reducción de algunas



vías metabólicas específicas. Por ejemplo, las reacciones metabólicas oxidativas se ven disminuidas, y con ello la eliminación de algunos fármacos como son algunas benzodiazepinas (diazepam o alprazolam) o la teofilina. No obstante, también se pueden reducir las concentraciones de algunos fármacos que requieran de la activación metabólica hepática, como sería el caso de algunos IECAs [70].

Por último, la eliminación también se ve alterada debido a los cambios que sufre la función renal. Así, se produce una disminución tanto de los procesos de filtración glomerular como de los procesos de secreción y reabsorción tubular. Es por este motivo, que los fármacos en que la principal vía de eliminación sea la renal pueden acabar acumulándose y produciendo AAM [71].

Además, existen ciertas alteraciones que afectan a nivel de farmacodinamia de los fármacos y con ello, un riesgo adicional de AAM [72]. Así, a nivel de receptores y órganos diana, se produce una disminución a la respuesta tanto de bloqueo como del estímulo de los receptores adrenérgicos beta. Este hecho condiciona respuestas diferentes a fármacos de uso habitual como son los beta-bloqueantes, pero también a otros como la isoprenalina, teniendo sus principales repercusiones a nivel cardiovascular [73].

A nivel del sistema nervioso central se producen alteraciones en los receptores gabaérgicos, dopaminérgicos, en los canales de sodio/potasio y en los receptores *mu*, haciendo que estos sean más sensibles a la acción de fármacos como las benzodiazepinas, los neurolépticos, los anestésicos y los opiáceos [73].

### 1.3.3.2. Polifarmacia

La OMS define la polifarmacia o polimedicación, como el uso y consumo elevado de múltiples fármacos de forma simultánea en los pacientes [14], resultando ser una definición imprecisa que no revela las características ni cuantitativas ni cualitativas, así como las consecuencias de morbilidad asociadas.

Clásicamente se ha considerado desde un punto de vista cuantitativo, que el uso de cinco o más fármacos es el límite a partir del cual un paciente se puede considerar como polimedicado o con polifarmacia [74]. Sin embargo, el riesgo de padecer resultados clínicos negativos incrementa de forma lineal con la presencia de más fármacos [75,76], por lo que se ha propuesto categorizar la presencia de polifarmacia en tres estratos diferentes [77–79]: oligofarmacia o no polifarmacia si se utilizan menos de cinco fármacos, polifarmacia moderada o menor si se usan de cinco a nueve fármacos, y polifarmacia excesiva, severa, mayor o hiperpolifarmacia si se consumen 10 o más fármacos.

Estos conceptos anteriormente descritos hacen referencia a una clasificación cuantitativa del uso de la medicación. Por ello, y dado que a veces existen estudios con resultados contradictorios en cuanto a la asociación de polifarmacia con resultados en salud [80–82], también se ha propuesto una clasificación de polifarmacia desde el punto de vista cualitativo [83,84]. Así, la polifarmacia apropiada es aquella prescripción individual, que puede coincidir con pacientes con condiciones múltiples y complejas, en que el uso de fármacos ha sido optimizado y se han prescrito de acuerdo a la mejor evidencia disponible. Por el contrario, la polifarmacia problemática o inapropiada, contempla la prescripción de múltiples medicamentos en que el beneficio pretendido de la medicación no se ha alcanzado o en que el riesgo es superior al beneficio. Este concepto también incluiría aquellas interacciones potencialmente peligrosas, la complejidad excesiva e innecesaria que compromete la adherencia. Una situación paradójica que puede comportar la polifarmacia problemática es que no se prescriban fármacos realmente necesarios para el paciente, con la intención de no incrementar más, si aún cabe, el número de fármacos, pero que puede conllevar resultados clínicos negativos [85–87].

Diversos estudios epidemiológicos sobre prevalencia y evolución de la polifarmacia han sido publicados en varios países. En la tabla 10 se mencionan algunos de estos estudios. Por otra parte, entre los factores de riesgo para presentar polifarmacia se han hallado condiciones

diversas como la edad avanzada, el sexo femenino, la comorbilidad o el número de visitas médicas anuales [82,88,89].

<b>Autor, país, año, referencia</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Martín-Pérez M</i> , España, 2017, [90]	Estudio observacional. Años 2006 – 2012. Base de datos de ENSE.	N = 13.731 Δ polifarmacia moderada del 32.54 % al 36.37 %. (en pacientes ≥ 85 años: del 38.00 % al 46.70 %)
<i>Zhang F</i> , Reino Unido, 2016, [91]	Estudio observacional. Años 1999 – 2012.	N = 9.748.006 Δ polifarmacia moderada del 14.1 % al 17.5 %. Δ polifarmacia excesiva del 4.7 % al 9.6 %.
<i>Craftman ÅG</i> , Suecia, 2016, [92]	Estudio de cohortes. Años 1987 – 2007.	N = 4.304 Δ polifarmacia moderada del 27.0 % al 65.3 %.
<i>Guthrie B</i> , Escocia, 2015, [8]	Estudio observacional. Años 1995 – 2010.	N = 310.000 Δ polifarmacia moderada del 11.4 % al 20.8 %. Δ polifarmacia excesiva del 1.7 % al 5.8 %. Δ polifarmacia excesiva en pacientes ≥ 65 años: del 4.9 % al 17.2 %.
<i>Moriarty F</i> , Irlanda, 2015, [93]	Estudio observacional. Años 1997 – 2012	N = 539.752 Δ polifarmacia moderada del 8.3 % al 30.2 % (si pacientes ≥ 65 años: del 17.8 % al 60.4 %). Δ polifarmacia excesiva del 0.8 % al 8.3 %.
<i>Charlesworth CJ</i> , USA, 2015, [94]	Estudio observacional. Años 1988 – 2010.	N = 13.869 Δ polifarmacia moderada del 12.8 % al 39.0 %.
<i>Payne RA</i> , Escocia, 2014, [79]	Estudio transversal en atención primaria.	N = 180.815 Polifarmacia moderada: 16.9 % población (51.8 % si ≥ 80 años). Polifarmacia excesiva: 4.6 % población (18.6 % si ≥ 80 años).
<i>Franchi C</i> , Italia, 2014, [95]	Estudio observacional. Años 2000 – 2010. Pacientes ≥ 65 años.	N = 1.767.239 Δ polifarmacia moderada del 42.8 % al 52.7 %.

ENSE: Encuestas Nacionales de Salud de España; Δ: Incremento de.

Tabla 10: Estudios epidemiológicos sobre prevalencia y evolución de la polifarmacia.

En el ámbito concreto de los pacientes de residencias de ancianos existe una revisión sistemática (revisión de 44 estudios) con el objetivo de determinar la prevalencia y factores asociados a la polifarmacia [96]. Se incluyeron más de 215.000 pacientes y se determinó una prevalencia media de polifarmacia moderada del 91 % y del 65 % para la polifarmacia excesiva. Entre los factores de riesgo hallados para la presencia de polifarmacia destacan la presencia de ingresos hospitalarios recientes, el número de prescriptores diferentes, la comorbilidad cardiovascular y endocrinológica. En cambio, la existencia de muy edad avanzada, el deterioro funcional y el deterioro cognitivo fueron factores protectores para la no presencia de polifarmacia.

### Consecuencias clínicas de la polifarmacia

Las consecuencias clínicas de la polifarmacia pueden ser variables en función de los estudios considerados. Así, algunos estudios han relacionado esta característica con resultados como la mortalidad, aunque mostrando resultados contradictorios (tabla 11).

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
Wastesson JW, Suecia, [81], 2016	Estudio transversal. Año 2008 Base de datos "Swedish Prescribed Drug Register".	N = 1.347.564 Sin relación con la mortalidad de los pacientes.
Díez-Manglano J, España, 2015, [82]	Estudio observacional, multicéntrico. Pacientes ingresados en unidad de medicina interna y UGA. Seguimiento mortalidad 1 año .	N = 457, edad media 81.0 años. Polifarmacia moderada: 53.8 % Polifarmacia excesiva: 33.9 % Sin relación con la mortalidad de los pacientes.
Gómez C, España, 2015, [97]	Estudio observacional, 13.3 años de seguimiento.	N = 5.052 Polifarmacia ( $\geq 6$ fármacos) como factor de riesgo independiente y ajustado por comorbilidad y factores socio-demográficos: - Mortalidad: HR 1.83 (IC 95 % 1.51 – 2.21).
Jyrkkä J, Finlandia, 2009, [98]	Estudio observacional, 5 años de seguimiento. Pacientes $\geq 75$ años.	N = 700 Polifarmacia moderada: 39 % Polifarmacia excesiva: 28 % Polifarmacia como factor de riesgo: - Mortalidad (modelo multivariante): HR 2.23 (IC 95% 1.21 – 4.12).

Tabla 11: Estudios sobre la relación de la polifarmacia y la mortalidad.

Además, la polifarmacia se ha relacionado con otros efectos clínicos como son el deterioro funcional, las caídas, la fragilidad, o sobre el uso de recursos sanitarios como la institucionalización o los ingresos hospitalarios (tabla 12).

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Wauters M</i> , Bélgica, 2016, [76]	Estudio observacional, 5 años de seguimiento. Pacientes $\geq 80$ años.	N = 503 Polifarmacia como factor de riesgo ajustado de ingresos hospitalarios: - Por cada 1 fármaco más: HR 1.11 (IC 95 % 1.03 – 1.18).
<i>Moulis F</i> , Francia, 2015, [99]	Estudio prospectivo, 10 meses de seguimiento. Pacientes de consultas externas de geriatría.	N = 437 Polifarmacia como factor de riesgo ajustado de fragilidad (criterios de Fried): - 6 – 9 fármacos: OR 1.66 (IC 95 % 1.06 – 2.60). - $\geq 10$ fármacos: OR 3.52 (IC 95 % 1.87 – 6.64).
<i>Herr M</i> , Francia, 2015, [100]	Estudio transversal, durante 2 años. Pacientes $\geq 70$ años.	N = 2.350, edad media 83.3 años Polifarmacia moderada: 53.6 % Polifarmacia excesiva: 13.8 % Polifarmacia como factor de riesgo ajustado de fragilidad (criterios de Fried): - 5 – 9 fármacos: OR 1.77 (IC 95 % 1.20 – 2.61). - $\geq 10$ fármacos: OR 4.47 (IC 95 % 2.37 – 8.42).
<i>Wang R</i> , China, 2015, [101]	Estudio prospectivo, 5 años de seguimiento. Pacientes de consultas externas de geriatría.	N = 1562 Polifarmacia como factor de riesgo ajustado de: - Caídas: OR 1.08 (IC 95 % 1.01 – 1.16). - Deterioro funcional: OR 1.04 (IC 95 % 1.02 – 1.15). - Fragilidad (criterios de Fried): OR 1.06 (IC 95 % 1.02 – 1.11).
<i>Payne RA</i> , Escocia, 2014, [80]	Estudio retrospectivo, multicéntrico. Uso de base de datos poblacional.	N = 180.815 Polifarmacia como factor de riesgo crudo de ingreso hospitalario: - 4 – 6 fármacos: OR 1.25 (IC 95 % 1.11 – 1.42). - $\geq 10$ fármacos: OR 3.42 (IC 95 % 2.72 – 4.28). Polifarmacia como factor de riesgo de ingresos hospitalarios ajustado por comorbilidad: - 4 – 6 fármacos: OR 1.00 (IC 95 % 0.88 – 1.14). - $\geq 10$ fármacos: OR 1.50 (IC 95 % 1.31 – 1.71).

Tabla 12: Estudios sobre la relación de la polifarmacia y otras consecuencias clínicas y uso de recursos sanitarios.

Autor, país, año, referencia (continuación)	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Fried TR</i> , USA, 2014, [75]	Revisión sistemática sin metanálisis. 50 estudios incluidos.	N = 79.176 23 estudios relacionan polifarmacia con caídas, de los que 14 muestran una relación de riesgo positiva.
<i>Gnjidic D</i> , Australia, 2012, [102]	Estudio prospectivo, 2 años de seguimiento.	N = 1.662 Polifarmacia moderada: 37.7 % Polifarmacia excesiva: 4.8 % Polifarmacia como factor de riesgo ajustado de fragilidad (criterios de Fried): - 5 – 9 fármacos: OR 2.55 (IC 95 % 1.69 – 3.84). - ≥ 10 fármacos: OR 5.80 (IC 95 % 2.90 – 11.61).
<i>Richardson K</i> , Reino Unido, 2011, [103]	Estudio observacional, 18 años de seguimiento.	N = 12.423 Polifarmacia moderada: 13.0 % Polifarmacia como factor de riesgo: - Deterioro funcional: OR 2.56 (IC 95 % 2.19 – 3.00). - Institucionalización: OR 1.59 (IC 95% 1.23 – 2.08).

Tabla 12: Estudios sobre la relación de la polifarmacia y otras consecuencias clínicas y uso de recursos sanitarios.

### Relación entre polifarmacia y AAM

Como se ha referenciado anteriormente, la polifarmacia se asocia a múltiples posibilidades de resultados clínicos negativos, y además, constituye un factor de riesgo independiente para la aparición de AAM. Así, y en función del tipo de estudio, la polifarmacia se asocia a los AAM, con una magnitud de relación que se incrementa cuanto mayor es el uso de fármacos (tabla 13).

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Pedros C</i> , España, 2016, [46]	Estudio prospectivo, 4 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 4.403 El 4.2 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - 3 – 5 fármacos: OR 5.07 (IC 95 % 2.71 – 9.59). - 6 – 9 fármacos: OR 5.90 (IC 95 % 3.16 – 11.0). - ≥ 10 fármacos: OR 8.94 (IC 95 % 4.73 – 16.89).
<i>Chen YC</i> , Taiwan, 2014, [62]	Estudio prospectivo, 1 año de duración. Pacientes que acuden al servicio de urgencias.	N = 20.628 El 1.1% de las visitas se relacionó con un AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - 3 – 7 fármacos: OR 4.1 (IC 95 % 2.4 – 6.9). - ≥ 8 fármacos: OR 6.4 (IC 95 % 3.4 – 11.0).
<i>Kongkaew C</i> , Reino Unido, 2013, [104]	Estudio observacional, 18 meses de seguimiento. Ingresos relacionados con AAM.	N = 3.904 El 26.6 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - ≥ 5 fármacos: OR 1.39 (IC 95% 1.09 – 1.78).
<i>Marcum ZA</i> , USA, 2012, [39]	Estudio retrospectivo, 3 años de evaluación Pacientes de la organización <i>Veterans Affairs</i>	N = 678 El 12.6 % de las visitas a urgencias atribuibles a AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - 5 – 8 fármacos: OR 2.85 (IC 95 % 1.03 – 7.85). - ≥ 9 fármacos: OR 3.90 (IC 95 % 1.43– 10.61).

Tabla 13: Estudios sobre la relación de la polifarmacia y los AAM.

Autor, país, año, referencia (continuación)	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Wu C</i> , Canadá, 2012, [68]	Estudio retrospectivo, 5 años de evaluación. Pacientes que acuden al servicio de urgencias.	N = 966.232 El 0.75 % de las visitas se relacionó con un AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM graves (cursan con ingreso o muerte): - 5 – 9 fármacos: OR 1.46 (IC 95 % 1.11 – 1.90). - ≥ 10 fármacos: OR 1.88 (IC 95 % 1.44 – 2.46).
<i>Leendertse AJ</i> , Holanda, 2008, [64]	Estudio transversal, multicéntrico. Ingresos relacionados con AAM.	N = 12.793 El 5.6 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - ≥ 5 fármacos: OR 2.7 (IC 95 % 1.60 – 4.40).
<i>Zopf Y</i> , Alemania, 2008, [105]	Estudio transversal, multicéntrico. Pacientes ingresados en servicio de medicina interna.	N = 907 El 33.62 % de los pacientes sufre un AAM durante el ingreso. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - ≥ 10 fármacos: OR 1.11 (IC 95 % 1.07 – 1.15).
<i>Alexopoulou A</i> , Grecia, 2008, [106]	Estudio observacional, 6 meses de seguimiento. Ingresos relacionados con AAM.	N = 548 El 12.8 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - ≥ 5 fármacos: OR 1.06 (IC 95 % 1.019 – 1.109).
<i>Laroche M-L</i> , Francia, 2007, [107]	Estudio prospectivo, 49 meses de seguimiento. Pacientes ingresados en una UGA.	N = 2.018 El 19.0 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - 4 – 6 fármacos: OR 3.4 (IC 95 % 2.1 – 5.5). - 7 – 9 fármacos: OR 4.6 (IC 95 % 2.8 – 7.4). - ≥ 10 fármacos: OR 5.9 (IC 95 % 3.6 – 9.9).
<i>Onder G</i> , Italia, 2002, [44]	Estudio prospectivo, multicéntrico, 5 años de seguimiento. Pacientes > 65 años	N = 28.411 El 3.4 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Polifarmacia como factor de riesgo ajustado para la aparición de AAM: - Incremento de 1 fármaco: OR 1.24 (IC 95 % 1.20 – 1.27).

Tabla 13: Estudios sobre la relación de la polifarmacia y los AAM.



### 1.3.3.3. Fármacos de riesgo

Las diferentes investigaciones realizadas sobre los AAM, en las distintas poblaciones y ámbitos de estudio han tenido como uno de los principales puntos de interés determinar cuáles son los fármacos que principalmente originan estos sucesos, así como intentar estimar el riesgo asociado a su uso. De forma global, los principales grupos causantes de AAM son aquellos que se usan con mayor frecuencia, como son los del grupo cardiovascular, hematológico y antibióticos, y también aquellos que tienen una especial toxicidad, como sería el caso de los tratamientos antineoplásicos e inmunosupresores [12]. Aunque ninguno de los 4 metanálisis referenciados con anterioridad refleja estas características [5,23–25], si se disponen de algunas revisiones sistemáticas que valoran la importancia de determinados grupos terapéuticos. Así, *Salvi et al* en el año 2012, en donde se revisaron más de 80 estudios [108], determinaron que los fármacos anticoagulantes y antiagregantes estaban relacionados entre el 5.7% y el 42.3 % de los casos de los ingresos causados por AAM, y los diferentes fármacos del grupo cardiovascular (diuréticos, antihipertensivos, beta bloqueantes, digoxina, antiarrítmicos, etc.) estaban implicados entre el 9.8 % y el 48.4 % de los casos.

En la tabla 14 se presentan con mayor detalle los principales grupos farmacológicos asociados a AAM en diversos estudios, así como su incidencia respecto al total de los casos de AAM.

<b>Grupo Farmacológico (según clasificación ATC)</b>	<b>Incidencia respecto a los AAM</b>	<b>Referencias</b>
<u>A - Tracto Alimentario y Metabolismo</u>		
Hipoglucemiantes	7.3 %; 23.6 %	[60]; [109]
<u>B - Sangre y Órganos Hematopoyéticos</u>		
Antitrombóticos (anticoagulantes y antiagregantes)	27.1 %; 11.7 %; 9.9 %; 12.6 %; 46.6 %; 24.0 %; 8.6 %	[45]; [110]; [111]; [112]; [109]; [113]; [114]
<u>C - Sistema Cardiovascular</u>	29.5 %; 61 %; 19.8 %; 15.6 %	[35]; [104]; [115]; [114]
Terapia cardiológica (digitálicos)	3.3 %; 7.0 %; 7.7 %; 2.9 %	[45]; [116]; [52]; [7]
Antihipertensivos	7.7 %; 9.1 %; 17.7 %	[60]; [52]; [117]
Diuréticos	12.1 %; 6.3 %; 9.0 %; 33.2 %; 5.6 %; 27.3 %	[45]; [111]; [112]; [118]; [113]; [7]
Beta bloqueantes	5.6 %; 2.6 %; 9.4 %; 5.3 %; 6.8 %	[35]; [45]; [111]; [61]; [7]
Antagonistas Renina-Angiotensina (IECAs, ARA-II)	5.6 %; 14.7 %; 9.8 %; 16 %; 7.7 %	[111]; [46]; [61]; [63]; [7]
<u>H - Hormonas (Excluido Sexuales e Insulina)</u>	12.0 %; 12.0 %	[104]; [26]
Corticoides	2.0 %; 13.0 %; 10.1 %; 8.1 %	[45]; [119]; [114]; [120]
<u>J - AntiInfecciosos Sistémicos</u>		
Antibióticos	8.6 %; 7.8 %; 17.6 %; 15.0 %; 26 %; 23.6 %	[110]; [118]; [48]; [113]; [63]; [117]
<u>L - Antineoplásicos e Inmunomoduladores</u>	10.6 %; 7.7 %; 11.0 %; 3.0 %; 15.7 %	[118]; [60]; [113]; [119]; [121]
<u>M - Sistema Musculo-Esquelético</u>		
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	7.6 %; 11.3 %; 5.51 %; 4.5 %; 19.0 %; 23.3 %; 16.5 %	[35]; [118]; [61]; [113]; [63]; [116]; [67]
<u>N - Sistema Nervioso</u>	22.1 %; 14.0 %; 35.5 %; 21.4 %	[48]; [104]; [115]; [26]
Analgésicos	9.0 %; 10.8 %; 9.2 %; 11.2 %	[112]; [62]; [118]; [113]
Psicolépticos (antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos)	27.3 %; 6.9 %; 9.5 %; 20.5 %; 31.2 %	[35]; [111]; [113]; [65]; [43]

Tabla 14: Grupos farmacológicos implicados en los AAM

#### 1.3.3.4. Prescripción Potencialmente Inapropiada (PPI)

Se considera como prescripción apropiada aquella medicación que tiene una indicación clara y basada en la evidencia, los beneficios son superiores a los riesgos, es bien tolerada en la mayoría de los pacientes, y es coste efectiva [122]. Por lo tanto, la prescripción apropiada contempla aspectos farmacológicos como la eficacia y la seguridad, pero también los aspectos económicos.

En la población geriátrica, frágil o con patología crónica avanzada, se carece de una evidencia rigurosa de la eficacia y seguridad de los fármacos, debido a la exclusión de esta población en los ensayos clínicos [123]. Además, en esta población son frecuentes las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos [69], lo que añade una mayor variabilidad en la respuesta de los fármacos.

Todas estas diferentes circunstancias, así como el incumplimiento de los objetivos clínicos y terapéuticos de una prescripción apropiada, condicionan el uso de PPI. Generalmente se suele clasificar la PPI en tres tipos [122]:

- *Misprescribing*: cuando el uso de un fármaco supone un riesgo para la existencia de un AAM.
- *Overprescribing*: cuando se prescribe sin una indicación clara y definida.
- *Underprescribing*: cuando se omite una prescripción beneficiosa para el paciente.

Estas definiciones frecuentemente no incorporan las expectativas individuales (factor humanístico) y no contemplan las necesidades concretas o individuales de los pacientes (prescripción centrada en la persona) [124].

Tradicionalmente, las herramientas existentes para la detección de la PPI se han clasificado en dos tipos diferentes [122]:

I. *Criterios Implícitos:*

Están basados en un juicio clínico y dirigidos a un paciente en concreto, por lo tanto, suponen una mayor aproximación a los modelos de prescripción centrada en la persona.

Estos criterios evalúan la validez de la prescripción en función del juicio clínico del profesional, que surgen de aplicar la información existente en la literatura científica de una forma individualizada. Debido a que el juicio clínico puede ser diferente entre los diferentes profesionales, la fiabilidad global o interprofesional puede ser discrepante. Por otra parte, el hecho de ser unas herramientas con un abordaje individualizado hace que sean costosas de aplicar por el tiempo que requieren.

Entre los criterios implícitos destacan herramientas como el '*Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm*' [125], el '*Medication Screening Questionnaire*' [126], aunque quizás el más conocido sea el *Medication Appropriateness Index* (MAI) [127], del que existe la versión traducida y validada al español [128].

El cuestionario MAI (Tabla 15) consta de 10 preguntas, las cuales puntúan en función de la idoneidad de la medicación prescrita (a mayor puntuación, peor idoneidad), diferentes aspectos relacionados con la prescripción (indicación, eficacia, seguridad y coste). A pesar de tratarse de un método implícito ha demostrado tener una fiabilidad adecuada [129,130].

<b>Criterios MAI: <i>Medication Appropriateness Index</i></b>					
1	¿Existe la indicación para el medicamento?	(0 p) A	B	C (3 p)	Z
2	¿Es el medicamento efectivo para esta enfermedad?	(0 p) A	B	C (3 p)	Z
3	¿Es correcta la dosis utilizada?	(0 p) A	B	C (2 p)	Z
4	¿Las instrucciones de uso son adecuadas?	(0 p) A	B	C (2 p)	Z
5	¿La pauta de administración es práctica para el paciente?	(0 p) A	B	C (1 p)	Z
6	¿Existen interacciones fármaco-fármaco clínicamente significantes?	(0 p) A	B	C (2 p)	Z
7	¿Existen interacciones fármaco-enfermedad clínicamente significantes?	(0 p) A	B	C (2 p)	Z
8	¿Existe una duplicidad innecesaria con otro fármaco?	(0 p) A	B	C (1 p)	Z
9	¿Es aceptable la duración del tratamiento?	(0 p) A	B	C (1 p)	Z
10	¿Es este el medicamento más coste-efectivo comparado con otros con la misma eficacia?	(0 p) A	B	C (1 p)	Z

A: indicado/efectivo/correcto/práctico/insignificante/necesario/aceptable/menos caro  
 B: situación no comprendida entre los puntos A y B; situación parcial  
 C: no indicado/inefectivo/incorrecto/no práctico/significante/innecesario/inaceptable/más caro  
 Z: No sabe

Tabla 15: Criterios MAI '*Medication Appropriateness Index*'

La prevalencia de medicación inapropiada según los criterios MAI es variable en función del estudio seleccionado, aunque en el mejor de los casos una tercera parte de los pacientes, presenta alguna condición, de las 10 que considera los criterios MAI, como inapropiada (tabla 16). Entre los factores de riesgo que se han hallado para la presencia de PPI según criterios MAI está la pluripatología.

<b>Autor, país, año, referencia</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Fajreldines A</i> , Argentina, 2016, [131]	Estudio transversal. Ámbito de atención primaria, servicios de urgencias y pacientes ingresados.	N = 300 Prevalencia MAI: - Pacientes ambulatorios: 32 % - Pacientes urgencias: 52 % - Pacientes ingresados: 80 % Factores de riesgo para padecer PPI según MAI: - Pluripatología: OR 2.30 (IC 95 % 1.14 – 3.53).

Tabla 16: Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de PPI según criterios MAI.

<b>Autor, país, año, referencia (continuación)</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Bregnhøj L</i> , Dinamarca, 2007, [132]	Estudio transversal, multicéntrico. Ámbito atención primaria. Pacientes $\geq 65$ años y $\geq 5$ fármacos.	N = 212 Prevalencia MAI: 94.3 %
<i>Steinman MA</i> , USA, 2007, [133]	Estudio transversal. Ámbito atención primaria. Pacientes $\geq 65$ años y $\geq 5$ fármacos.	N = 196 Prevalencia MAI: 82 %
<i>Spinewine A</i> , Bélgica, 2007, [134]	Ensayo clínico en UGA. Objetivo valorar intervención farmacéutica. Variable de medida: MAI	N = 203 Prevalencia MAI: 60 %
<i>Denneboom W</i> , Holanda, 2006, [135]	Estudio transversal. Ámbito atención primaria. Pacientes $\geq 75$ años y $\geq 4$ fármacos.	N = 102 Prevalencia MAI: 98 %

Tabla 16: Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de PPI según criterios MAI.

Además, los criterios MAI han demostrado ser un potencial factor de riesgo para la aparición de AAM, así como de ingresos hospitalarios originados por estos AAM (tabla 17). Incluso se ha relacionado la calidad de vida de los pacientes, con la medicación inapropiada, mostrándose que aquellos pacientes con mayor PPI según criterios MAI presentan peor calidad de vida (tabla 17).

<b>Autor, país, año, referencia</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Gillespie U</i> , Suecia, 2013, [136]	Ensayo clínico (estudio post-hoc) sobre impacto de intervención farmacéutica. Pacientes $\geq 80$ años ingresados en unidad de medicina interna.	N = 368 La disminución de la prevalencia de población con criterios MAI se asoció a una menor tasa de reingresos por AAM: RR 1.09 (IC 95 % 1.04 – 1.14).
<i>Somers A</i> , Bélgica, 2012, [137]	Estudio transversal. Pacientes ingresados en UGA.	N = 50 Correlación entre la puntuación MAI (valores elevados) y el número de ingresos por AAM ( $p = 0.03$ ).
<i>Olsson IN</i> , Suecia, 2011, [138]	Estudio prospectivo, 1 año de seguimiento. Pacientes ingresados y dados de alta, $\geq 75$ años, $\geq 5$ fármacos.	N = 150 Correlación entre la puntuación MAI (valores elevados) y calidad de vida (valores bajos) según escalas EQ-5D y EQ-VAS.

Tabla 17: Estudios sobre la relación de los criterios MAI con los AAM.

Autor, país, año, referencia (continuación)	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Hanlon JT</i> , USA, 2011, [139]	Estudio retrospectivo. Valoración de AAM y relación con MAI. Pacientes de la organización <i>Veterans Affairs</i> de más de 65 años.	N = 359 El 31.8 % padeció algún tipo de AAM. La presencia de criterio MAI (interacción fármaco-enfermedad) se halló como factor de riesgo: OR 1.93 (IC 95 % 1.01 – 3.72).
<i>Lund BC</i> , USA, 2010, [140]	Estudio retrospectivo (post-hoc de ensayo clínico de intervención farmacéutica). Pacientes del ámbito de la atención primaria con más de 65 años y $\geq 5$ fármacos.	N = 236 El 14.4 % padeció algún episodio de AAM. El 98.7 % de los pacientes presenta algún criterio MAI. Criterios MAI como factor de riesgo para la aparición de AAM: OR 1.13 (IC 95 % 1.02 – 1.26).

Tabla 17: Estudios sobre la relación de los criterios MAI con los AAM.

## II. *Criterios Explícitos:*

Están basados en recomendaciones estándares predeterminadas y no dirigidas de una forma centrada o específica al paciente. Se basan en listas cerradas o prefijadas que se obtienen a partir de la metodología *Delphi* (consensos de expertos). Por lo tanto, se tratan de herramientas generalistas que pueden no adaptarse a las necesidades concretas de los pacientes en algunas ocasiones, pero que son más rápidas de aplicar y que requieren un menor entrenamiento en su uso.

Existen varios criterios explícitos publicados (tabla 18) aunque los más utilizados y con mayor difusión son los Criterios de Beers y los Criterios STOPP/START, estos últimos en el ámbito europeo.

Los criterios STOPP-START fueron inicialmente ideados con el objetivo de adaptar y modernizar los criterios de Beers para el ámbito europeo. Los criterios de Beers son originarios de USA, y aproximadamente el 50 % de los fármacos que consideran como inapropiados no se encuentran comercializados en Europa.

Los criterios STOPP-START están diferenciados en dos listas diferentes, los criterios STOPP (*Screening tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions*) con el objetivo de retirar la medicación inapropiada, y los criterios START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right, Appropriate, indicated Treatment*) con el objetivo de iniciar los tratamientos necesarios y que no están siendo utilizados. Los criterios STOPP-START se organizan por sistemas fisiológicos o secciones: cardiovascular, uso de antiagregantes y anticoagulantes, sistema nervioso, sistema renal, sistema gastro-intestinal, sistema respiratorio, sistema músculo-esquelético, sistema urogenital, sistema endocrino, uso de fármacos en caídas, fármacos analgésicos, fármacos anticolinérgicos. Existen dos versiones publicadas: la primera del año 2008 con 65 criterios STOPP y 22 criterios START, y la segunda versión del año 2015, con 81 criterios STOPP y 34 criterios START. En esta última versión, los autores añaden a los criterios STOPP dos indicadores con respecto a la indicación de los fármacos (uso de fármacos sin evidencia clínica suficiente para su indicación y uso de fármacos sin la recomendación de duración definida), y también la advertencia de no utilizar los criterios START en los pacientes en final de vida.



<b>Criterios Explícitos</b>		
<b>Criterios [referencia]</b>	<b>Año de publicación y versiones</b>	<b>País de origen</b>
Beers [141–145]	1991 (versión 1) 1997 (versión 2) 2003 (versión 3) 2012 (versión 4) 2015 (versión 5)	USA
McLoad [146]	1997	Canadá
ACOVE [147–149]	2001 (versión 1) 2003 (versión 2) 2007 (versión 3)	USA
Robertson [150]	2002	Canadá
IPET [151]	2000	Canadá
Rauncort [152]	2004	Canadá
HEDIS [153]	2006	USA
Laroche [107]	2007	Francia
Winit-Watjana [154]	2008	Tailandia
Basger [155]	2008	Australia
Bell [156]	2008	Finlandia
STOPP & START [157,158]	2008 (versión 1) 2015 (versión 2)	Irlanda Consenso Europeo
NORGEPI [159]	2009	Suecia
Priscus [160]	2010	Alemania
Kim [161]	2010	Corea del Sud
Chang [162]	2012	Taiwán
Dreischulte [163]	2012	Escocia
CRIME [164]	2013	Italia
FORTA [165,166]	2014 (versión 1) 2016 (versión 2)	Alemania
OMEDIT [167]	2014	Francia
RASP [168]	2014	Bélgica
PROMT [169]	2014	Irlanda
Caughey [170]	2014	Australia
EU(7)-PIM [171]	2015	Alemania
Fried [172]	2016	USA

Tabla 18: Listado de los diferentes criterios explícitos publicados.

La prevalencia de PPI en la población de más de 65 años según los criterios STOPP-START varía en función del ámbito de estudio y la metodología en su uso. En el ámbito de la atención primaria se sitúa en torno al 21.4 – 36 % [173–176], del 23.7 % – 89.1 % en residencias de ancianos y centros sociosanitarios [177–180], del 53.4 % en la atención intermedia [181] y del 20.6 – 84.1 % en pacientes hospitalizados [182–185].

En pacientes de edad muy avanzada (más de 80 años) también se ha descrito una elevada prevalencia 31.7 – 59.3 % [186]. Un estudio retrospectivo con pacientes de residencias de ancianos catalogados como paliativos (esperanza de vida estimada menor a un año) determinó un 39 % de PPI según la versión 1 de los criterios STOPP [187].

Entre los factores que se asocian a la presencia PPI se encuentran la edad avanzada [176,184,188], el sexo femenino [176,188], la polifarmacia [184,189–191], la comorbilidad [191,192], la disminución funcional [193–195], algunos síndromes geriátricos como las caídas [196–199], síndrome ansioso-depresivo [174], el deterioro cognitivo o enfermedad psiquiátrica [199,200].

Algunos estudios han demostrado la relación entre la PPI según los criterios STOPP-START y los AAM, así como los ingresos hospitalarios derivados de estos AAM (tabla 19). Además la aplicación de estos criterios en algunos ensayos clínicos ha permitido relacionarlos con una disminución de los episodios de AAM intrahospitalarios, la disminución del coste de la estancia o con el incremento de la calidad de vida de los pacientes (tabla 19).

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Brown JD</i> , USA, 2016, [201]	Estudio retrospectivo, 3 años de valoración. Pacientes del ámbito de la atención primaria.	N = 175.696 El 26.3 % de la población presenta PPI según criterios STOPP-START. Criterios STOPP-START como factor de riesgo: - Presencia de AAM: HR 2.43 (IC 95 % 2.24 – 2.63). - Visita a servicio de urgencias: HR 2.38 (IC 95 % 2.32 – 2.43). - Ingreso hospitalario: HR 2.46 (IC 95 % 2.40 – 2.52).
<i>Van der Stelt CAK</i> , Holanda, 2016, [202]	Estudio retrospectivo (estudio post-hoc), 1 año de valoración. Pacientes del ámbito de la atención primaria y ≥ 65 años.	N = 338 Prevalencia PPI según criterios STOPP 34.1 % y según criterios START 57.7 %. Criterios STOPP como factor de riesgo para la aparición de AAM que condicionan el ingreso hospitalario: - ≥ 1 criterios STOPP: OR 2.30 (IC 95 % 1.30 – 4.07). - ≥ 2 criterios STOPP: OR 3.08 (IC 95 % 1.01 – 9.31).

Tabla 19: Estudios sobre la relación de los criterios STOPP-START con los AAM.

Autor, país, año, referencia (continuación)	Características principales del estudio	Resultados destacables
Wallace E, Irlanda, 2016, [203]	Estudio prospectivo, 2 años de seguimiento. Pacientes del ámbito de la atención primaria y $\geq 70$ años.	N = 904 El 40.0 % de la población presenta PPI según criterios STOPP-START. Criterios STOPP-START como factor de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de AAM: OR 1.29 (IC 95 % 1.03 – 1.60).</li> <li>- Correlación con calidad de vida (EQ-5D): coeficiente -0.11 (<math>p &lt; 0.001</math>).</li> <li>- Visita a servicio de urgencias: OR 1.85 (IC 95 % 1.06 – 3.24).</li> </ul>
O'Connor MN, Irlanda, 2016, [204]	Ensayo clínico: aplicación criterios STOPP-START y relación con AAM, coste y días de estancia hospitalaria. 1 año de seguimiento. Pacientes ingresados $\geq 65$ años.	N = 732 El 21.0 % de los pacientes tuvo algún AAM. Los pacientes a los que se le aplicaron los criterios STOPP-START tuvieron menos AAM (RAR 9.3 %, NNT = 11) y menos coste asociado.
Hedna K, Suecia, 2015, [10]	Estudio retrospectivo. Uso de base de datos "Swedish Total Population Register". Ámbito de la atención primaria. Pacientes $\geq 65$ años.	N = 813 El 46.0 % de la población presenta PPI según criterios STOPP-START. El 19.5 % de los pacientes tuvo algún AAM. El 29.8 % de los AAM tuvo relación con algún criterio STOPP-START. Criterios STOPP-START como factor de riesgo para padecer un AAM: OR 2.47 (IC 95 % 1.65 – 3.69).
Hamilton H, Irlanda, 2011, [205]	Estudio prospectivo, 4 meses de seguimiento. Pacientes $\geq 65$ años ingresados en un hospital.	N = 600 El 26.3 % de los pacientes tuvo algún AAM. El 51.7 % de los AAM tuvo relación con algún criterio STOPP-START. Criterios STOPP-START como factor de riesgo para padecer un AAM: OR 1.84 (IC 95 % 1.50 – 2.26).
Gallagher P, Irlanda, 2008, [190]	Estudio prospectivo, 4 meses de seguimiento. Pacientes $\geq 65$ años ingresados en un hospital.	N = 715 El 12.5 % de los pacientes ingresó a causa de un AAM. El 91 % de estos pacientes presentaba algún criterio de PPI según STOPP-START. Criterios STOPP-START como factor de riesgo para padecer un ingreso a causa de un AAM en la población de sexo femenino: OR 1.87 (IC 95 % 1.14 – 3.07).

NNT: *Number Need to Treat* (número necesario a tratar); RAR: Reducción Absoluta del Riesgo.

Tabla 19: Estudios sobre la relación de los criterios STOPP-START con los AAM.

### 1.3.3.5. Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos son fármacos que bloquean el efecto del neurotransmisor acetilcolina tanto a nivel de sistema nervioso central como en sistema nervioso periférico. Los fármacos con actividad anticolinérgica se prescriben para diferentes indicaciones como la incontinencia urinaria, espasmos y cólicos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergias o enfermedad de Párkinson.

La potencia anticolinérgica es una medida de la actividad del fármaco, expresada como la cantidad de fármaco necesaria para alcanzar un efecto deseado. La carga anticolinérgica (*Anticholinergic burden*) hace referencia al efecto acumulativo que tiene una persona que toma uno o más fármacos con actividad anticolinérgica [206].

Actualmente no existe una estandarización en la medida de la carga anticolinérgica y existen diversas formas de medir esta actividad. En general estas herramientas pueden clasificarse en 4 tipos: i) las que miden *in vivo* la actividad anticolinérgica en el suero; ii) las que miden *in vitro* la actividad anticolinérgica; iii) consensos de expertos que asignan a cada fármaco un valor anticolinérgico determinado y; iv) los métodos que contemplan un valor ponderado de dosis (*Drug Burden Index – DBI*) [206,207].

Generalmente, las herramientas que miden la carga anticolinérgica a partir de modelos *in vivo* o *in vitro* suelen utilizar un patrón de referencia (atropina). A pesar de ser considerados como un *gold standard* en la cuantificación, tienen limitaciones de coste y aplicabilidad, como son la correlación real entre actividad anticolinérgica en suero y los efectos en salud de los pacientes.

Con el fin de evitar estas técnicas han surgido algunos consensos de expertos que otorgan a cada fármaco un valor determinado, generalmente comprendido entre 0, cuando el valor anticolinérgico es nulo y 3 o 4, cuando el valor anticolinérgico es máximo. Según este procedimiento se han podido identificar varias escalas de medida (tabla 20), algunas de las cuales son la base para que algunos criterios explícitos (Criterios de *Beers*) incluyan apartados sobre el uso inapropiado de la medicación anticolinérgica [145]. Una de las limitaciones de estas escalas es que generalmente también han demostrado poca correlación con resultados en salud [206]. La mayoría de las escalas no consideran los efectos de los fármacos en los diferentes subtipos de receptores anticolinérgicos, el efecto sinérgico o antagonista entre fármacos, o el desarrollo de tolerancia con el tiempo. Además, el efecto anticolinérgico es dosis dependiente

y no todas las escalas contemplan este hecho. Otro factor a considerar es que algunas de estas escalas otorgan puntuaciones diferentes para los mismos fármacos [208].

Nombre	Lugar, año y referencia	Rango de valoración de la escala (mínimo – máximo)	Número de fármacos anticolinérgicos
<i>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</i>	USA, 2006, [209]	4 puntos: 0 – 3	117
<i>Anticholinergic Burden Classification (ABC)</i>	Francia, 2006, [210]	4 puntos: 0 – 3	27
<i>Anticholinergic Activity Scale (AAS)</i>	USA, 2008, [207]	5 puntos: 0 – 4	107
<i>Clinician-rated Anticholinergic Score (CRAS)</i>	USA, 2008, [211]	4 puntos: 0 – 3	60
<i>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</i>	USA, 2008, [212]	4 puntos: 0 – 3	49
<i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACBS)</i>	USA, 2008, [213]	4 puntos: 0 – 3	88
<i>Anticholinergic Activity Scale (AAS)</i>	Noruega, 2010, [214]	5 puntos: 0 – 4	99
<i>Anticholinergic Loading Scale (ALS)</i>	Australia, 2011, [215]	4 puntos: 0 – 3	49

Tabla 20: Escalas de valoración anticolinérgica.

El último de los modelos para medir la carga anticolinérgica es el *Drug Burden Index (DBI)*, en el que se contempla el efecto acumulativo de los diferentes fármacos usados, así como el efecto de dosis de cada uno de ellos [216]. Así, el DBI de un fármaco corresponde a la fórmula:  $\sum DBI = \frac{D}{D + \delta}$ , donde  $D$  es la dosis usada por el paciente y  $\delta$  es la dosis mínima recomendada para la indicación. Así, para cada fármaco contemplado resulta un valor comprendido entre 0 y 1, y el DBI total del paciente corresponde a la suma de todos los fármacos. A pesar de que una de las ventajas de este modelo es que se ha correlacionado con efectos en salud, tiene algunas limitaciones como el hecho de que tan solo contempla fármacos en que su ficha técnica se contemple el efecto anticolinérgico, por lo que algunos fármacos pueden no valorarse. Otra limitación es que se asume que el efecto de cada fármaco en la carga anticolinérgica total es lineal y aditivo.

Se dispone de diversos estudios epidemiológicos en cuanto a la prevalencia del uso de fármacos anticolinérgicos (tabla 21). En general estos estudios se basan en pacientes de atención primaria o mediante el uso de bases de datos, en ocasiones restringido a pacientes con el diagnóstico de base de demencia o deterioro cognitivo, mostrando en estos casos, un mayor uso de fármacos

anticolinérgicos. Además también se han podido determinar algunos de los factores de riesgo que determinan su prescripción.

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Magin PJ</i> , Australia, 2016, [217]	Estudio transversal, 4 años de valoración. Pacientes de atención primaria. Carga anticolinérgica según escala ADS.	N = 879 El 10.3 % de la población usaba fármacos anticolinérgicos. Los fármacos de nivel 3 fueron el 26.5 %.
<i>Machado-Alba JE</i> , Colombia, 2016, [218]	Estudio transversal, 1 año de valoración. Pacientes de atención primaria con $\geq 65$ años. Carga anticolinérgica según escala ARS.	N = 27.654 El 9.1 % de la población usaba fármacos anticolinérgicos. Factores de riesgo asociados a la prescripción de fármacos anticolinérgicos: - Visita médica a servicios de cirugía: OR 1.61 (IC 95 % 1.33 – 1.93).
<i>Cross AJ</i> , Australia, 2016, [219]	Estudio transversal (post-hoc), 3 años de valoración. Pacientes de atención primaria con deterioro cognitivo. Carga anticolinérgica según escala ACBS.	N = 964 El 44.7 % de la población usaba fármacos anticolinérgicos. Los fármacos de nivel 3 fueron el 11.7 %.
<i>Kachru N</i> , USA, 2015, [220]	Estudio transversal. Uso de base de datos " <i>Medical Expenditure Panel Survey</i> ". Medicación anticolinérgica según criterios de Beers.	N = 78.6 millones de pacientes. El 9.56 % de la población usaba fármacos anticolinérgicos.
<i>Sura SD</i> , USA, 2015, [221]	Estudio transversal. Uso de base de datos " <i>Medical Expenditure Panel Survey</i> ". Restringido a pacientes con diagnóstico de demencia. Medicación anticolinérgica según escala ADS.	N = 1.56 millones de pacientes. El 23.3 % de la población usaba fármacos anticolinérgicos. Los fármacos de nivel 3 fueron el 18.4 %.
<i>Palmer JB</i> , USA, 2015, [222]	Estudio retrospectivo, 2 años de valoración. Registro de pacientes del <i>Medicare</i> , con diagnóstico de demencia e ingresados en residencias de ancianos. Medicación anticolinérgica según escala ACBS.	N = 395.131 El 77 % de la población usaba fármacos anticolinérgicos.

Tabla 21: Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de carga anticolinérgica.

Autor, país, año, referencia (continuación)	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Beuscart J</i> , Francia, 2014, [223]	Estudio transversal, 4 meses de valoración. Medicación anticolinérgica según escala ADS. Uso de base de datos de dispensación de fármacos del registro regional.	N = 207.979 El 10 % de la población usaba fármacos anticolinérgicos, siendo del 24 % en las residencias de ancianos.
<i>Sumukadas D</i> , Inglaterra, 2014, [224]	Estudio transversal y seguimiento a los 15 años. Ámbito de la atención primaria. Pacientes ≥ 65 años.	N = 73.464 El uso de medicación anticolinérgica se incrementó del 20.7 % al 23.7 %. El uso de fármacos anticolinérgicos nivel 3 se incrementó del 7.3 % al 9.9 %.
<i>Bhattacharya R</i> , USA, 2011, [225]	Estudio transversal. Uso de base de datos "National Ambulatory Medical Care Survey" y "National Hospital Ambulatory Medical Care Survey". Restringido a pacientes con diagnóstico de demencia. Medicación anticolinérgica según escala ADS.	N = 6.8 millones de pacientes. El 43 % de la población usaba fármacos anticolinérgicos. Los fármacos de nivel 3 fueron el 10.07 %. Factores de riesgo para la (no) prescripción de fármacos anticolinérgicos: - Edad: OR 0.25 (IC 95 % 0.07 – 0.87). - Uso de IACEs: OR 0.25 (IC 95 % 0.07 – 0.86). - Comorbilidad: OR 0.12 (IC 95 % 0.02 – 0.73).

IACEs: Inhibidores de la AcetilColinesterasa.

Tabla 21: Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de carga anticolinérgica.

El uso de los fármacos anticolinérgicos se asocia a diversos eventos adversos derivados del propio mecanismo de acción, que pueden ser tanto a nivel periférico como a nivel central, siendo estos últimos los que suelen tener mayor impacto en la población geriátrica [206].

Entre los efectos adversos periféricos se pueden mencionar la disminución de secreciones, que a nivel bucal cursa con xerostomía, lo que puede conducir a alteraciones en la deglución y la ingesta, y también en la higiene bucal. Otros efectos son los gastrointestinales como el estreñimiento, los oculares como disminución de la secreción lacrimal, la dilatación pupilar y alteración de la acomodación, lo que conlleva una visión borrosa. Por último, a nivel urinario pueden producir retención urinaria y a nivel cardiológico taquicardia.

Entre los efectos adversos centrales, una elevada carga anticolinérgica puede representar un factor de riesgo añadido para el desarrollo de caídas y fracturas [226–232], así como precipitar el deterioro funcional de los pacientes [233–235]. No obstante, otras investigaciones no han

sido capaces de establecer esta relación de riesgo entre los fármacos anticolinérgicos y las caídas y/o fracturas [236–238]. Por otra parte, el uso de fármacos anticolinérgicos se asocia al desarrollo de *delirium* y alteraciones de memoria, lo que puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo [232,239–249].

Por último, el uso de fármacos anticolinérgicos también tiene como consecuencia un incremento de los ingresos hospitalarios [243,250–252], así como un incremento de la estancia hospitalaria, fragilidad, institucionalización e incluso mortalidad [226,233,246,253–258]. Sin embargo, y de forma similar a lo ocurrido con la relación entre carga anticolinérgica y caídas, la relación entre carga anticolinérgica y mortalidad o días de estancia hospitalaria, tampoco se ha podido demostrar en algunas investigaciones [230,233,238,259–261].



### 1.3.3.6. Complejidad terapéutica

No existe una definición unánime sobre el término “complejidad terapéutica”, aunque se suele aceptar como válida la dificultad derivada del tratamiento y que afecta a la administración de la medicación por parte del paciente [262,263]. La complejidad terapéutica considera diferentes aspectos como el número de fármacos (clásicamente se ha utilizado este valor como medida indirecta de complejidad terapéutica), la frecuencia de administración, el número de tomas o las normas prácticas de administración.

Así, existen varios instrumentos que miden la complejidad terapéutica. Algunos de ellos están orientados a patologías concretas, como es el caso del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) y las herramientas ARC (*antiretroviral regimen complexity*) [264] o AMCI (*antiretroviral medication complexity index*) [265] o, el caso de la epilepsia y el test EMTCI (*epilepsy medication treatment complexity index*) [266]. En el caso de los pacientes geriátricos o con multimorbilidad, disponemos del MCI (*medication complexity index*) [263] y el MRCI (*medication regimen complexity index*) [262], siendo este último el que goza de mayor difusión, ya que su uso se ha extendido a patologías crónicas como EPOC [262], diabetes [267], depresión [268], insuficiencia cardíaca [269], hipertensión [270], o pacientes trasplantados [271].

El MRCI está basado en el MCI y se compone de 3 secciones. La primera sección cuantifica las diferentes formas farmacéuticas, otorgando mayor puntuación (equivalente a mayor complejidad) a aquellos medicamentos con mayor dificultad de administración, como pueden ser los inhaladores y nebulizadores, las gotas oculares o las preparaciones inyectables. La segunda sección cuantifica la posología del tratamiento, y de forma similar a la anterior, otorga mayor puntuación a las posologías con mayor frecuencia de administración. La última de las secciones cuantifica las especificaciones adicionales en la administración de los fármacos como, por ejemplo, la manipulación de las formas farmacéuticas, pautas variables, uso estricto en la toma horaria o con alimentos, entre otros. Para obtener la puntuación total del paciente que se corresponde con la complejidad terapéutica, se aplica el instrumento en cada fármaco utilizado y se suma la puntuación de todos ellos. Esta herramienta fue inicialmente validada en pacientes EPOC, presentando una correcta fiabilidad inter e intra individual entre los usuarios [262]. Además, el MRCI ha sido traducido y validado a otros idiomas, como el español [272].

Se han identificado algunos factores de riesgo que condicionan tener una complejidad terapéutica elevada según el MRCI como son la edad, la comorbilidad o la ausencia de deterioro

cognitivo o funcional (tabla 22). Además, la presencia de una elevada complejidad terapéutica se ha asociado a diversas consecuencias clínicas negativas, como son los AAM, los ingresos hospitalarios, o incluso, la mortalidad (tabla 22).

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Wimmer BC</i> , Suecia, 2016, [273]	Estudio cohortes (post-hoc), seguimiento 3 años.	N = 3.378 Complejidad terapéutica como factor de riesgo de ingresos hospitalarios: - MRCI > 22: HR 1.22 (IC 95 % 1.14 – 1.34). Complejidad terapéutica como factor de riesgo de mortalidad: - MRCI > 22 y sexo masculino: HR 1.38 (IC 95 % 1.11 – 1.72). - MRCI > 22 y > 80 años: HR 1.27 (IC 95 % 1.03 – 1.57). - MRCI > 22 y no deterioro cognitivo (MMSE > 26 puntos): HR 1.18 (IC 95 % 1.02 – 1.28).
<i>Lalic S</i> , Australia, 2016, [274]	Estudio observacional, multicéntrico, 12 meses. Pacientes de residencias de ancianos.	N = 383 Complejidad terapéutica como factor de riesgo para el ingreso hospitalario: - Incremento MRCI de 10 puntos: HR 1.17 (IC 95% 1.06 – 1.29).
<i>Wimmer BC</i> , Suecia, 2015, [275]	Estudio cohortes (post-hoc), seguimiento 3 años.	N = 3.378 Factores de riesgo para presentar complejidad terapéutica elevada (MRCI > 20 puntos): - Edad: OR 1.04 (IC 95% 1.02 – 1.05). - Índice Charlson: OR 2.17 (IC 95 % 1.89 – 2.49). - No deterioro cognitivo (según MMSE): OR 1.06 (IC 95 % 1.01 – 1.11).
<i>Herson M</i> , Australia, 2015, [276]	Estudio transversal Pacientes de residencias de ancianos.	N = 383, edad media 87.5 años MRCI medio: 43.5 puntos Factores de riesgo para presentar complejidad terapéutica elevada (MRCI > 55 puntos): - EPOC: OR 5.10 (IC 95 % 2.21 – 11.8). - Diabetes: OR 3.22 (IC 95 % 1.51 – 6.86). - ICC: OR 3.13 (IC 95 % 1.10 – 8.85). Factores protectores para presentar complejidad terapéutica baja (MRCI < 32.5) - Dependencia funcional: 0.72 (IC 95 % 0.62 – 0.84). - Demencia: OR 0.34 (IC 95 % 0.17 – 0.67).

Tabla 22: Estudios sobre los factores de riesgo de la complejidad terapéutica y sus consecuencias clínicas.

Autor, país, año, referencia (continuación)	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Caecilia B</i> , Australia, 2014, [277]	Estudio observacional, 11 meses. Pacientes ingresados en UGA de hospital.	N = 163, edad media 85.2 años Complejidad terapéutica como factor de riesgo para destino al alta hospitalaria no relacionado con el domicilio habitual: - MRCI > 35: OR 2.56 (IC 95 % 1.36 – 5.0).
<i>Schoonover H</i> , USA, 2014, [278]	Estudio retrospectivo (post-hoc). Pacientes ingresados en hospital que son dados de alta.	N = 231 Complejidad terapéutica como factor de riesgo para el ingreso por AAM: - MRCI > 21 puntos: OR 4.03 (IC 95 % 1.84 – 8.82). Complejidad terapéutica como factor de riesgo para el reingreso hospitalario: - MRCI > 21 puntos: OR 5.45 (IC 95 % 1.22 – 24.36).
<i>Willson MN</i> , USA, 2014, [279]	Estudio retrospectivo, 30 días de evaluación. Reingresos relacionados con AAM.	N = 320 Complejidad terapéutica como factor de riesgo para el reingreso hospitalario por AAM: - MRCI > 8 puntos: OR 2.57 (IC 95 % 1.40 – 4.70).

Tabla 22: Estudios sobre los factores de riesgo de la complejidad terapéutica y sus consecuencias clínicas.

## **1.4. Identificación, causalidad, gravedad y evitabilidad de los AAM**

### **1.4.1. Identificación de AAM**

#### **1.4.1.1. Métodos descriptivos y notificación espontánea**

El sistema de notificación espontánea de AAM es un método de farmacovigilancia en el que los profesionales sanitarios (y también otros agentes implicados en los diferentes procesos en los que se utilizan los fármacos, como son los laboratorios farmacéuticos) notifican de forma voluntaria la existencia de estos eventos. Esta notificación, pese a ser voluntaria, tiene carácter obligatorio en la legislación española (RD 577/2013 sobre farmacovigilancia de medicamentos de uso humano) y se organiza mediante el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H). El SEFV-H está integrado por los centros autonómicos, los cuales son los encargados de recibir las diferentes notificaciones. Los datos registrados se envían a las bases de datos de Europa (EudraVigilance<sup>®</sup>) y de la OMS (Vigibase<sup>®</sup>).

Las notificaciones se realizan mediante formularios estandarizados (conocidos habitualmente como 'Tarjetas Amarillas') y se envían a los centros por vía postal o internet. Este sistema tiene por objetivos facilitar a los profesionales la notificación; registro, análisis y validación de las notificaciones recibidas; y la emisión de señales de alerta sobre posibles riesgos no conocidos anteriormente o cambios en la gravedad y frecuencia de los riesgos ya conocidos.

Este sistema presenta como ventajas el hecho de ser un método sencillo y de carácter universal, que engloba toda la población, es rápido y abarca a todos los fármacos desde su comercialización, no interfiere en los hábitos de prescripción y permite detectar reacciones poco frecuentes. En cambio, el sistema de notificación voluntaria presenta algunos inconvenientes como son la infranotificación, la baja sensibilidad, la no cuantificación de incidencias y por tanto la imposibilidad de valorar los riesgos absolutos. Además, la detección de reacciones de aparición retardada puede estar dificultada, y puede existir un sesgo en la selección en la notificación, en especial con los fármacos de nueva comercialización (los 5 primeros años desde la autorización).

#### 1.4.1.2. Métodos informatizados a partir de bases de datos

La sistematización de la información sanitaria ha tenido tradicionalmente un uso principal en la gestión sanitaria. Sin embargo, la información incorporada en estas bases de datos puede tener una aplicación desde el punto de vista de la farmacovigilancia. Así, el registro de las dispensaciones de medicamentos realizadas de forma ambulatoria, la codificación de los diferentes diagnósticos que tienen los pacientes y el número de visitas médicas, a urgencias o ingresos hospitalarios, se pueden explotar con este fin [280].

Algunos ejemplos de bases de datos internacionales a partir de las cuales se han realizado investigaciones de farmacovigilancia y farmacoepidemiología son la *General Practice Research Database* en el Reino Unido, *Medicare & Medicaid*, NEISS (*National Electronic Injury Surveillance System*) o el MEPS (*Medical Expenditure Panel Survey*) en los Estados Unidos.

En España existe la base de datos del 'Conjunto Mínimo Básico de Datos' (CMBD) que es un conjunto de variables obtenidas en el momento del alta de los pacientes, y que tiene diferentes datos tanto administrativos como demográficos y clínicos. Estas variables clínicas son codificadas según la 'Clasificación Internacional de Enfermedades' en su versión CIE-9 e incluye aspectos como el diagnóstico principal, otros diagnósticos secundarios o procedimientos quirúrgicos o diagnósticos. Su uso es obligatorio en los hospitales del Sistema Nacional de Salud. Entre estas variables clínicas, algunas presentan una potencial aplicación en la farmacoepidemiología y la farmacovigilancia de los AAM. Así, entre los diagnósticos principales o secundarios se incluye la posibilidad de poder notificar las reacciones adversas a medicamentos y eventos adversos a dosis terapéuticas, los ingresos hospitalarios por sobredosis y las intoxicaciones. A nivel de atención primaria existe la Base de Datos para la Investigación Farmacopidemiológica en Atención Primaria (BIFAP).

Estos métodos presentan ventajas como el hecho de requerir poco consumo de recursos materiales y humanos, y especialmente en tiempo, ya que se tratan gran cantidad de datos al mismo tiempo. Además, potencialmente se pueden estimar los costes económicos derivados de la atención. También se evitan los sesgos en recogida de datos en los estudios retrospectivos, ya que la información no se manipula de forma directa. No obstante, también presenta limitaciones como el hecho de depender que la fuente primaria de la información sea de calidad o, que frecuentemente exista una infranotificación debido a que no siempre se codifican los posibles eventos adversos existentes.

#### 1.4.1.3. Métodos de monitorización intensiva y sistema de alertas '*trigger tool*'

La monitorización intensiva de los AAM tiene como objetivo solventar los problemas derivados de los métodos 'pasivos' como son la notificación voluntaria y la explotación de las bases de datos. Estos métodos 'pasivos' y a pesar de las ventajas que presentan, tienen el inconveniente, como se ha comentado previamente, de la infranotificación y el no poder cuantificar los riesgos absolutos. La monitorización intensiva consiste en la búsqueda activa y sistemática de todos los AAM posibles que puedan sufrir los pacientes, pudiendo ser retrospectivos o prospectivos (estos últimos aportan mayor validez), de cohortes o de casos-contróles, y generalmente cuentan con un equipo multidisciplinar compuesto por farmacéuticos y médicos de diversas especialidades que revisan y validan los AAM hallados.

Son métodos más costosos desde el punto de vista de recursos humanos y de tiempo, ya que necesitan de una infraestructura estable tanto en la detección como en la revisión de los AAM. No obstante, permiten la determinación de AAM leves o moderados que no despiertan el interés de las notificaciones voluntarias y espontáneas, por lo tanto, estimando tasas de AAM que pueden ser más reales.

Sin embargo, estos métodos tienen el problema que los AAM de baja incidencia o aquellos más paradoxales pueden no detectarse en los periodos de estudio por pasar inadvertidos. Además, hay que considerar que el uso de diferentes listas de señales de alerta, puede hacer que los estudios sean poco comparables, a parte de requerir un investigador experimentado con la herramienta. Por otra parte, la naturaleza observacional de estos métodos supone una limitación inherente al mismo.

Entre los sistemas de ayuda para la detección de AAM en la metodología intensiva, podemos citar el uso de los *trigger tool* o señales de alerta. La presencia de un *trigger* identifica la aparición, o el uso de determinados medicamentos, parámetros de laboratorio o diagnósticos/síntomas que pueden ser indicativos de la existencia de un AAM, de forma similar a lo que sería un sistema de identificación centinela. Se basa en el principio de que la aparición de cualquier síntoma, alteración o enfermedad nueva o reagudizada, puede deberse al uso o no uso, agudo o crónico, de un fármaco [281]. En caso de existir un *trigger*, este funciona como un sistema de cribado primario, y posteriormente debe determinarse si realmente existe o no el AAM, es decir, constatar su causalidad. Además, una posible ventaja que presenta este sistema, es la posibilidad de la automatización en el proceso de identificación, a partir de los sistemas

informáticos de ayuda a la prescripción (*clinical decision support systems*) [282], aunque posteriormente requiera igualmente de un proceso de validación de la causalidad.

Aunque el origen de los sistemas de alerta en la identificación de AAM se remonta a mediados de la década de los años 70 [283], fue en el año 2003, cuando la organización norteamericana ‘*Institute for Healthcare improvement*’ editó una de las primeras versiones oficiales y estandarizada de *triggers*, que de una forma global determinaba acontecimientos adversos relacionados con la asistencia sanitaria hospitalaria [284]. Se definieron 6 módulos, dedicados a los fármacos, cirugía, cuidados intensivos, urgencias, neonatología y cuidados generales. La sección dedicada a la parte de fármacos incluía inicialmente 13 señales de alerta que combinaban determinaciones analíticas sugestivas de AAM, uso de fármacos antidotos sugestivos de intoxicaciones y, algunos signos y síntomas relacionados con los AAM. Su uso se ha extendido a otros ámbitos, como el caso de las residencias de ancianos. Así, *Handler SM et al* en el año 2008 realizaron una lista de consenso mediante un panel de expertos multidisciplinar, que incluía 15 señales de alerta de valores de laboratorio (no de fármacos), 12 sobre valores tóxicos de fármacos, 10 señales sobre el uso de fármacos antidotos y 3 sobre procedimientos o signos o síntomas en pacientes [285,286].

Diversos estudios han valorado específicamente la validez del sistema de los *trigger tool* determinando su valor predictivo positivo (VPP) así como su sensibilidad y especificidad. En general la sensibilidad suele ser baja, mientras que la especificidad de las diferentes herramientas usadas suele ser muy elevada (tabla 23).

Autor, país, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Karpov A</i> , Canadá, 2016, [287]	Estudio de validación de herramienta <i>trigger tool</i> . Retrospectivo (12 meses de valoración), comparación de AAM determinado por farmacéutico vs <i>trigger tool</i> . Ámbito urgencias hospitalarias. Herramienta <i>trigger tool</i> con 63 señales.	N = 1.151 Sensibilidad <i>trigger tool</i> 2.6 % (IC 95 % 0.7 – 6.6 %). Especificidad <i>trigger tool</i> 99.3 % (IC 95 % 98.6 – 99.7 %)

Tabla 23: Estudios sobre la validación de las herramientas *trigger tool*.

Autor, país, año, referencia (continuación)	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Carnevali L</i> , Bélgica, 2013, [288]	Estudio prospectivo, 12 meses de seguimiento. Pacientes ingresados en hospital. Herramienta <i>trigger tool</i> según IHI [284]	N = 240 Incidencia de AAM 26 % Herramienta <i>trigger tool</i> : VPP 67 %
<i>Marcum ZA</i> , USA, 2013, [289]	Estudio retrospectivo, 1 mes de valoración. Residencias de ancianos. Herramienta <i>trigger tool</i> con 40 señales.	N = 321 Herramienta <i>trigger tool</i> : VPP 67 %
<i>Klopotowska JE</i> , Holanda, 2013, [290]	Estudio propectivo, 6 meses de seguimiento. Pacientes ≥ 65 años, unidades de medicina interna, uso de ≥ 5 fármacos. Herramienta <i>trigger tool</i> según IHI [284].	N = 250 Sensibilidad <i>trigger tool</i> 2.6 %
<i>Franklin BD</i> , Reino Unido, 2010, [291]	Estudio retrospectivo, 1 año de valoración. Herramienta <i>trigger tool</i> con 46 señales. Pacientes ingresados en unidades quirúrgicas.	N = 207 Sensibilidad <i>trigger tool</i> 2.6 % Herramienta <i>trigger tool</i> : VPP 4 %
<i>Moore C</i> , USA, 2009, [292]	Estudio prospectivo, 5 meses de seguimiento. Valoración específica de herramienta <i>trigger tool</i> para 4 señales (hipoglicemia, hipotasemia, hiperpotasemia, trombocitopenia). Pacientes ingresados en medicina interna.	N = 456 Herramienta <i>trigger tool</i> : VPP 4 - 31 % (en función de la señal seleccionada).
<i>Singh R</i> , USA, 2009, [293]	Estudio retrospectivo, 12 meses de valoración. Pacientes de atención primaria. Herramienta <i>trigger tool</i> con 39 señales.	N = 1.289 Sensibilidad <i>trigger tool</i> 94.4 %

IHI: *Institute for Healthcare improvement*; VPP: Valor Predictivo Positivo.

Tabla 23: Estudios sobre la validación de las herramientas *trigger tool*.



Los sistemas de señales de alertas o *trigger tool* se han utilizado en diversos estudios con el objetivo principal de determinar los AAM. Este sistema se ha utilizado de forma aislada, con ayuda de sistemas informáticos [294,295] o mediante revisión clínica [61,64,296,297], tanto en estudios retrospectivos [294,298–301] como prospectivos [11,61,64,296,297], y en diferentes ámbitos de actuación, como en atención primaria [22], servicios de urgencias [297,302], o en pacientes hospitalizados, bien como resultado del ingreso hospitalario [61,64,295,302] o durante la estancia hospitalaria [11,296,298–300,303], todos ellos con diferentes resultados de incidencia en función de la metodología utilizada.

#### 1.4.2. Causalidad: imputabilidad y escalas de medida

La imputabilidad es el análisis de la relación de causalidad entre el uso (o no uso) de un fármaco y la aparición de un AAM, es decir, entre la causa y el efecto. Los métodos para estimar la causalidad tienen como objetivo estandarizar este proceso y permitir la reproductibilidad entre los diferentes evaluadores.

Existen diversos métodos para valorar esta causalidad, que incluyen métodos de valoración mediante el juicio clínico (que tienen menor reproductibilidad) y la aplicación de algoritmos probabilísticos (con mayor reproductibilidad), estos últimos con algunos aspectos en común:

- Conocimiento previo del suceso. Se valora si la relación causal es previamente conocida a partir de la bibliografía publicada, estudios epidemiológicos o ensayos pivotaes.
- Secuencia temporal. Se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las manifestaciones del AAM.
- Efecto de retirada del fármaco sospechoso. Se valora si el AAM mejora con la retirada o reducción de dosis del medicamento.
- Efecto de reexposición al fármaco sospechoso. Se valora si el AAM reaparece tras la nueva exposición al fármaco estudiado.
- Valoración de causas alternativas. Se valora si existe una explicación alternativa a la relación fármaco – AAM, como puede ser una enfermedad aguda u otro fármaco administrado concomitantemente.

Generalmente, estos diferentes aspectos tienen una puntuación si se cumple la condición que expresan, de tal manera que al final, se obtiene un resultado que expresa la certeza de la relación. Esta certeza suele clasificarse de diferentes formas, pero se aproxima a una escala, que de menor a mayor grado de relación causal es: improbable o dudosa, posible, probable y definitiva o probada.

Así, existen más de una treintena de algoritmos y escalas para la valoración de la causalidad [304], todos ellos con características especiales y sin que exista un *gold standard*. Entre los más conocidos y utilizados destacan:

- Algoritmo de la OMS [305]:

La OMS define 6 posibles escenarios o causalidades:

- **Cierta:** Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de pruebas de laboratorio, que ocurre en una relación temporal plausible con la administración del fármaco y que no puede ser explicada por una enfermedad concurrente ni por la toma de otros fármacos o sustancias. El evento es definitivo tras la reexposición positiva al fármaco.
  - **Probable:** Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de pruebas de laboratorio, que posee una relación temporal razonable tras la administración del fármaco y que no es probable que pueda ser atribuida a una enfermedad concurrente ni por la toma de otros fármacos o sustancias.
  - **Posible:** Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de pruebas de laboratorio, que posee una relación temporal razonable tras la administración del fármaco y que también podría ser explicado por una enfermedad concomitante u otros fármacos.
  - **Improbable:** Aquel acontecimiento clínico o anormalidad en pruebas de laboratorio, que no tiene una relación temporal con la administración del fármaco y, en el que otros fármacos o enfermedades concurrentes aportan una explicación más plausible.
  - **Condicional o No clasificada:** Aquel acontecimiento clínico o anormalidad en pruebas de laboratorio, sobre la que se necesitan más datos para una evaluación adecuada.
  - **No evaluable o No clasificable:** Aquel acontecimiento clínico o anormalidad en pruebas de laboratorio, que no puede ser juzgada porque la información es contradictoria o insuficiente y no se puede verificar de una forma objetiva.
- Algoritmo de *Naranjo* [306]:

Consiste en una escala de probabilidad con 10 preguntas que se pueden contestar con un 'sí', 'no', 'desconocido', o 'inaplicable' (tabla 24). Cada pregunta conlleva asociada una puntuación en función de si se responde de forma favorable o no, obteniéndose una puntuación final para cada caso sospechado de AAM. Así, las mayores puntuaciones ( $\geq 9$  puntos) tienen una causalidad 'probada o definitiva', puntuaciones moderadas-elevadas (5 – 8 puntos) tienen una causalidad 'probable', puntuaciones moderadas-bajas (1 – 4 puntos) tienen una causalidad 'posible', y puntuaciones bajas (0 puntos) tienen una causalidad 'dudosa'.

**Algoritmo de Naranjo**

	Sí	No	No sabe	Puntuación
1. Hay informes previos sobre la RAM	+1	0	0	
2. La RAM aparece después de la administración del medicamento sospechoso	+2	-1	0	
3. La RAM mejora al suspender el fármaco sospechoso o al administrar un antagonista específico	+1	0	0	
4. La RAM reaparece al administrar de nuevo el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que puedan explicar esta reacción	-1	+2	0	
6. Ocurre la RAM después de administrar placebo	-1	+1	0	
7. Se detecta el medicamento en sangre u otros medios biológicos a concentraciones tóxicas	+1	0	0	
8. La RAM es más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0	
10. ¿La RAM se confirmó mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	

Tabla 24: Algoritmo de *Naranjo*.- Algoritmo de *Hallas* [307]:

Este algoritmo es de utilidad para determinar la causalidad de un AAM producido por el fracaso terapéutico (falta de prescripción, dosis inapropiadas o falta de adherencia). Así, consta de 6 preguntas y en función de la cantidad de respuestas afirmativas se obtiene un resultado que determinará la graduación de la causalidad (tabla 25). Cuando todas las preguntas se responden afirmativamente la causalidad es 'definitiva', cuando son los cinco primeros criterios la causalidad es 'probable', cuando son los cuatro primeros criterios la causalidad es 'posible' y, cuando son los tres primeros criterios la causalidad es 'dudosa'.

### Algoritmo de *Hallas*

1. Se sabe que a dosis insuficientes los síntomas de la enfermedad son susceptibles de reaparecer.
2. Los síntomas probablemente no fueron causados por la progresión de la enfermedad.
3. Presencia de una relación temporal razonable entre el inicio de un tratamiento inadecuado y la aparición de los síntomas.
4. Los síntomas se resolvieron con el ajuste de la dosis adecuada.
5. Ninguna otra condición actual podría explicar los síntomas.
6. Los niveles del medicamento fueron claramente por debajo del rango terapéutico o no había una evidencia clara de una ingesta insuficiente de dosis.

Tabla 25: Algoritmo de *Hallas*.

### 1.4.3. Gravedad

Como se ha comentado previamente, las consecuencias de los AAM pueden ser tanto en salud como económicas. Los costes en salud, o gravedad de los AAM pueden ser variables, desde leves-moderados, que pueden ser manejados por los propios pacientes o por los centros de salud de atención primaria, hasta llegar a ser graves o incluso fatales. Es en estos casos, cuando se generan las visitas a los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios y las unidades cuidados intensivos (UCI).

*Jolivot P et al* realizaron una revisión sistemática en 2014 con el objetivo de conocer los AAM graves que conducían a ingresos hospitalarios en UCI [308]. Así, se determinó que, para los 18.272 pacientes incluidos en todos los estudios revisados, la tasa de ingresos a UCIs varió entre el 0.37 % y el 27.4 % y con una mortalidad asociada que varió entre el 2 % y el 28.1 %. Además, se determinó que la evitabilidad de estos AAM estuvo comprendida entre el 17.5 % y el 85.7 %. Entre los fármacos más frecuentes que produjeron estos efectos de elevada gravedad se encontraron los sedantes y narcóticos, los citotóxicos e inmunosupresores, y los fármacos capaces de producir hemorragias como los antiagregantes y los anticoagulantes. Algunos metanálisis también ponen de manifiesto la incidencia de los AAM que pueden ser graves y fatales, como el caso de *Lazarou J et al* [25] en el año 1998, en que el 0.32 % de los pacientes ingresados fue por causa de un AAM y con desenlace fatal. En el año 2016, *Agnamo M et al* realizaron una revisión sistemática con 43 estudios y más de 2.1 millones de pacientes incluidos [309], para conocer la incidencia de ingresos por AAM. Se encontraron incidencias de AAM graves comprendidas entre el 5.7 % y el 24 % y la mortalidad asociada a los AAM fue del 1.7 %. *Pirmohamed M et al* en el año 2004 [7], en un estudio con 18.820 pacientes que ingresaron en un hospital, el 0.15 % de todos los ingresos fueron *exitus* a causa de los AAM.

Los AAM intrahospitalarios también pueden acabar con resultados fatales, como demostró *Ebbesen J et al* en el año 2001 [310]. Así, en un estudio de dos años y en el que se revisaron los 732 fallecidos en una unidad de medicina interna, el 18.2 % de los sucesos se relacionaron directamente con uno o más fármacos.

Existen diversas clasificaciones de la gravedad de los AAM, como la taxonomía 'Institute for Healthcare Improvement' [284] o la propuesta del grupo de trabajo de errores de medicación Ruiz-Jarabo [311] (tabla 26), que está basada en la propuesta realizada por el *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP), aunque

generalmente suelen existir pocas diferencias entre ellas. Habitualmente, se clasifican con un número o una letra, que son correlativas en función de la gravedad del evento.

<b>Categoría</b>	<b>Definición</b>
	<b><u>Errores potenciales</u></b>
Categoría A	Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error
	<b><u>Errores sin daño</u></b>
Categoría B	El error se produjo, pero no alcanzó al paciente
Categoría C	El error alcanzó al paciente, pero no le causó daño
Categoría D	El error alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización y/o intervención para comprobar que no había sufrido daño
	<b><u>Acontecimientos Adversos por Medicamentos (errores con daño)</u></b>
Categoría E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención
Categoría F	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó o prolongó la hospitalización
Categoría G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente
Categoría H	El error comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantener su vida
	<b><u>Errores mortales</u></b>
Categoría I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente

Tabla 26: Categorización de la gravedad de los errores de medicación y de los AAM.

#### 1.4.4. Evitabilidad

Como se ha indicado con anterioridad, el concepto AAM abarca todos los incidentes mediados por fármacos en los cuales existe un daño en un paciente, sean leves o graves. Así pues, hace referencia tanto a aquellos episodios en los que no se pueden evitar estos eventos por la imprevisibilidad del uso de los fármacos (son las reacciones adversas a medicamentos) y que son inevitables, así como, los episodios en los que estos eventos sí son previsibles y por tanto evitables (son los acontecimientos adversos prevenibles). Por lo tanto, estos eventos que son prevenibles están asociados a un error de medicación y pueden originarse en cualquier punto de la cadena de uso del fármaco. Así, pueden ser debidos a errores de prescripción (como dosis no ajustadas por función renal o prescripción potencialmente inapropiada), transcripción o validación farmacéutica, preparación o dispensación, administración o monitorización (como la no adherencia al tratamiento, tratamientos con duración mayor a la patología y/o situación del paciente).

Independientemente del motivo que genere el error y el posible daño asociado, es posible determinar si el AAM es o no evitable. En una revisión sistemática del año 2012 [312], en la que se revisaron 7 bases de datos y 142 artículos, se identificaron hasta 18 instrumentos con la capacidad de determinar la evitabilidad de los AAM. Entre todas estas herramientas, algunas presentan una mayor calidad metodológica, como son las que presentan escalas de valoración o las que incluyen algoritmos para su determinación. Entre estos últimos, el primero en utilizarse fue el publicado por *Schumock-Thornton* en 1992 [313], y que posteriormente ha servido de inspiración para algoritmos similares, algunos de ellos de ámbito español [314]. El test de *Schumock-Thornton* (tabla 27) es en esencia un cuestionario con 12 preguntas referentes a consideraciones como la contraindicación, dosis inapropiadas, falta de monitorización, interacciones y adherencia, entre otras, en que la respuesta afirmativa a cualquiera de ellas es indicativa de evitabilidad en el AAM. Por lo tanto, este test dicotomiza (sí o no) la evitabilidad de los AAM.



### Test de *Schumock-Thornton*

1. Considerando la situación clínica del paciente, ¿el medicamento implicado en el AAM es inapropiado?
2. Considerando la edad, el peso o la enfermedad subyacente del paciente, ¿dosis, vía o frecuencia de administración son inapropiadas?
3. ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la indicación que se trata?
4. ¿Se ha omitido la realización de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?
5. ¿El paciente había presentado previamente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento o con otros con los que presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción?
6. ¿El AAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?
7. ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento?
8. ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente criterios para recibirlo?
9. ¿El AAM se produjo por un cumplimiento errático de la prescripción?
10. ¿El AAM se ha producido por un error en la administración del medicamento?
11. ¿El AAM deriva de una automedicación incorrecta?
12. ¿El AAM se ha producido por alguna otra circunstancia que pueda ser considerada un error?

Tabla 27: Test de *Schumock-Thornton* sobre evitabilidad de los AAM.

En los diferentes estudios epidemiológicos de AAM también se ha evaluado la evitabilidad, si bien, frecuentemente es un dato que no siempre es proporcionado, principalmente en aquellos estudios con una metodología más limitada, como pueden ser los estudios retrospectivos o los que se realizan a partir de bases de datos informatizadas [4,21,25,27,51], imposibilitando realizar metanálisis con estos datos [23,24]. Algunos ejemplos de estudios en los que se reporta la evitabilidad de los AAM pueden observarse en la tabla 28. Así, existe una gran variabilidad en los resultados, observándose que las tasas de evitabilidad se comprenden entre un 10 % y hasta el 95 %.

<b>Autor, país, año, referencia</b>	<b>Características principales del estudio</b>	<b>Resultados destacables</b>
<i>Angamo MT</i> , Australia, 2016, [309]	Revisión sistemática, 43 estudios incluidos.	N = 2.1 millones de pacientes. Ingresos total o parcialmente relacionados con AAM: rango de 5.7 % - 24.0 % Evitabilidad de los AAM: rango de 51.5 % - 80.0 %
<i>Pedrós C</i> , España, 2014, [46]	Estudio prospectivo, 4 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 4.403 El 4.2 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Evitabilidad de los AAM: 91.9 %
<i>Tangiisuran B</i> , Reino Unido, 2012, [11]	Estudio prospectivo, 6 meses. Pacientes ingresados en una UGA.	N = 560 El 13.2 % padecen uno o más AAM durante el ingreso hospitalario. Evitabilidad de los AAM: 63 %
<i>Franceschi M</i> , Italia, 2008, [41]	Estudio prospectivo, 13 meses. Pacientes ingresados en una UGA.	N = 1.756 El 5.8 % de los ingresos fueron por causa directa de un AAM. Evitabilidad de los AAM: 45.1 %
<i>Otero-López MJ</i> , España, 2006, [53]	Estudio prospectivo, 6 meses. Pacientes ingresados en unidades médicas.	N = 2.643 El 7.2 % de los pacientes presentaba algún AAM durante el ingreso. Evitabilidad de los AAM: 19.9 %
<i>Otero Lopez MJ</i> , 2006, [52]	Estudio prospectivo, 6 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 2.643 El 6.7 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Evitabilidad de los AAM: 61.4 %
<i>Pirmohamed M</i> , Reino Unido, 2004, [7]	Estudio observacional. Ingresos por AAM.	N = 18.820 Ingresos total o parcialmente relacionados con AAM: 6.5 % Evitabilidad de los AAM: 95 %
<i>Doucet J</i> , Francia, 2002, [43]	Estudio prospectivo, 3 años. Pacientes ingresados en una UGA.	N = 2.691 El 15.94 % de los pacientes sufre un AAM. El 6.65 % de los ingresos son a consecuencia de un AAM. Evitabilidad de los AAM: 41.3 %
<i>Taché S V</i> , Austria, 2011, [20]	Metanálisis. 43 estudios incluidos (6 estudios exclusivos del ámbito de atención primaria).	N = 32.723 Incidencia de AAM: 12.85 % Evitabilidad de los AAM: 11.0 % a 27.5 %
<i>Gurwitz JH</i> , USA, 2003, [22]	Estudio de cohortes de pacientes del <i>Medicare</i> (atención primaria).	N = 30.397 Incidencia de AAM: 5.01 % Evitabilidad de los AAM: 27.54 %

Tabla 28: Resultados de evitabilidad en diferentes estudios de AAM.

Autor, año, referencia	Características principales del estudio	Resultados destacables
<i>Beijer HJM</i> , Holanda, 2002, [5]	Metanálisis, 68 estudios incluidos.	N = 123.794 Incidencia media de ingresos por AAM: 4.9 % (rango 0.2 % - 41.3 %). Evitabilidad media de los AAM: 24 % Incidencia media de ingresos por AAM en pacientes > 65 años: 16.6 % Evitabilidad media de los AAM en pacientes ≥ 65 años: 88 %
<i>Onder G</i> , Italia, 2002, [44]	Estudio prospectivo, multicéntrico, 5 años. Pacientes ≥ 65 años.	N = 28.411 El 3.4 % de los ingresos son a consecuencia de un AAM. Evitabilidad de los AAM: 70 %
<i>Martín MT</i> , España, 2002, [55]	Estudio prospectivo, 9 meses. Ingresos relacionados con AAM.	N = 1.661 El 11.9 % de los ingresos se relacionó con un AAM. Evitabilidad de los AAM: 68.4 %

Tabla 28: Resultados de evitabilidad en diferentes estudios de AAM.

## **1.5. Envejecimiento poblacional, enfermedad crónica avanzada y necesidad de cuidados paliativos.**

Los países más desarrollados se enfrentan a un envejecimiento poblacional debido a la convergencia de varios factores, principalmente: i) incremento de la esperanza de vida debido a las mejoras de las condiciones sociales, educacionales y médicas; ii) disminución de las tasas de natalidad y; iii) movimientos migratorios [315]. Esta situación se puede observar tanto en el conjunto de la Unión Europea [316] como en España [317]. Así, y para el estado español, en el año 2014 la población geriátrica representaba el 18.2 % de la población total, y la estimación para el año 2029 es que supondría el 24.9 % y, para el año 2064 sería del 38.7 %. Además, el porcentaje de población considerada como ‘muy mayor ( $\geq 80$  años)’ (*oldest old*) también se verá ineludiblemente incrementada, pasando del 25 % que representa de la población geriátrica en la situación actual a más del 40 % que representará en las próximas décadas.

Los cambios que constituyen e influyen en el envejecimiento son complejos y dinámicos, y con el tiempo, los daños que existen, reducen gradualmente las reservas fisiológicas, incrementando el riesgo de enfermedades y disminuyendo la capacidad intrínseca del individuo, aconteciendo finalmente la muerte. Aunque estos cambios y la evolución de las personas no son lineales ni uniformes, se establece un periodo variable en el tiempo que se caracteriza por presentar una o varias enfermedades crónicas. Este estado de multimorbilidad, entendido como la coexistencia de múltiples patologías agudas o crónicas, tiende por evolución propia, tanto de las enfermedades como por disminución de las reservas fisiológicas, funcionales y cognitivas de los pacientes, a un estado de enfermedad crónica avanzada que es el preludio de la fase de final de vida y, por consiguiente, de necesidad de cuidados paliativos. Es, por tanto, un segmento poblacional que, de forma cuantitativa y dadas las previsiones poblacionales expuestas anteriormente, también se incrementará en los próximos años.

Así, se pueden establecer diferentes etapas evolutivas con respecto a la situación de los pacientes y su enfermedad (figura 2). En una primera transición, se encontrarían aquellas situaciones que conllevan a los estados de enfermedad crónica avanzada con necesidad de cuidados paliativos, con un período de tiempo que es variable, pero que comprendería un amplio margen desde semanas a los meses de final de vida. En la segunda transición, se encontrarían aquellas situaciones ya en pacientes paliativos que implican una situación de agonía final o terminalidad y que preceden a la muerte, con un período de tiempo más estrecho que el anterior, de horas o días.

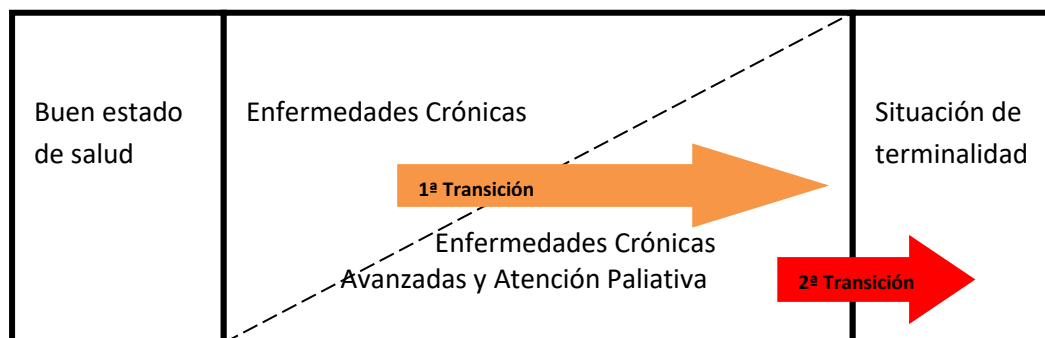


Figura 2: Transiciones evolutivas en la enfermedad crónica y atención de cuidados paliativos (adaptada de *Boyd K. y Murray SA.* [318]).

Ambas transiciones evolutivas suponen un reto clínico en su identificación, si bien la segunda transición puede ser más obvia, debido a la inminencia del destino fatal. Sin embargo, la primera transición puede ser más compleja, debido a la heterogeneidad clínica que implica este grupo de pacientes, así como la trayectoria evolutiva dinámica y variable.

Tradicionalmente, la identificación y pronóstico de pacientes paliativos se ha realizado en el ámbito de las patologías malignas cancerosas y hematológicas, con herramientas como el *Palliative Performance Scale* [319], el *Palliative Prognostic Index* [320] o el *Palliative Prognostic Score* [321]. Sin embargo, estas herramientas no contemplan situaciones paliativas debido a otras causas, como son las situaciones clínicas con enfermedad orgánica avanzada, como por ejemplo las patologías cardiovasculares, respiratorias o neurológicas, ni las situaciones de demencia o fragilidad avanzada. Así, se podrían diferenciar tres grandes causas de situación de pacientes paliativos, los cuales tienen un comportamiento y una evolución diferentes [318,322]. La primera de ellas es la situación de patología maligna en la que los pacientes tienen inicialmente una elevada reserva funcional de base, pero con una fase final de enfermedad muy rápida. La segunda de ellas sería la situación de patología de órgano avanzada en la que los pacientes tienen una reserva funcional de base disminuida y con una evolución que presenta procesos de exacerbaciones frecuentes con vuelta a un estado basal con peor reserva. Por último, las situaciones de demencia avanzada, con una reserva funcional de base baja y con una evolución que es larga en el tiempo.

No obstante, existen instrumentos que superan las limitaciones de las herramientas monotemáticas y que permiten la identificación global de los pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida y con necesidad de cuidados paliativos.

Así, en el Reino Unido existe el programa 'Gold Standard Framework for Palliative Care' que elaboró en 2008 el 'Prognostic Indicator Guidance (PIG)' [322]. Esta herramienta incluye elementos como la pregunta sorpresa, en la cual se cuestiona si sorprendería que el paciente muriese en un tiempo determinado, y otros conceptos como indicadores clínicos generales y específicos. En el ámbito español y auspiciado por la OMS, existe el test NECPAL CCOMS-ICO<sup>®</sup> [323], que es el acrónimo de test de necesidades paliativas – centro colaborador de la Organización Mundial de Salud – Instituto Catalán de Oncología.

El test NECPAL-CCOMS ICO<sup>®</sup> es una adaptación del test PIG que propone una evaluación cuantitativa y cualitativa de los pacientes con la combinación de varios puntos (anexo 1):

1. Evaluaciones de percepción subjetiva: la pregunta sorpresa (bloque 1).
2. Demanda y necesidades percibidas (bloque 2).
3. Parámetros de severidad, aspectos evolutivos de progresión, síndromes geriátricos, aspectos emocionales, comorbilidad y uso de recursos (bloque 3).
4. Indicadores específicos para enfermedades seleccionadas (bloque 4).

Cualquier persona con pregunta sorpresa (bloque 1) positiva – respuesta 'no' – y al menos otro bloque (2, 3 o 4) positivo, de acuerdo con los criterios establecidos, se considerará paciente NECPAL positivo o SEAT (situación de enfermedad avanzada-terminal).

En general, se estima que un 1.5 % de la población general, entre un 26 - 40 % de los pacientes ingresados en hospitales agudos y un 60-70 % de los pacientes de las residencias serían pacientes SEAT/NECPAL positivo [324]. En el ámbito local, un estudio de prevalencia realizado en la comarca de Osona en el año 2012 [323] (Cataluña; 149.000 habitantes; 21.4% ≥ 65 años; mortalidad 8.81 ‰) sobre pacientes de un hospital de agudos, un hospital sociosanitario, residencias de ancianos y personas domiciliarias (9 centros en total) reclutó a 1.064 personas (2.06 % de la población total) de los que un 70.5 % (n = 750) fueron pregunta sorpresa positiva (1.45 % de la población total) y un 64.3 % (n = 684) fueron NECPAL positivo, lo que representó que un 1.33 % de la población total fuera identificada como pacientes con enfermedad crónica avanzada con necesidad de cuidados paliativos.

## 1.6. Justificación

Los AAM suponen un problema, tanto en términos de salud de los pacientes, como de coste económico para las administraciones sanitarias. Además, una parte importante de los AAM son prevenibles y con unos factores de riesgo que son predecibles y conocidos.

Además, hay que considerar que la población geriátrica tiene una tendencia al incremento en la sociedad y con ello, los pacientes con enfermedad crónica avanzada con pronóstico limitado de vida y con necesidad de cuidados paliativos.

Sin embargo, algunos aspectos como son la prevalencia, la causalidad, la gravedad, la evitabilidad, las características farmacológicas, socio-demográficas, clínicas y, los factores de riesgo asociados a los AAM en pacientes con enfermedad crónica avanzada con pronóstico limitado de vida y con necesidad de cuidados paliativos en el momento del ingreso hospitalario, permanecen poco descritos para esta población. Además, esta población, que se caracteriza por un estado de fragilidad y vulnerabilidad es frecuentemente excluida de los estudios e investigaciones clínicas.

Existen por lo tanto limitaciones en cuanto a la cantidad y la calidad de los datos referentes a los AAM en un segmento poblacional en concreto que, junto con la relevancia clínica, de costes y de gestión que puede suponer su conocimiento, así como de valoración en el ámbito local que previamente no se ha realizado, justifican la realización de este estudio.

## 2. HIPÓTESIS





1. Los AAM suponen una causa de morbilidad relacionada con los ingresos hospitalarios en pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos.
2. Un equipo multidisciplinar formado por un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria y médicos geriatras, permite la identificación de los AAM así como, determinar la prevalencia, causalidad, gravedad, evitabilidad, características farmacológicas, socio-demográficas, clínicas y, factores de riesgo asociados a los AAM y sus consecuencias, en pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos que ingresan en una UGA en un hospital de agudos de segundo nivel.



### 3. OBJETIVOS



### **3.1. Principales**

1. Describir cuantitativa y cualitativamente los AAM en el momento del ingreso hospitalario (AAM ocurrido previo al ingreso, pero identificado al ingreso hospitalario) en pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos en una UGA de un hospital de agudos.
2. Evaluar la causalidad, gravedad y consecuencias, y evitabilidad de los AAM.
3. Identificar las características socio-demográficas, clínicas y farmacológicas que puedan constituir factores de riesgo asociados a los AAM.
4. Analizar la supervivencia de los pacientes en función de la existencia de AAM.

### **3.2. Secundarios**

1. Describir las características, factores de riesgo asociados y consecuencias clínicas, incluido el análisis de supervivencia, para las siguientes condiciones farmacológicas:
  - a. Polifarmacia.
  - b. Prescripción potencialmente inapropiada según criterios implícitos y explícitos.
  - c. Carga anticolinérgica.
  - d. Complejidad terapéutica.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS





#### 4.1. Diseño del estudio

Estudio transversal y unicéntrico.

#### 4.2. Ámbito del estudio

El estudio se realizó en la Unidad de Geriátrica de Agudos (UGA) de un hospital de segundo nivel (Hospital Universitario de Vic).

La UGA es una unidad hospitalaria atendida por un equipo multidisciplinar especializado en geriatría y, dirigida a la atención del paciente geriátrico con patología médico-quirúrgica aguda, así como la reagudización de enfermedades crónicas. Sus objetivos son restaurar en la medida de lo posible, el grado de salud previa, mediante el tratamiento del proceso que condiciona la hospitalización, y la prevención y manejo de las complicaciones derivadas tanto de la enfermedad aguda como de la hospitalización, especialmente el deterioro funcional [325].

#### 4.3. Población del estudio

Se incluyeron en el estudio, y de una forma consecutiva, aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y se rechazaron aquellos que cumplían los criterios de exclusión.

##### 4.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresaron en la UGA del Hospital Universitario de Vic, con enfermedad crónica avanzada y situación de pronóstico limitado de vida con necesidad de cuidados paliativos referidos a la situación basal del paciente, identificados según test NECPAL CCOMS-ICO® [323](anexo 1), en el momento del ingreso hospitalario.

Estos pacientes podían ser ingresos no planificados procedentes del servicio de urgencias o de observación, pero también ingresos planificados procedentes de atención primaria.

- Los pacientes debían tener la capacidad para responder a las preguntas de la realización de la anamnesis. En el caso de que no tuvieran capacidad, los cuidadores y/o familiares del paciente, debían poder tener esta capacidad.

##### 4.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes trasladados de otros hospitales o de otras unidades de hospitalización diferentes de la UGA.
- Barrera idiomática que impidiera la realización de la anamnesis (paciente, familiares o cuidadores).
- Estancia hospitalaria inferior a 24 horas.

## 4.4. Variables del estudio

### 4.4.1. Variables para los objetivos principales

#### *Variables independientes*

- Demográficas y sociales: edad, sexo y lugar de procedencia (domicilio habitual o residencia).
- Clínicas:
  - Síndromes geriátricos: inestabilidad y riesgo de caídas, disfagia, dolor, inmovilidad y úlceras por presión, disnea, hipoacusia, estreñimiento, disminución visual, malnutrición, insomnio, síndrome ansioso-depresivo e incontinencia urinaria.
  - Valoración del deterioro cognitivo, clasificados como ausente, leve, moderado o grave, según el uso de la escala GDS-FAST en el caso de enfermedad de Alzheimer [326] y, de la escala CDR para el resto de demencias [327].
  - Valoración del deterioro funcional, según el índice de Barthel para las actividades básicas de la vida diaria [328].
  - Clasificación según test NECPAL-CCOMS ICO (anexo 1), dividido en 3 tipos:
    - Enfermedad cognitiva/demencia avanzada y/o fragilidad extrema.
    - Enfermedad orgánica avanzada: pulmonar, cardiovascular, renal, hepática, neurológica.
    - Enfermedad oncológica/hematológica avanzada.
  - Condiciones clínicas basales y motivo de ingreso (diagnósticos), según codificación CIE-9.
  - Hospitalizaciones previas, referido a los 12 meses previos al ingreso hospitalario.
- Farmacológicas y del tratamiento:
  - Número de fármacos (principios activos) previos al ingreso hospitalario.
  - Tipo o familia de los fármacos (principios activos) según clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química).
  - Polifarmacia, clasificados en: i) oligofarmacia si el paciente tiene menos de cinco fármacos; ii) polifarmacia moderada si el paciente tiene entre cinco y nueve fármacos y; iii) polifarmacia excesiva o hiperpolifarmacia si el paciente tiene  $\geq 10$  fármacos.
- Prescripción potencialmente inapropiada, según:
  - Criterios implícitos MAI [127] (tabla 15).

Se consideraron los grupos de pacientes entre tener o no tener PPI según estos criterios y también se utilizó una medida en tendencia central del valor MAI de la

población (media si distribución según la normalidad, mediana si no distribución según la normalidad) como punto de corte para establecer dos grupos (los pacientes con elevado valor de PPI si era superior a la media o mediana y, los pacientes con bajo valor de PPI si era inferior a la media o mediana).

- Criterios explícitos STOPP versión 2 [158] (anexo 2). No se utilizó la lista START, de los criterios STOPP-START, dado que los pacientes con criterios de inclusión tienen condiciones crónicas avanzadas en situación de pronóstico limitado de vida y, los autores de los criterios STOPP-START advierten que la lista START “debería utilizarse siempre a no ser que el estado clínico del paciente sea de final de vida y que por lo tanto se requiera un enfoque más paliativo de la farmacoterapia”.

Se consideraron los siguientes grupos de pacientes: sin criterios STOPP respecto tener uno o más criterios STOPP; con uno o menos criterios STOPP respecto tener dos o más criterios STOPP; con dos o menos criterios STOPP respecto tener tres o más criterios STOPP

- Carga anticolinérgica las escalas *Drug Burden Index* (DBI) [216] y *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) (anexo 3) [209].

Se consideraron los grupos de pacientes entre tener o no tener medicación anticolinérgica según estas escalas y también se utilizó una medida de tendencia central de los valores DBI y ADS de la población (media si distribución según la normalidad, mediana si no distribución según la normalidad) como punto de corte para establecer dos grupos (los pacientes con elevada carga anticolinérgica si era superior a la media o mediana y, los pacientes con baja carga anticolinérgica si era inferior a la media o mediana).

También se consideraron de una forma arbitraria, los grupos de pacientes con carga anticolinérgica leve si  $DBI < 1$  punto, carga anticolinérgica moderada si  $DBI$  entre 1 y 2 puntos, y carga anticolinérgica elevada si  $DBI \geq 2$  puntos.

- Complejidad terapéutica, según el índice *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) [262] (anexo 4).

Se consideraron dos grupos de pacientes en función del valor de MRCI de la medida de tendencia central de la población (media si distribución según la normalidad, mediana si no distribución según la normalidad; pacientes con elevada complejidad terapéutica si era superior a la media o mediana y, los pacientes con baja complejidad terapéutica si era inferior a la media o mediana).

### *Variables dependientes*

- Variables principales (relacionadas con los AAM):
  - Número y tipo de AAM por paciente (ocurridos previo al ingreso hospitalario pero detectados en el momento del ingreso), y fármacos implicados en los AAM.  
Se utilizó la definición de AAM propuesta por el grupo de trabajo español 'Ruiz-Jarabo' [18].  
Se consideraron dos grupos de pacientes afectados por AAM: i) los que tenían un AAM motivo de ingreso hospitalario y, ii) los que tenían un AAM que no fue el motivo de ingreso hospitalario.  
Se determinó también la presencia de SCA en el momento del ingreso hospitalario y también el ingreso por caída y/o fractura osea como AAM asociado a la medicación anticolinérgica.
  - Causalidad de los AAM, según el algoritmo de *Naranjo* (si se debe por el uso de un fármaco) (tabla 24) [306] y según el algoritmo de *Hallas* (si se debe por la falta o ausencia en el uso de un fármaco) (tabla 25) [307].
  - Gravedad de los AAM, según taxonomía *Ruiz-Jarabo* (tabla 26)[311].
  - Evitabilidad de los AAM, según el test de *Schumock-Thornton* (tabla 27)[313].
  
- Variables secundarias (relacionadas con los resultados clínicos asociados a los AAM y relacionadas con las características socio-demográficas y clínicas de la población):
  - Días de estancia hospitalaria.
  - Destino al alta hospitalaria (a domicilio/residencia o a recursos de atención intermedia, como hospitalización en unidades de subagudos, convalecencia, psicogeriatría o cuidados paliativos) y mortalidad en el ingreso hospitalario.
  - Análisis de supervivencia de los pacientes a los 90 días en función de la existencia de AAM.  
La existencia de la mortalidad fue monitorizada siguiendo la historia clínica del paciente en el centro de atención primaria al cual estuviera asignado el paciente, así como, por monitorización de la historia clínica compartida (HC3).
  - Análisis de supervivencia global de los pacientes a los 365 días y en función de la categorización NECPAL.

#### 4.4.2. Variables para los objetivos secundarios

##### 4.4.2.1. Características farmacológicas relacionadas con la polifarmacia

###### *Variables independientes*

- Demográficas y sociales: edad, sexo y lugar de procedencia (domicilio habitual o residencia).
- Clínicas:
  - Síndromes geriátricos: inestabilidad y riesgo de caídas, disfagia, dolor, inmovilidad y úlceras por presión, disnea, hipoacusia, estreñimiento, disminución visual, malnutrición, insomnio, síndrome ansioso-depresivo e incontinencia urinaria.
  - Valoración del deterioro cognitivo, clasificados como ausente, leve, moderado o grave, según el uso de la escala GDS-FAST en el caso de enfermedad de Alzheimer [326] y, de la escala CDR para el resto de demencias [327].
  - Valoración del deterioro funcional, según el índice de Barthel para las actividades básicas de la vida diaria [328]. Clasificación según test NECPAL-CCOMS ICO (anexo 1), dividido en 3 tipos:
    - Enfermedad cognitiva/demencia avanzada y/o fragilidad extrema.
    - Enfermedad orgánica avanzada: pulmonar, cardiovascular, renal, hepática, neurológica.
    - Enfermedad oncológica/hematológica avanzada.
  - Condiciones clínicas basales y motivo de ingreso (diagnósticos), según codificación CIE-9.
  - Hospitalizaciones previas, referido a los 12 meses previos al ingreso hospitalario.

###### *Variables dependientes*

- Número de fármacos y categorización de polifarmacia en: oligofarmacia, polifarmacia moderada y polifarmacia excesiva.
- Tipo o familia de los fármacos (principios activos) según clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química).
- Relacionadas con las consecuencias asociadas al número de fármacos y categorización de polifarmacia:
  - Días de estancia hospitalaria.
  - Destino al alta hospitalaria y mortalidad en el ingreso hospitalario.
  - Análisis de supervivencia de los pacientes a los 365 días.

#### 4.4.2.2. Características farmacológicas relacionadas con la PPI

##### *Variables independientes*

- Demográficas y sociales: edad, sexo y lugar de procedencia (domicilio habitual o residencia).
- Clínicas:
  - Síndromes geriátricos: inestabilidad y riesgo de caídas, disfagia, dolor, inmovilidad y úlceras por presión, disnea, hipoacusia, estreñimiento, disminución visual, malnutrición, insomnio, síndrome ansioso-depresivo e incontinencia urinaria.
  - Valoración del deterioro cognitivo, clasificados como ausente, leve, moderado o grave, según el uso de la escala GDS-FAST en el caso de enfermedad de Alzheimer [326] y, de la escala CDR para el resto de demencias [327].
  - Valoración del deterioro funcional, según el índice de Barthel para las actividades básicas de la vida diaria [328]. Clasificación según test NECPAL-CCOMS ICO (anexo 1), dividido en 3 tipos:
    - Enfermedad cognitiva/demencia avanzada y/o fragilidad extrema.
    - Enfermedad orgánica avanzada: pulmonar, cardiovascular, renal, hepática, neurológica.
    - Enfermedad oncológica/hematológica avanzada.
  - Condiciones clínicas basales y motivo de ingreso (diagnósticos), según codificación CIE-9.
  - Hospitalizaciones previas, referido a los 12 meses previos al ingreso hospitalario.
- Farmacológicas: Número de fármacos y categorización de polifarmacia (oligofarmacia, polifarmacia moderada y polifarmacia excesiva).

##### *Variables dependientes*

- Criterios implícitos MAI [127] (tabla 15).

Se consideraron los grupos de tener o no tener PPI según criterios MAI y, también los cuatro grupos de pacientes resultantes de la diferenciación por cuartiles.
- Criterios explícitos STOPP versión 2 [158] (anexo 2).

Se consideraron los siguientes grupos de pacientes: sin criterios STOPP respecto tener uno o más criterios STOPP; con uno o menos criterios STOPP respecto tener dos o más criterios STOPP; con dos o menos criterios STOPP respecto tener tres o más criterios STOPP.
- Relacionadas con las consecuencias asociadas a la presencia de PPI y grupos de diferenciación de PPI:

- Días de estancia hospitalaria.
- Destino al alta hospitalaria y mortalidad en el ingreso hospitalario.
- Análisis de supervivencia de los pacientes a los 365 días.

#### 4.4.2.3. Características farmacológicas relacionadas con la carga anticolinérgica

##### *Variables independientes*

- Demográficas y sociales: edad, sexo y lugar de procedencia (domicilio habitual o residencia).
- Clínicas:
  - Síndromes geriátricos: inestabilidad y riesgo de caídas, disfagia, dolor, inmovilidad y úlceras por presión, disnea, hipoacusia, estreñimiento, disminución visual, malnutrición, insomnio, síndrome ansioso-depresivo e incontinencia urinaria.
  - Valoración del deterioro cognitivo, clasificados como ausente, leve, moderado o grave, según el uso de la escala GDS-FAST en el caso de enfermedad de Alzheimer [326] y, de la escala CDR para el resto de demencias [327].
  - Valoración del deterioro funcional, según el índice de Barthel para las actividades básicas de la vida diaria [328]. Clasificación según test NECPAL-CCOMS ICO (anexo 1), dividido en 3 tipos:
    - o Enfermedad cognitiva/demencia avanzada y/o fragilidad extrema.
    - o Enfermedad orgánica avanzada: pulmonar, cardiovascular, renal, hepática, neurológica.
    - o Enfermedad oncológica/hematológica avanzada.
  - Condiciones clínicas basales y motivo de ingreso (diagnósticos), según codificación CIE-9.
  - Hospitalizaciones previas, referido a los 12 meses previos al ingreso hospitalario.
- Farmacológicas: Número de fármacos y categorización de polifarmacia (oligofarmacia, polifarmacia moderada y polifarmacia excesiva).

##### *Variables dependientes*

- Medicación/carga anticolinérgica según escala *Drug Burden Index* (DBI) [216].  
Se consideraron los grupos de pacientes de tener o no tener medicación anticolinérgica según escala DBI.



También se consideraron de una forma arbitraria, los grupos de pacientes con carga anticolinérgica leve si DBI < 1 punto, carga anticolinérgica moderada si DBI entre 1 y 2 puntos, y carga anticolinérgica elevada si DBI ≥ 2 puntos.

- Medicación/carga anticolinérgica según escala *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) [209].

Se consideraron los grupos de pacientes de tener o no tener medicación anticolinérgica según escala ADS.

También se consideraron de una forma arbitraria, los grupos de pacientes con carga anticolinérgica baja si ADS < 3 puntos, y carga anticolinérgica elevada si ADS ≥ 3 puntos (anexo 3).

- Relacionadas con las consecuencias asociadas a la presencia de medicación anticolinérgica y grupos de diferenciación de medicación anticolinérgica:
  - Días de estancia hospitalaria.
  - Destino al alta hospitalaria y mortalidad en el ingreso hospitalario.
  - Análisis de supervivencia de los pacientes a los 365 días.

#### 4.4.2.4. Características farmacológicas relacionadas con la complejidad terapéutica

##### *Variables independientes*

- Demográficas y sociales: edad, sexo y lugar de procedencia (domicilio habitual o residencia).
- Clínicas:
  - Síndromes geriátricos: inestabilidad y riesgo de caídas, disfagia, dolor, inmovilidad y úlceras por presión, disnea, hipoacusia, estreñimiento, disminución visual, malnutrición, insomnio, síndrome ansioso-depresivo e incontinencia urinaria.
  - Valoración del deterioro cognitivo, clasificados como ausente, leve, moderado o grave, según el uso de la escala GDS-FAST en el caso de enfermedad de Alzheimer [326] y, de la escala CDR para el resto de demencias [327].
  - Valoración del deterioro funcional, según el índice de Barthel para las actividades básicas de la vida diaria [328]. Clasificación según test NECPAL-CCOMS ICO (anexo 1), dividido en 3 tipos:
    - Enfermedad cognitiva/demencia avanzada y/o fragilidad extrema.
    - Enfermedad orgánica avanzada: pulmonar, cardiovascular, renal, hepática, neurológica.
    - Enfermedad oncológica/hematológica avanzada.

- Condiciones clínicas basales y motivo de ingreso (diagnósticos), según codificación CIE-9.
- Hospitalizaciones previas, referido a los 12 meses previos al ingreso hospitalario.
- Farmacológicas: Número de fármacos y categorización de polifarmacia (oligofarmacia, polifarmacia moderada y polifarmacia excesiva).

*Variables dependientes*

- Complejidad terapéutica según índice MRCI [262] (anexo 4).  
Se consideraron los cuatro grupos de pacientes resultantes de la diferenciación por cuartiles.
- Relacionadas con las consecuencias asociadas a la presencia de complejidad terapéutica según MRCI [262] en los grupos diferentes cuartiles:
  - Días de estancia hospitalaria.
  - Destino al alta hospitalaria y mortalidad en el ingreso hospitalario.
  - Análisis de supervivencia de los pacientes a los 365 días.

#### 4.5. Tamaño muestral y periodo del estudio

Considerando los resultados descritos previamente en la bibliografía, para los estudios prospectivos y con revisión de casos clínicos por equipos multidisciplinares, la incidencia de AAM que son causa principal y accesoria de ingresos hospitalarios es aproximadamente, en los peores escenarios, del 20 %. Considerando un nivel de confianza del 95 % y un error del 5 %, y una pérdida del 5 % de los casos, se estima que un total de 235 pacientes deberían ser incluidos. Se estima que la UGA del Hospital Universitario de Vic, realiza aproximadamente unos 900 ingresos hospitalarios/año, de los que entre una tercera parte y la mitad de los pacientes podrían cumplir criterios de NECPAL positivo. Así pues, se puede estimar que con un año de estudio se alcanzaría el tamaño muestral necesario.

#### 4.6. Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo con medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar y rango) para las variables cuantitativas. Se valoró la distribución de la normalidad de las variables mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, y en caso de no hallar normalidad, se utilizó la mediana y los rangos intercuartiles (IQR), como medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis de las variables cualitativas o categóricas, se llevó a cabo mediante las frecuencias relativas o absolutas y porcentajes.

Se procedió a comparar las diferentes características de los pacientes (variables dependientes), en función de las variables independientes. Así y para el objetivo principal, se consideraron los grupos de pacientes con o sin AAM, y también los AAMs graves (que causaron el ingreso hospitalario) respecto al resto de pacientes.

Para los objetivos secundarios, en la variable polifarmacia se diferenciaron los grupos de polifarmacia excesiva y polifarmacia moderada, con respecto a los pacientes con oligofarmacia.

Para la PPI según criterios STOPP, se consideraron los grupos de tener o no tener criterios, tener dos o más criterios respecto a tener uno o menos criterios y, tener tres o más criterios respecto a tener dos o menos criterios.

Para la carga anticolinérgica, se consideraron los grupos que presentaban o no medicación anticolinérgica, y se procedió a comparar los resultados en función de los estratos de carga anticolinérgica (para la escala ADS: pacientes con tres o más puntos respecto a los que poseían

menos de 3 puntos; y para la escala DBI: pacientes con dos o más puntos y, entre uno y dos puntos, respecto a los que tenían menos de un punto).

Para las variables sin un patrón reconocido de diferenciación (MAI y MRCI), se exploraron los diferentes cuartiles, así como las medias o medianas y rangos intercuartiles (en función de la normalidad de la muestra), y se hicieron las comparaciones en base al cuartil menor.

Para la comparación entre las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de *t-Student* si existía normalidad en la distribución de la muestra, y la prueba *U-Mann-Whitney*, si no existía una distribución normal.

Para la comparación entre las variables cualitativas se realizó la prueba de  $\chi^2$  de Chi Cuadrado. El análisis de los factores de riesgo asociados a los AAM se realizó mediante regresión logística univariante expresado como OR (*Odds Ratio*) junto con el intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %). Para aquellos factores en los que se halló una asociación como factor de riesgo significativo en la regresión logística univariante, fueron incluidos en un modelo de regresión logística multivariante. Este análisis de regresión logística univariante también fue realizado para conocer los factores de riesgo asociados en las variables de los objetivos secundarios, y si procedía, también la regresión logística multivariante.

Además, se procedió a realizar el análisis de regresión lineal, conjuntamente con la prueba de *Pearson* (para pruebas paramétricas) y la prueba de *Spearman* (para pruebas no paramétricas), para conocer la correlación entre variables de naturaleza cuantitativa (número de fármacos y puntuación MAI; número de fármacos y puntuación DBI; número de fármacos y puntuación ADS; número de fármacos y puntuación MRCI).

Por último, el análisis de supervivencia se realizó según la metodología de *Kaplan-Meier* conjuntamente con el test de *Manthel-Cox (Log Rank test)*, todos ellos expresados como HR (*hazard ratio*) junto con el correspondiente intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %). En el caso del análisis de supervivencia en función de los AAM se hizo un seguimiento de la mortalidad a 90 días, y en el caso del análisis de supervivencia en función de las características farmacológicas (polifarmacia, PPI, carga anticolinérgica, complejidad terapéutica) y según categoría o grupo NECPAL positivo, se hizo un seguimiento de la mortalidad a 365 días.

Se estableció como límite de significación estadística los valores de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico *IBM® SPSS Statistics 21*.

#### **4.7. Descripción y procedimiento metodológico de la identificación, validación y establecimiento de la causalidad, gravedad y evitabilidad de los AAM**

Diariamente y durante todo el periodo de reclutamiento, y hasta alcanzar el tamaño muestral necesario, se obtuvo el censo diario (en días laborables) de los pacientes ingresados en la UGA (en el día lunes se incluyeron los ingresos del fin de semana). Para los nuevos ingresos, y según los criterios de inclusión y exclusión, se procedió a determinar cuáles eran los pacientes considerados como NECPAL positivo, es decir, con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos, mediante el test NECPAL CCOMS-ICO<sup>®</sup>. Esta identificación fue realizada mediante la comprobación de la existencia de esta condición, previa o conocida como pacientes NECPAL positivo, según la historia clínica electrónica del paciente (HC3), así como posterior corroboración por parte del equipo médico de la UGA. Para los nuevos ingresos de la UGA, que cumplieren con las condiciones del test NECPAL CCOMS-ICO<sup>®</sup> y que no estuviesen conocidos o identificados previamente en la historia clínica electrónica del paciente, la identificación definitiva fue realizada o propuesta por el equipo médico de la UGA.

Para cada paciente identificado como NECPAL positivo, se procedió a la identificación de los AAM en el momento del ingreso hospitalario (AAM ocurrido previo al ingreso, pero identificado al ingreso hospitalario) por parte del farmacéutico. Para ello se obtuvo en primer lugar un listado actualizado de la medicación del paciente, mediante el uso de la receta electrónica, así como de entrevista personal con los pacientes y/o cuidadores (incluido los pacientes de residencias de ancianos). Este listado fue obtenido por el farmacéutico con la colaboración del equipo médico de la UGA. Posteriormente se procedió a la revisión de la historia clínica hospitalaria, lo que incluyó la revisión de los informes del servicio de urgencias y del servicio de emergencias médicas (SEM), así como la revisión de los cursos clínicos del equipo médico de atención primaria que estuviera a cargo del paciente. Esta revisión tuvo como objetivo la identificación de AAM notificados por el personal sanitario que atendió al paciente al ingreso hospitalario. Así mismo, con el objetivo de identificar AAM no notificados en el ingreso hospitalario en urgencias, se procedió a la revisión guiada por un sistema de señales de alerta (*trigger tool*) (anexo 5), así como la discusión diaria de los pacientes seleccionados con el equipo médico de la UGA (validación del AAM). En caso de necesitar información adicional relacionada con el evento AAM se procedió a entrevistar al paciente, familiares o cuidadores (si el paciente no puede contestar).

Para cada posible AAM identificado se procedió a determinar la causalidad según los algoritmos de *Naranjo* [306] o de *Hallas* [307], según fuese por el uso o la falta de uso de un fármaco, respectivamente. Se excluyeron del análisis final, los AAM que resultantes del algoritmo, quedasen clasificados con una menor probabilidad causal, es decir, como “AAM posible” o “AAM dudoso”. Así, se seleccionaron únicamente como AAM reales, aquellos que tuvieron una causalidad definitiva o probable. Posteriormente, se procedió a la determinación de la gravedad de los AAM existentes (definitivos y probables), según la taxonomía *Ruiz-Jarabo* [311]. Se consideró que el AAM era grave cuando motivase el ingreso hospitalario, es decir, se correspondía con las categorías F a I, y se consideró que el AAM no era grave, y por lo tanto, era un AAM adicional al ingreso (es decir, no causante), si pertenecía a la categoría E. Esta diferenciación entre AAM graves o no graves se basó en el Real Decreto (RD) 577/2013, el cual considera grave cuando “se ocasione la muerte, pueda poder en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización si ya existiera, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento”.

Por último, se procedió a la evaluación de la evitabilidad del AAM según el test de *Schumock-Thornton* [313]. La aplicación de estos algoritmos fue realizada por el farmacéutico investigador principal y posterior discusión de casos con el equipo médico de la UGA.

#### **4.8. Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Vic, con el número de código CEIC-2014852 y código interno PR82 con fecha 28 de enero de 2014 (anexo 6). De la misma manera, este estudio cumple con los principios éticos de la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores modificaciones [329]. Por último, el estudio respeta las normas establecidas por la Ley Orgánica 15/1999 LOPD sobre protección de datos de carácter personal.

## 5. RESULTADOS





## 5.1. Descripción de la muestra: características socio-demográficas y clínicas

El reclutamiento de pacientes se inició en noviembre del 2014 y finalizó en agosto del 2015, con los 235 pacientes necesarios según el cálculo del tamaño muestral. El proceso de selección de estos pacientes se puede observar en el diagrama de flujo (figura 3):

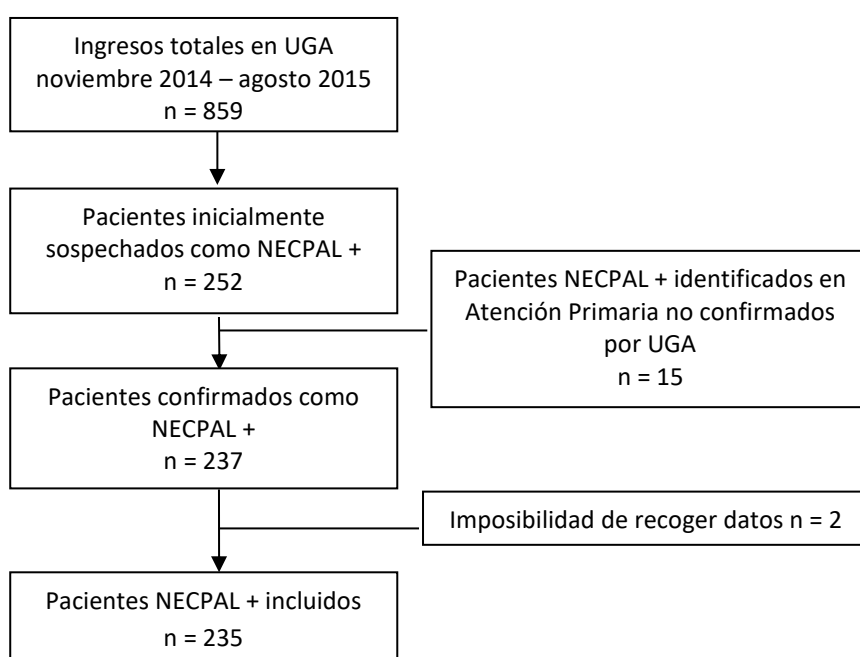


Figura 3: Diagrama de flujo de selección de pacientes

Las características socio-demográficas basales de la población muestran un grupo poblacional con una edad media de 86.80 años (DE: 5.37; rango 66 – 100), mayoritariamente de sexo femenino (65.50 %) y que en su mayoría proceden del domicilio habitual (65.10 %), en detrimento de los pacientes derivados desde el ámbito residencial (34.90 %).

Las características clínicas basales de la población pueden observarse en la tabla 29. A modo de resumen, se puede destacar una elevada presencia de los diferentes síndromes geriátricos, siendo el más prevalente la incontinencia urinaria, que afecta al 76.20 % de la población y, el menos prevalente, la presencia de úlceras por presión, que afecta al 23.40 %.

En cuanto a la valoración cognitiva, únicamente el 29.40 % de la población no mostró deterioro cognitivo alguno, mientras que la presencia de deterioro cognitivo grave afectó al 37.00 % de la población. Por otro lado, en la valoración funcional, únicamente el 26.38 % de la población

presentaba independencia o dependencia leve (índice de Barthel de 80 puntos o superior), mientras que la dependencia total (índice de Barthel de 15 puntos o inferior) afectó al 14.91 % de la muestra.

Variable	N (%)
<b>Síndromes Geriátricos</b>	
Caídas	108 (46.00 %)
Disfagia	108 (46.00 %)
Dolor	74 (31.50 %)
Úlceras	55 (23.40 %)
Disnea	94 (40.00 %)
Hipoacusia	79 (33.60 %)
Estreñimiento	146 (62.10 %)
Disminución visual	59 (25.10 %)
Malnutrición	69 (29.40 %)
Insomnio	138 (58.70 %)
Depresión/Ansiedad	111 (47.20 %)
Incontinencia urinaria	179 (76.20 %)
<b>Función cognitiva</b>	
Sin deterioro cognitivo	69 (29.40 %)
Deterioro cognitivo leve	33 (14.00 %)
Deterioro cognitivo moderado	46 (19.60 %)
Deterioro cognitivo grave	87 (37.00 %)
<b>Funcionalidad (Índice de Barthel)</b>	
Dependencia leve o Independiente (IB 80 – 100)	62 (26.38 %)
Dependencia leve (IB 60 – 75)	51 (21.70 %)
Dependencia moderada (IB 40 – 55)	53 (22.55 %)
Dependencia grave (IB 20 – 35)	34 (14.46 %)
Dependencia total (IB 0 – 15)	35 (14.91 %)

Tabla 29: Características clínicas basales de la población

En cuanto a las características de las patologías que hicieron de la muestra ser considerados pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos (NECPAL positivo) pueden observarse en detalle en la tabla 30. El principal grupo de pacientes seleccionados contaban con una condición basal de enfermedad de demencia avanzada y/o situación de extrema fragilidad, constituyendo algo más de la mitad de los pacientes (52.80 %). El segundo grupo con mayor aportación, fueron los pacientes con enfermedad de orgánica avanzada, representando aproximadamente una tercera parte de la población (33.60 %). De estos, los pacientes con enfermedad pulmonar y cardiovascular fueron los de mayor aportación (11.90 % y 9.80 % del total, respectivamente), mientras que los pacientes con afectación hepática tuvieron una escasa representación (0.40 % del total). Por último, los pacientes con enfermedad oncológica o hematológica avanzada, representaron el grupo con menor aportación, un 13.60 % del total de pacientes.

Motivo de clasificación de pacientes con necesidad de cuidados paliativos	Resultado
Demencia grave y/o fragilidad extrema	124 (52.80 %)
Enfermedad orgánica avanzada	79 (33.60 %)
Pulmonar	28 (11.90 %)
Cardiovascular	23 (9.80 %)
Renal	14 (6.00 %)
Hepática	1 (0.40 %)
Neurológica	13 (5.50 %)
Patología oncológica/hematológica avanzada	32 (13.60 %)

Tabla 30: Características NECPAL de la población de estudio.

Por otro lado, el detalle de todas las patologías y/o diagnósticos basales (según clasificación CIE-9), puede observarse en la tabla 31. Cabe destacar como las enfermedades del sistema circulatorio son las mayoritarias, con cerca de la tercera parte de los diagnósticos (33.67 %), seguido de las enfermedades endocrinas (14.53 %) y las enfermedades genito-urinarias (9.88 %).

En cuanto a las hospitalizaciones previas que tuvieron los pacientes, existió una mediana de un episodio por paciente (IQR 0 – 2) en los 12 meses previos al ingreso actual. En relación al episodio actual de hospitalización de los pacientes incluidos, los motivos y/o diagnósticos de ingreso (según clasificación CIE-9), pueden observarse en la tabla 31. Cabe destacar como las enfermedades respiratorias fueron los principales diagnósticos asociados a la hospitalización de los pacientes, ya que constituyeron cerca de la quinta parte de los ingresos (19.13 %). Las enfermedades del sistema circulatorio con un 16.44 %, los desórdenes mentales (presencia de síndrome confusional agudo) con un 14.65 % y las enfermedades del sistema genito-urinario con un 14.20 %, fueron respectivamente los siguientes diagnósticos con mayor incidencia.

Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una mediana de seis días de ingreso (IQR 4 – 8). Por otro lado, el principal destino al alta hospitalaria fue el retorno a domicilio habitual o residencia con un 47.20 %, seguido de los recursos de hospitalización o atención intermedia con un 38.30 % de las altas, y por último el 14.50 % de la muestra fue *exitus* durante el ingreso hospitalario.

<b>Agrupación de patología según ICD-9</b>	<b>Diagnósticos asociados al motivo de ingreso hospitalario</b>	<b>Diagnósticos clínicos en situación basal (previo ingreso hospitalario)</b>
Enfermedades Respiratorias	128 (19,13 %)	105 (5,55 %)
Enfermedades Sistema Circulatorio	110 (16,44 %)	637 (33,67 %)
Desórdenes mentales	98 (14,65 %)	81 (4,28 %)
Enfermedades Sistema Genito-Urinario	95 (14,20 %)	187 (9,88 %)
Signos, Síntomas y Condiciones Enfermedad	55 (8,22 %)	21 (1,11 %)
Lesiones e Intoxicaciones	42 (6,28 %)	8 (0,42 %)
Enfermedades Sangre y Coagulación	35 (5,23 %)	75 (3,96 %)
Enfermedades Endocrinas	31 (4,63 %)	275 (14,53 %)
Enfermedades Sistema Digestivo	26 (3,89 %)	111 (5,87 %)
Enfermedades Infecciosas	25 (3,74 %)	9 (0,48 %)
Enfermedades Piel y Tejido Subcutáneo	8 (1,20 %)	5 (0,26 %)
Neoplasias	7 (1,05 %)	67 (3,54 %)
Enfermedades Sistema Nervioso y Órganos de los Sentidos	6 (0,90 %)	150 (7,93 %)
Enfermedades Musculo-Esquelético y Tejido Conectivo	3 (0,45 %)	160 (8,46 %)
Anomalías Congénitas	0 (0,00 %)	1 (0,05 %)
<b>Total</b>	<b>669 (100,0 %)</b>	<b>1892 (100 %)</b>

Tabla 31: Diagnósticos clínicos en la situación basal de los pacientes y asociados al ingreso hospitalario.

El análisis de supervivencia de la población incluida, muestra como en el seguimiento a 365 días, el 60.9 % de los pacientes había sido *exitus* y que el 39.1 % restante permanecía vivo. La curva de supervivencia puede observarse en la figura 4.

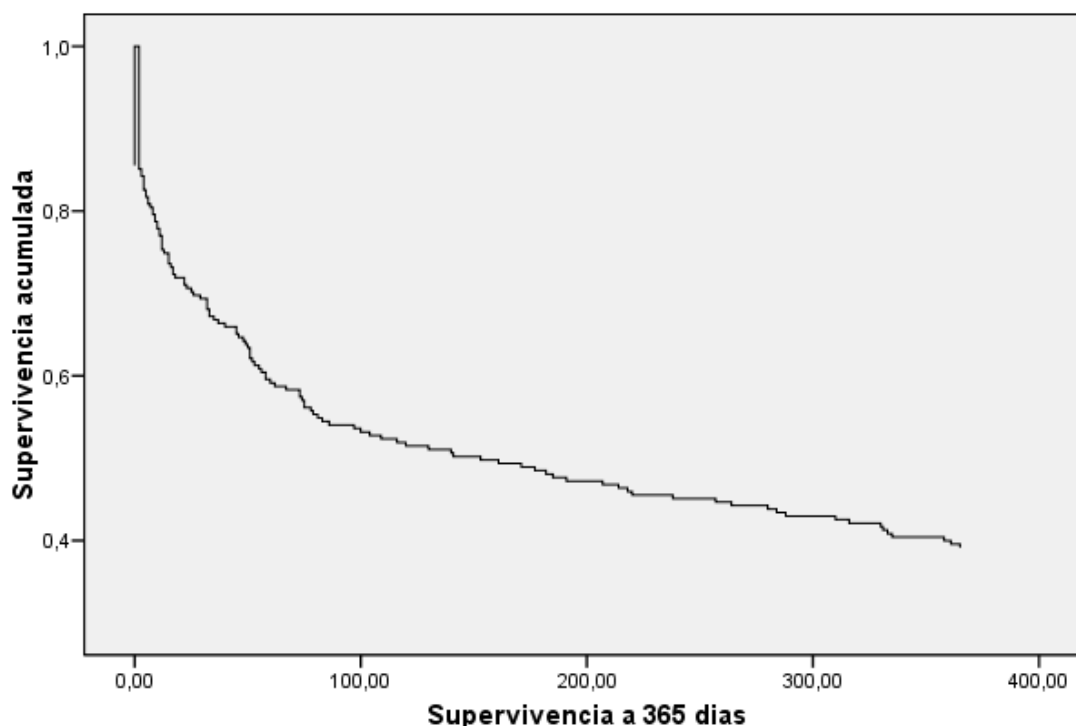


Figura 4: Curva de supervivencia global de la población incluida en el estudio.

Comparado con los pacientes con enfermedad por demencia avanzada y/o fragilidad extrema, los pacientes con enfermedad onco-hematológica avanzada, tuvieron mayor tendencia a la mortalidad (HR 1.70 IC 95 % 1.07 – 2.68,  $p = 0.023$ ), mientras que no existieron diferencias con los pacientes con enfermedad orgánica avanzada (HR 1.07 IC 95 % 0.74 – 1.54,  $p = 0.71$ ) (tabla 32) (figura 5).

Motivo de clasificación de pacientes con necesidad de cuidados paliativos (NECPAL)	Nº total pacientes	Nº Eventos (mortalidad)	Nº Censurados (Supervivientes)
Enfermedad Demencia Avanzada	124	71 (57.3 %)	53 (42.7 %)
Enfermedad Orgánica	79	47 (59.5 %)	32 (40.5 %)
Enfermedad Onco-hematológica	32	25 (78.1 %)	7 (21.9 %)
<b>TOTAL</b>	<b>235</b>	<b>143 (60.9 %)</b>	<b>92 (39.1 %)</b>

Tabla 32: Supervivencia de la población en función del grupo NECPAL considerado.

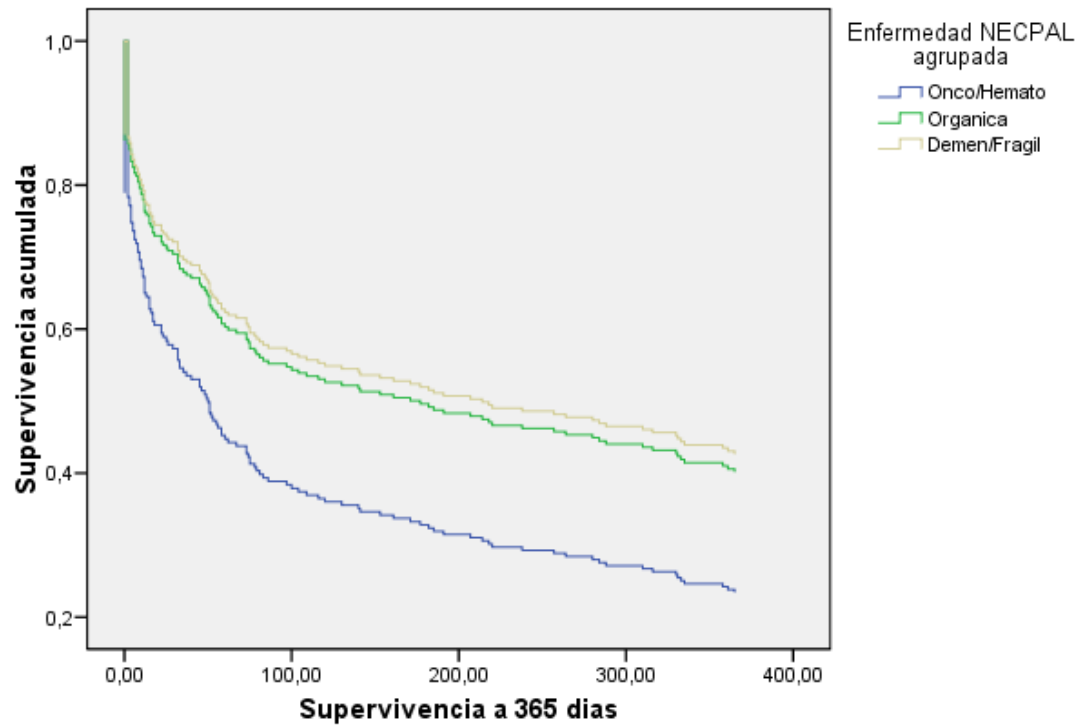


Figura 5: Curva de supervivencia de la población de estudio según categoría de enfermedad NECPAL.

## 5.2. Acontecimientos Adversos por medicamentos

### 5.2.1. Incidencia y causalidad

En los 235 pacientes incluidos en el estudio se detectaron un total de 236 señales de alerta (*trigger tool*) junto con otras 48 incidencias, no detectadas por las señales de alerta e identificadas en la revisión de las historias clínicas, que se correspondían con potenciales o posibles casos de AAM (tabla 33). Estos incidentes posibles casos de AAM afectaron a 151 pacientes (64.25 % de la muestra).

AAM sospechoso detectado por <i>Trigger tool</i>	N	Causalidad			
		Dudosa	Posible	Probable	Probada
<b>Señales de laboratorio</b>					
Hipoglicemia	2	0	0	0	2
INR supratrapéutico	12	0	0	8	4
Hiperkalemia	7	0	5	2	0
Hipokalemia	11	0	4	6	1
Trombocitopenia	1	0	1	0	0
Hiponatremia	7	0	5	2	0
Elevación de hemoglobina	1	0	0	1	0
ALT o AST elevadas	1	0	1	0	0
Fosfatasa alcalina y bilirrubina total elevadas	1	0	1	0	0
BUN o creatinina elevada	8	0	1	7	0
Agranulocitosis o neutropenia	1	0	0	1	0
<b>Señales de concentración de fármacos</b>					
Concentración de digoxina supratrapéutica	5	0	0	2	3
<b>Señales de antídotos</b>					
Vitamina k – warfarina/acenocumarol	1	0	0	0	1
<b>Señales de protocolos de residentes</b>					
Caída si uso fármacos que potencian caídas	19	18	1	0	0
Delirio o SCA si uso fármacos que lo causan	21	18	3	0	0
Deshidratación si uso fármacos que lo causan	10	10	0	0	0
<b>Otras</b>					
Sedación o letargia	12	11	1	0	0

Tabla 33: Señales de alerta detectadas, otros incidentes sospechosos y causalidad de AAM.



AAM sospechoso detectado por <i>Trigger tool</i> (continuación)	N	Causalidad			
		Dudosa	Posible	Probable	Probada
<b>Diagnósticos alertantes</b>					
<i>Cardiovascular</i>					
Bloqueo Aurículo-Ventricular	2	2	0	0	0
Arritmia	1	0	1	0	0
Hipotensión	12	9	0	3	0
Hipertensión	5	5	0	0	0
<i>Gastrointestinal/hepático</i>					
Diarrea	1	0	1	0	0
Estreñimiento	14	5	2	6	1
Náuseas	11	11	0	0	0
Vómitos	4	4	0	0	0
Dolor abdominal	9	9	0	0	0
Hemorragia digestiva	1	0	0	1	0
<i>Respiratorio</i>					
Tos	5	5	0	0	0
Disnea	18	17	1	0	0
Broncoespasmo	2	0	1	1	0
<i>Neurológico/Psiquiátrico</i>					
Mareo	8	8	0	0	0
Trastorno extrapiramidal	1	0	0	1	0
Temblor	2	2	0	0	0
<i>Metabolismo/endocrinológico</i>					
Hiperglucemia (diabetes)	13	1	1	8	3
Edema	5	5	0	0	0
<i>Nefro-urológico</i>					
Hematuria	1	0	0	0	1
Retención urinaria	1	0	1	0	0
<b>Total de señales detectadas por <i>Trigger</i></b>	<b>236</b>	<b>140</b>	<b>31</b>	<b>49</b>	<b>16</b>

Tabla 33: Señales de alerta detectadas, otros incidentes sospechosos y causalidad de AAM.

AAM sospechoso detectado SIN <i>Trigger tool</i> (continuación)	N	Causalidad			
		Dudosa	Posible	Probable	Probada
Hiperfagia/obesidad	1	0	1	0	0
Hipercapnia	12	10	2	0	0
Metrorragia	1	0	1	0	0
ICC	12	10	0	2	0
Cardiopatía isquémica	5	5	0	0	0
Intoxicación opiácea	1	0	0	0	1
AVC	7	3	4	0	0
TEP	1	0	1	0	0
Anemia (otras)	2	0	0	2	0
Isquemia arterial	1	0	0	1	0
TVP	1	0	0	1	0
Hipocolesterolemia	1	0	0	1	0
ITU	1	0	0	0	1
Sub-oclusión intestinal	1	0	0	1	0
Hiperuricemia	1	0	0	1	0
Total de señales detectadas sin <i>Trigger</i>	48	28	9	9	2
<b>TOTAL AAM sospechosos detectados</b>	<b>284</b>	<b>168</b>	<b>40</b>	<b>58</b>	<b>18</b>

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; AVC: accidente Vascular-Cerebral; TEP: TromboEmbolismo Pulmonar; TVP: Trombosis Venosa Profunda; ITU: Infección del Tracto Urinario.

Tabla 33: Señales de alerta detectadas, otros incidentes sospechosos y causalidad de AAM.

Señales de alerta sin resultados:

- i) Señales de laboratorio: *Clostridium difficile*, TTP supratrapéutico, TSH supratrapéutico, leucopenia, TSH subtrapéutico, CPK elevada.
- ii) Señales de concentración de fármaco: aminoglicósidos, fenitoína, litio, teofilina, procainamida, primidona, quinidina, ácido valproico, fenobarbital, carbamazepina, disopiramida, vancomicina, lidocaína.
- iii) Señales de antidotos: naloxona, glucosa/glucagón, protamina, anticuerpos anti-digoxina, epinefrina, metronidazol/vancomicina, benzotropina/trihexifenadilo, lepirudina, poliestireno sódico, difenhidramina/antihistamínico, flumazenilo, droperidol, antidiarreico.
- iv) Señales relacionadas con intoxicaciones o falta de uso de medicamentos: carbón activo, corticoide tópico, antiepilépticos.
- v) Diagnósticos alertantes: mialgia, miopatía, calambres, epigastralgia, hematemesis, melenas, rectorragia, pancreatitis, fibrosis pulmonar, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, erupción cutánea, urticaria, ataxia, convulsiones, discinesia, cefalea, síndrome neuroléptico maligno, insomnio, nerviosismo, síndrome Cushing, hemorragia intracraneal, epistaxis, anemia hemolítica, anemia aplásica.
- vi) Otras: Rash cutáneo, shock anafiláctico, efecto adverso por parada brusca de medicación, traslado a nivel asistencial superior.

Mediante el uso del algoritmo de *Naranjo* (en 261 Casos) y del algoritmo de *Hallas* (en 23 casos) y, conjuntamente con la revisión multidisciplinar del equipo médico de la UGA, se desestimaron 168 casos por ser considerados de causalidad dudosa y 40 casos por ser considerados de causalidad posible, es decir, en total 208 casos. De esta forma, se consideraron como válidos 76 AAM finales, 58 casos por causalidad probable (76.31 %) y 18 casos por causalidad probada (23.69 %), que afectaron a 58 pacientes diferentes (seis pacientes tuvieron dos o más AAM simultáneamente), es decir, el resultado de la variable principal del estudio (AAM/paciente) fue de un 24.68 % de la muestra incluida en el estudio.

La descripción de los AAM hallados, así como las familias de fármacos y grupos farmacoterapéuticos implicados según la clasificación ATC, puede observarse en detalle en la tabla 34.

De todos los AAM hallados, la descoagulación excesiva por el uso de anticoagulantes y las alteraciones en las glucemias, tanto hiperglicemias secundarias al uso de corticoides como las hipoglicemias sintomáticas por antidiabéticos, fueron las principales causas (17.11 % cada una). También fueron de relevancia las alteraciones metabólicas-electrolíticas por el uso de diuréticos (14.47 %), así como la insuficiencia renal aguda por el uso de AINEs y el estreñimiento por el uso de opiáceos (9.21 % cada una).

Las intoxicaciones medicamentosas (efectos adversos a sustancias exógenas) a causa de intoxicaciones digitálicas y opiáceas fueron responsables del 7.89 % de los AAM. Por último, existieron diversos AAM con una representación inferior al 5 % y que siendo de diferente naturaleza, supusieron el 25 % de los casos. Estos casos fueron situaciones de hipotensión sintomática, insuficiencia cardíaca, síndrome anémico, enfermedad arterial (isquemia arterial), hemorragia digestiva, hematuria, hiperuricemia, infección del tracto urinario, extrapiramidalismo, obstrucción intestinal, hipocolesterolemia, afectaciones del sistema respiratorio y otras enfermedades del sistema hematopoyético y de la serie blanca.

En cuanto a los fármacos que causaron los AAM, cinco familias farmacológicas representaron el 73.68 % de los AAM. Estos fueron, por orden de importancia: los antitrombóticos (23.68 %), corticoides (14.47 %), diuréticos (13.16 %), analgésicos (11.84 %) y antiinflamatorios (10.53 %). Las otras familias farmacológicas que causaron AAM con un porcentaje inferior al 10 % de los casos acontecidos, fueron fármacos de la terapia cardiológica (por ejemplo, la digoxina), antagonistas del sistema renino-angiotensina (como los IECAs y los ARA-II). Los fármacos con

menor impacto fueron de grupos como algunos antidiabéticos, antineoplásicos, antibacterianos, fármacos para alteraciones lipídicas, psicolépticos, preparados para la tos o bloqueantes del canal de calcio. El detalle de los principios activos implicados en los AAM puede observarse en detalle en la tabla 35. En algunas ocasiones, como por ejemplo, en el caso de las hipotensiones sintomáticas o las situaciones de toxicidad medular por el uso de quimioterapia, se asociaron a la combinación de varios fármacos (combinación de antihipertensivos o citostáticos), sin que se pudiera dilucidar un causante único del AAM.

En conjunto, y ordenados por sistemas fisiológicos, los fármacos para tratar el sistema cardiovascular fueron los de mayor importancia (28.95 %), seguido de los destinados para la sangre y órganos hematopoyéticos (25.00 %), así como las hormonas (14.47 %), del sistema nervioso (14.47 %) y del sistema músculo-esquelético (10.53 %).

<b>Familia farmacológica (según ATC)</b>	<b>Nº AAM ocasionados</b>	<b>Sistema Fisiológico (según ATC)</b>	<b>Nº AAM ocasionados</b>	<b>Acontecimientos Adversos por Medicamentos</b>	<b>Nº AAM ocasionados</b>
Antitrombóticos	18 (23,68 %)	Sistema Cardiovascular	22 (28,95 %)	Descoagulación	13 (17,11 %)
Corticoides sistémicos	11 (14,47 %)	Sangre y Órganos Hematopoyéticos	19 (25,00 %)	Hiperglicemias e Hipoglicemias	13 (17,11 %)
Diuréticos	10 (13,16 %)	Hormonas (Excluidas Sexuales e Insulina)	11 (14,47 %)	Alteraciones metabólicas electrolíticas	11 (14,47 %)
Analgésicos	9 (11,84 %)	Sistema Nervioso	10 (13,16 %)	Insuficiencia Renal Aguda	7 (9,21 %)
Antiinflamatorios	8 (10,53 %)	Sistema Musculo-Esquelético	8 (10,53 %)	Estreñimiento	7 (9,21 %)
Terapia Cardíaca	5 (6,58 %)	Tracto Alimentario y Metabolismo	2 (2,63 %)	Efectos adversos a sustancias exógenas	6 (7,89 %)
Antagonistas Sistema Renina-Angiotensina	5 (6,58 %)	Antineoplásicos e Inmunomoduladores	2 (2,63 %)	Hipotensión	3 (3,95 %)
Fármacos para diabetes	2 (2,63 %)	AntiInfecciosos Sistémicos	1 (1,32 %)	Insuficiencia Cardíaca	2 (2,63 %)
Antineoplásicos	2 (2,63 %)	Sistema Respiratorio	1 (1,32 %)	Anemias	2 (2,63 %)
Psicolépticos	1 (1,32 %)			Enfermedad Arterial	2 (2,63 %)
Preparados para la tos	1 (1,32 %)			Hemorragias: Hematuria y Digestiva	2 (2,63 %)
Antianémicos	1 (1,32 %)			Hiperuricemia	1 (1,32 %)
Bloqueantes Canales Calcio	1 (1,32 %)			Alteraciones extrapiramidales	1 (1,32 %)
Hipolipemiantes	1 (1,32 %)			Infección Tracto Urinario	1 (1,32 %)
Antibacterianos sistémicos	1 (1,32 %)			Obstrucción Intestinal	1 (1,32 %)
				Otras enfermedades del sistema hematopoyético	1 (1,32 %)
				Otras enfermedades del sistema respiratorio	1 (1,32 %)
				Desnutrición (hipocolesterolemia)	1 (1,32 %)
				Enfermedades de la serie blanca	1 (1,32 %)
<b>Total</b>	<b>76 (100 %)</b>	<b>Total</b>	<b>76 (100 %)</b>	<b>Total</b>	<b>76 (100 %)</b>

Tabla 34: Descripción de los AAM y de las familias farmacológicas y grupos terapéuticos según clasificación ATC implicados en los AAM.

Principio Activo	N	Ejemplos
Ácido Acetilsalicílico	2	Anemia, Hemorragia digestiva Alta
Acenocumarol	13	Hiperdescoagulación, Hematuria
Acenocumarol + Azitromicina	1	Interacción medicamentosa que causa hiperdescoagulación
Heparina bajo peso molecular	2	Isquemia arterial, TVP
Amilorida/Hidroclortiazida/Enalapril	1	Hipotensión atribuida a la combinación de los diferentes fármacos
Clortalidona	2	Hiponatremia, Hipopotasemia
Darbepoetina	1	Hiperhemoglobinemia
Dexametasona	3	Hiperglicemia
Dexketoprofeno	1	Insuficiencia renal aguda
Digoxina	5	Intoxicación digitalica
Enalapril	3	Hiperpotasemia, Insuficiencia renal aguda
Enalapril + Hidroclortiazida	1	Hipotensión atribuida a la combinación de los diferentes fármacos
Fentanilo	5	Estreñimiento, Intoxicación opiácea
Furosemida	5	Hiponatremia, Hipopotasemia
Glimepirida	1	Hipoglicemia
Haloperidol	1	Extrapiramidalismo
Hidroclortiazida	3	Hipopotasemia, Hiperuricemia
Ibuprofeno	6	Insuficiencia Cardíaca Insuficiencia renal aguda
Insulina	1	Hipoglicemia
Lacidipino/Valsartan/Hidroclortiazida	1	Hipotensión atribuida a la combinación de los diferentes fármacos
Mesna	1	Broncoespasmo
Morfina	4	Estreñimiento Obstrucción intestinal
Naproxeno	1	Insuficiencia renal aguda
Nitrofurantoina	1	Infección del tracto urinario
Paclitaxel/Carboplatino	2	Anemia, Neutropenia
Prednisona	8	Hiperglicemia
Simvastatina	1	Hipocolesterolemia

Tabla 35: Principios activos implicados en los AAM

### 5.2.2. Gravedad, consecuencias clínicas y evitabilidad

Del total de los 76 AAM hallados, el 69.74 % (53 AAM) ocurrió en 44 pacientes diferentes (18.72 % de la muestra incluida en el estudio) y fueron considerados no graves, es decir, categoría E (daño temporal y que requiere intervención) dentro de la clasificación *Ruiz-Jarabo*. Estos AAM se consideraron que acompañaban al ingreso hospitalario, pero que no eran la causa principal del mismo, sino una comorbilidad asociada.

Los restantes 23 AAM hallados, es decir el 30.26 % del total, afectaron a 20 pacientes diferentes (el 8.51 % de la muestra incluida en el estudio) y fueron considerados graves. Estos AAM fueron de la categoría F (daño temporal que precisa o prolonga hospitalización) en 19 ocasiones, de la categoría G (daño permanente) en 2 ocasiones y de la categoría H (daño que requiere intervención para mantener la vida) en 2 ocasiones también.

No se identificaron AAM de categoría I, es decir, que contribuyesen a la muerte del paciente. De la misma forma, los casos de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con AAM, sucedieron en aquellos casos con AAM no graves (categoría E) y sin que estos AAM tuvieran relación. El detalle de estos casos puede observarse en la tabla 36. El diagrama de flujo final con los pacientes incluidos y su relación con los AAM puede observarse en la figura 6.

Gravedad AAM	N casos	Ejemplos	Evitabilidad	Mortalidad Total Intrahospitalaria
Categoría E	53	Anemia Estreñimiento Extrapiramidalismo Hematuria Hiperdescoagulación Hiperglicemia Hiperhemoglobinemia Hiperpotasemia Hiperuricemia Hipocolesterolemia Hiponatremia Hipopotasemia Hipotensión Insuficiencia renal aguda Intoxicación digitálica	52 (98.11 %)	7 (15.90 %)

Tabla 36: Gravedad y evitabilidad de los AAM.

Gravedad AAM (continuación)	N casos	Ejemplos	Evitabilidad	Mortalidad Total Intrahospitalaria
Categoría F	19	Broncoespasmo Hemorragia digestiva alta Hiperdescoagulación Hiperglicemia Hipoglicemia Hipotensión Infección del tracto urinario Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal aguda Intoxicación digitálica Intoxicación opiácea Isquemia arterial Neutropenia Obstrucción intestinal	16 (84.21 %)	0 (0.0 %)
Categoría G	2	Hipoglicemia (caída) Trombosis venosa profunda	2 (100 %)	0 (0.0 %)
Categoría H	2	Anemia Insuficiencia renal aguda	2 (100 %)	0 (0.0 %)
Categoría I	0	-	-	-
TOTAL	76	-	72 (94.45 %)	7 (12.5 %)

Tabla 36: Gravedad y evitabilidad de los AAM.

Por otra parte, no existieron diferencias entre los grupos de pacientes con o sin AAM, en cuanto a los días de estancia hospitalaria ( $p = 0.76$ ), destino al alta hospitalaria ( $p = 0.41$ ) ni mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0.30$ ). Al considerar los grupos de pacientes con AAM graves que motivaron el ingreso hospitalario en comparación con el resto de pacientes, la situación fue similar, es decir, sin diferencias en cuanto a días de estancia hospitalaria ( $p = 0.52$ ), destino al alta hospitalaria ( $p = 0.83$ ) o mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0.054$ ) (tabla 37).

Tipo de pacientes	Días de estancia hospitalaria (mediana, IQR)	Destinación alta hospitalaria		
		Domicilio	Atención Intermedia	Defunción
Pacientes sin AAM	6.0 (4 – 8)	80 (45.2 %)	72 (40.7 %)	25 (14.1 %)
Pacientes con AAM (todos)	6.0 (4 – 8)	31 (53.54 %)	18 (31.0 %)	9 (15.5 %)
AAM NO motivo de ingreso hospitalario	6.0 (4 – 8)	21 (55.3 %)	10 (26.3 %)	7 (18.4 %)
AAM SI motivo de ingreso hospitalario	7.0 (5 – 8.5)	10 (50.0 %)	8 (40.0 %)	2 (10.00 %)

Tabla 37: Consecuencias clínicas de los pacientes con AAM, en días de estancia hospitalaria y destinación al alta hospitalaria.



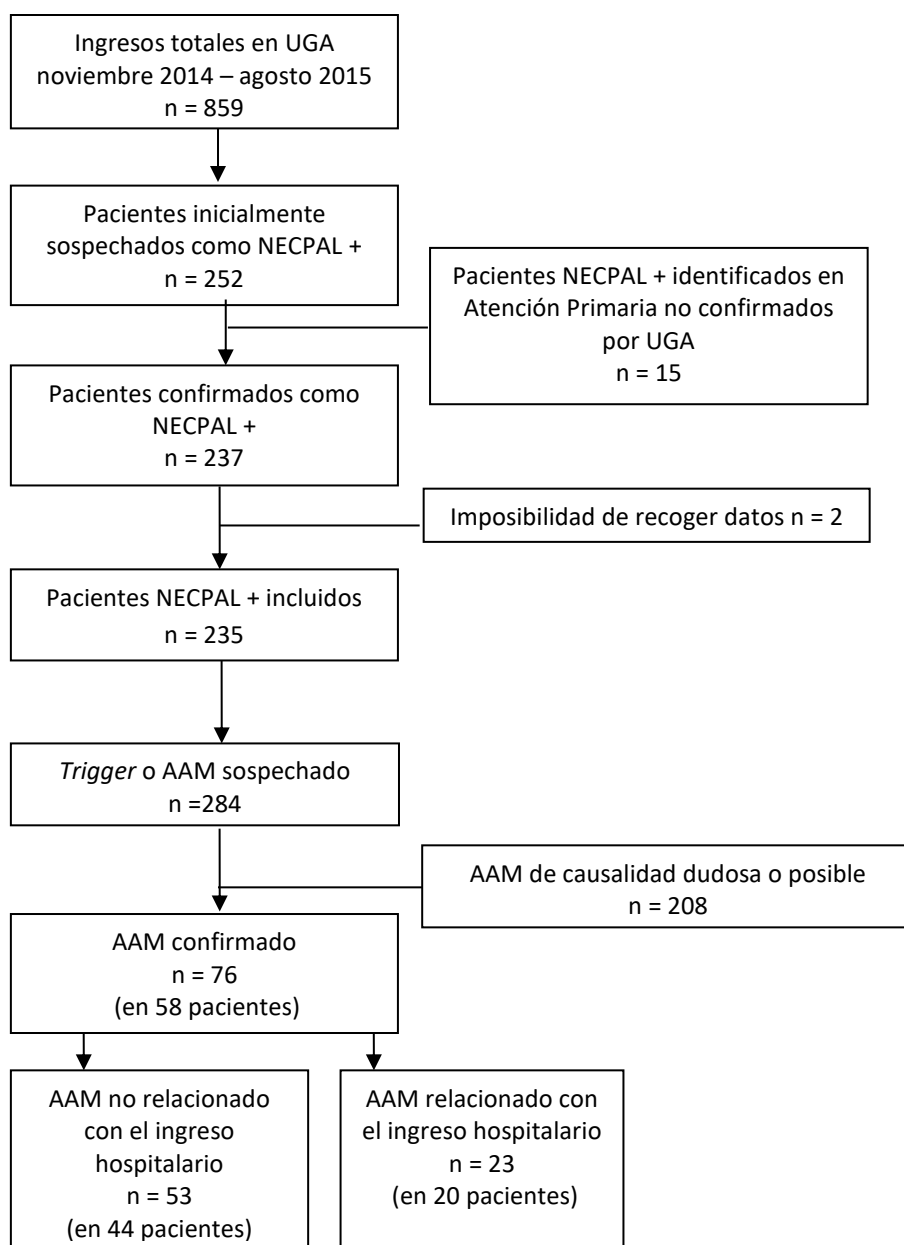


Figura 6: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en relación a los AAM.

En cuanto a la evitabilidad y según test de *Schumock-Thornton*, el 94.45 % de los AAM se consideraron evitables y el resto (5.55 %) correspondieron a reacciones adversas a medicamentos (RAM) o AAM no prevenibles. Los casos de AAM más graves, es decir, aquellos de categorías G y H, fueron todos evitables, y de los AAM causantes del ingreso hospitalario (categorías F, G y H) se consideraron evitables el 86.95 % de los casos.

### 5.2.3. Factores de riesgo asociados

#### 5.2.3.1. Factores socio-demográficos y clínicos

No existieron diferencias entre los grupos con o sin presencia de AAM, en cuanto a la edad ( $p = 0.48$ ), sexo ( $p = 0.75$ ), procedencia de domicilio o residencia ( $p = 0.17$ ), síndromes geriátricos como las caídas ( $p = 0.84$ ), disfagia ( $p = 0.42$ ), dolor ( $p = 0.57$ ), úlceras ( $p = 0.38$ ), estreñimiento ( $p = 0.54$ ), disnea ( $p = 0.07$ ), hipoacusia ( $p = 0.42$ ), disminución visual ( $p = 0.61$ ), malnutrición ( $p = 0.31$ ), insomnio ( $p = 0.12$ ), síndrome ansioso-depresivo ( $p = 0.85$ ) o incontinencia urinaria ( $p = 0.43$ ) (tabla 37). Tampoco existieron diferencias en cuanto al deterioro cognitivo ( $p = 0.14$ ), funcionalidad según índice de Barthel ( $p = 0.31$ ), categoría de patología crónica avanzada según NECPAL ( $p = 0.84$ ) ni hospitalizaciones previas ( $p = 0.64$ ) (tabla 38).

En el caso de considerar los AAM graves, es decir, aquellos que fueron el motivo del ingreso hospitalario y en comparación con el resto de pacientes, tampoco existieron diferencias en cuanto a la edad ( $p = 0.20$ ), sexo ( $p = 0.66$ ), procedencia de domicilio o residencia ( $p = 0.63$ ), síndromes geriátricos como las caídas ( $p = 0.30$ ), disfagia ( $p = 0.30$ ), dolor ( $p = 0.39$ ), úlceras ( $p = 0.86$ ), estreñimiento ( $p = 0.49$ ), disnea ( $p = 0.34$ ), hipoacusia ( $p = 0.72$ ), disminución visual ( $p = 0.99$ ), malnutrición ( $p = 0.65$ ), insomnio ( $p = 0.19$ ), síndrome ansioso-depresivo ( $p = 0.79$ ) o incontinencia urinaria ( $p = 0.49$ ). Tampoco existieron diferencias en cuanto al deterioro cognitivo ( $p = 0.15$ ), funcionalidad según índice de Barthel ( $p = 0.27$ ), categoría de patología crónica avanzada según NECPAL ( $p = 0.63$ ) ni hospitalizaciones previas ( $p = 0.76$ ) (tabla 38).

Así pues, no existió ningún factor de riesgo para la presencia de AAM totales o AAM graves que motivasen el ingreso hospitalario, relacionados con las condiciones socio-demográficas y clínicas basales de los pacientes.

Variable	Total población	NO AAM	SI AAM			
			TODOS AAM	AAM NO motivo ingreso hospitalario	AAM SI motivo ingreso hospitalario	
N (episodios)	235	177	58	38	20	
Edad (años)(DE)	86.80 (5.37)	86.94 (5.59)	86.37 (4.66)	86.89 (4.22)	85.40 (5.38)	
Sexo	Mujer	154 (65.50 %)	115 (65.0 %)	39 (67.2 %)	25 (65.78 %)	14 (70.00 %)
	Hombre	81 (34.50 %)	62 (35.0 %)	19 (32.8 %)	13 (34.21 %)	6 (30.00 %)
Procedencia	Domicilio	153 (65.10 %)	111 (62.7 %)	42 (72.4 %)	28 (73.68 %)	14 (70.00 %)
	Residencia	82 (34.90 %)	66 (37.3 %)	16 (27.6 %)	10 (26.32 %)	6 (30.00 %)
Caídas	108 (46.0 %)	82 (46.3 %)	26 (44.8 %)	19 (50.00 %)	7 (35.00 %)	
Disfagia	108 (46.0 %)	84 (47.5 %)	24 (41.4 %)	17 (44.73 %)	7 (35.00 %)	
Dolor	74 (31.5 %)	54 (30.5 %)	20 (34.5 %)	12 (31.57 %)	8 (40.00 %)	
Úlceras	55 (23.4 %)	39 (22.0 %)	16 (27.6 %)	11 (28.94 %)	5 (25.00 %)	
Estreñimiento	146 (62.1 %)	108 (61.0 %)	38 (65.5 %)	27 (71.05 %)	11 (55.00 %)	
Disnea	94 (40.0 %)	65 (36.7 %)	29 (50.0 %)	19 (50.00 %)	10 (20.00 %)	
Hipoacusia	79 (33.6 %)	62 (35.0 %)	17 (29.3 %)	11 (28.94 %)	6 (30.00 %)	
Disminución Visual	59 (25.1 %)	43 (24.3 %)	16 (27.6 %)	11 (28.94 %)	5 (25.00 %)	
Malnutrición	69 (29.4 %)	55 (31.1 %)	14 (24.1 %)	9 (23.68 %)	5 (25.00 %)	
Insomnio	138 (58.7 %)	109 (61.6 %)	29 (50.0 %)	20 (52.63 %)	9 (45.00 %)	
Síndrome ansioso-depresivo	111 (47.2 %)	83 (46.9 %)	28 (48.3 %)	18 (47.36 %)	10 (50.00 %)	
Incontinencia urinaria	179 (76.2 %)	137 (77.4 %)	42 (72.4 %)	28 (73.68 %)	14 (70.00 %)	
Deterioro cognitivo	166 (70.6 %)	130 (73.4 %)	36 (62.1 %)	26 (68.42 %)	10 (50.00 %)	
Deterioro cognitivo						
Ausente	69 (29.4 %)	47 (26.6 %)	22 (37.9 %)	12 (31.57 %)	10 (50.00 %)	
Leve	33 (14.0 %)	27 (15.3 %)	6 (10.3 %)	5 (13.15 %)	1 (5.00 %)	
Moderado	46 (19.6 %)	32 (18.1 %)	14 (24.1 %)	10 (26.31 %)	4 (20.00 %)	
Avanzado	87 (37.0 %)	71 (40.1 %)	16 (27.6 %)	11 (28.94 %)	5 (25.00 %)	
Índice de Barthel						
IB 80 – 100	62 (26.4 %)	49 (27.7 %)	13 (22.4 %)	7 (18.40 %)	6 (30.00 %)	
IB 60 – 75	51 (21.7 %)	41 (23.2 %)	10 (17.2 %)	4 (10.50 %)	3 (15.00 %)	
IB 40 – 55	53 (22.6 %)	38 (21.5 %)	15 (25.9 %)	10 (26.30 %)	5 (25.00 %)	
IB 20 – 35	34 (14.5 %)	27 (15.3 %)	7 (12.1 %)	8 (21.10 %)	2 (10.00 %)	
IB 0 – 15	35 (14.9 %)	22 (12.4 %)	13 (22.4 %)	9 (23.70 %)	4 (20.00 %)	
Hospitalizaciones previas (mediana, IQR)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	
Grupo NECPAL +						
Enfermedad demencia	124 (52.8 %)	95 (53.7 %)	29 (50.0 %)	20 (52.60 %)	9 (45.00 %)	
Enfermedad orgánica	79 (33.6 %)	59 (33.3 %)	20 (34.5 %)	13 (34.20 %)	7 (35.00 %)	
Enfermedad onco-hematológica	32 (13.6 %)	23 (13.0 %)	9 (15.5 %)	5 (13.20 %)	4 (20.00 %)	

Tabla 38: Factores socio-demográficos y clínicos en función de los AAM de los pacientes.

### 5.2.3.2. Polifarmacia

De forma global, existió un mayor uso (media) de fármacos en el grupo de pacientes con AAM en comparación con los pacientes que no habían sufrido AAM (11.05 vs 8.94;  $p < 0.01$ ) (tabla 39). Según los diferentes niveles de polifarmacia, los pacientes que no habían sufrido AAM, tuvieron mayores proporciones de oligofarmacia y de polifarmacia moderada, mientras que la polifarmacia excesiva fue mayor en el grupo de pacientes que sí habían sufrido AAM. De hecho, y mediante el análisis de regresión logística univariante se determinó que la polifarmacia excesiva era un factor de riesgo para la ocurrencia de AAM (OR 3.77 IC 95 % 1.98 – 7.16,  $p < 0.001$ ) pero no la presencia de polifarmacia moderada (OR 1.82 IC 95 % 0.51 – 6.49,  $p = 0.70$ ), en comparación con los pacientes con oligofarmacia.

En el subgrupo de pacientes en que los AAM fueron determinados como la causa principal del ingreso hospitalario y en comparación con todo el resto de pacientes, también se encontró que existía una mayor media en el uso de fármacos (11.85 vs 9.24;  $p < 0.01$ ), así como de polifarmacia excesiva. De nuevo, la polifarmacia excesiva se halló mediante la regresión logística univariante como un factor de riesgo para padecer AAM que motivasen el ingreso hospitalario (OR 3.78; IC 95 % 1.33 – 10.80,  $p < 0.013$ ) pero no la presencia de polifarmacia moderada (OR 1.73 IC 95 % 0.22 – 13.73,  $p = 0.60$ ), en comparación con los pacientes con oligofarmacia (tabla 39).

En el análisis por regresión logística multivariante (ajustado por medicación inapropiada según criterios MAI y carga anticolinérgica según escala ADS), la polifarmacia excesiva se estableció como factor de riesgo tanto para la ocurrencia de AAM totales (OR 3.02 IC 95 % 1.48 – 6.19,  $p = 0.002$ ) como para la presencia de AAM relacionados con el ingreso hospitalario (OR 3.36 IC 95 % 1.07 – 10.59,  $p = 0.038$ ).

Variable	Pacientes SIN AAM	Pacientes CON AAM			Regresión univariante (Odds Ratio - IC 95 %) (Todos AAM vs NO AAM)	Regresión multivariante (Odds Ratio - IC 95 %) (Todos AAM vs NO AAM) *	Regresión univariante (Odds Ratio - IC 95 %) (AAM SI motivo ingreso hospitalario vs resto pacientes)	Regresión multivariante (Odds Ratio - IC 95 %) (AAM SI motivo ingreso hospitalario vs resto pacientes) *
		Todos	AAM NO motivo de ingreso hospitalario	AAM SI motivo de ingreso hospitalario				
N	177	58 <sup>1</sup>	44 <sup>1</sup>	23 <sup>1</sup>	-	-	-	-
Fármacos (media, DE)	8.94 (3.53)	11.05 (4.05)	10.63 (3.66)	11.85 (4.70)	-	-	-	-
Oligofarmacia (0 – 4 fármacos)	16 (9.0 %)	3 (5.2 %)	2 (5.30 %)	1 (5.00 %)	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos)	92 (52.0 %)	14 (24.1 %)	10 (26.30 %)	4 (20.00 %)	OR 1.82 (0.51 – 6.49) <sup>2</sup>	No aplicable	OR 1.73 (0.22 – 13.73) <sup>2</sup>	No aplicable
Polifarmacia excesiva (≥ 10 fármacos)	69 (39.0 %)	41 (70.7 %)	26 (68.40 %)	15 (75.00 %)	OR 3.77 (1.98 – 7.16) <sup>3</sup>	OR 3.02 (1.48 – 6.19) <sup>3,4</sup>	OR 3.78 (1.33 – 10.80) <sup>3</sup>	OR 3.36 (1.07 – 10.59) <sup>3,4</sup>
MAI (mediana, IQR)	22.00 (11 – 33)	29.50 (17.7 – 40.0)	26.50 (14.7 – 41.7)	32.00 (20.5 – 37.2)	OR 1.95 (1.05 – 3.59) <sup>5</sup>	OR 1.41 (0.72 – 2.76) <sup>7</sup>	OR 2.35 (0.872 – 6.357) <sup>5</sup>	No aplicable
Criterios STOPP	155 (87.6 %)	53 (91.4 %)	36 (94.7 %)	17 (85.0 %)	OR 1.50 (0.54 – 4.17)	No aplicable	OR 0.71 (0.19 – 2.60)	No aplicable
DBI (mediana, IQR)	1.16 (0.5 – 1.55)	1.16 (0.5 – 1.98)	1.16 (0.5 – 1.76)	1.26 (0.54 – 2.03)	OR 1.31 (0.62 – 2.05)	No aplicable	OR 1.60 (0.63 – 4.02)	No aplicable
ADS (mediana, IQR)	2.00 (2 – 4)	3.00 (2 – 5)	3.00 (2 – 5)	3.50 (3 – 5)	OR 3.32 (1.72 – 6.41) <sup>5</sup>	OR 2.32 (1.13 – 4.78) <sup>6</sup>	OR 3.89 (1.25 – 12.01) <sup>5</sup>	OR 2.38 (0.69 – 8.14) <sup>6</sup>
MRCI (media, DE)	35.60 (15.14)	45.32 (18.52)	43.01 (16.01)	49.72 (22.23)	OR 3.63 (1.88 – 7.03) <sup>5</sup>	OR 2.90 (1.44 – 5.83) <sup>8</sup>	OR 4.19 (1.35 – 12.94) <sup>5</sup>	OR 3.66 (1.12 – 11.92) <sup>8</sup>

Tabla 39: Factores farmacológicos asociados con los AAM de los pacientes.

1. Seis pacientes tuvieron simultáneamente AAM no relacionados con el ingreso hospitalario y AAM relacionados con el ingreso hospitalario. 2. Comparación polifarmacia 0 – 4 fármacos vs ≥ 5 fármacos. 3. Comparación polifarmacia 0 – 9 fármacos vs ≥ 10 fármacos. 4. Regresión logística multivariante ajustada por ADS y MAI [MRCI no se aplica debido a la fuerte correlación con polifarmacia ( $R\text{-Pearson} = 0.93$ )]. 5. Mediana como punto de corte/referencia para la regresión logística univariante. 6. Regresión logística multivariante ajustada por polifarmacia, MRCI y MAI. 7. Regresión logística multivariante ajustada por polifarmacia, MRCI y ADS. 8. Regresión logística multivariante ajustada por ADS y MAI [polifarmacia no se aplica debido a la fuerte correlación con MRCI ( $R\text{-Pearson} = 0.93$ )].

En el estudio pormenorizado de los principales grupos terapéuticos según clasificación ATC-3 implicados en los AAM (tabla 40), se evidenció una elevada prevalencia de uso para algunos grupos farmacológicos en los pacientes con AAM, con respecto a los que no tuvieron, y en algunos casos, cierta tendencia a las diferencias en el uso (como el caso de los opiáceos o los antiagregantes). Sin embargo, en global y para ningún grupo farmacológico (o combinación de ellos), existió significación estadística en la comparativa del uso entre pacientes con o sin AAM, incluso también para el grupo de pacientes con AAM que motivasen el ingreso hospitalario. Así pues, no se pudo establecer que ningún grupo farmacológico constituyese de forma aislada, un factor de riesgo para la presencia de AAM (totales o que motivasen el ingreso hospitalario).

Variable	Uso de fármacos en pacientes SIN AAM	Uso de fármacos en pacientes CON AAM		
		Todos	AAM NO motivo de ingreso hospitalario	AAM SI motivo de ingreso hospitalario
N	177	58 <sup>1</sup>	44 <sup>1</sup>	23 <sup>1</sup>
AINEs	13 (7.3 %)	4 (6.9 %) p = 0.90 <sup>2</sup>	1 (2.63 %)	3 (15.0 %) p = 0.17 <sup>3</sup>
Diuréticos	98 (55.4 %)	33 (56.9 %) p = 0.83 <sup>2</sup>	21 (55.26 %)	12 (60.0 %) p = 0.68 <sup>3</sup>
IECAs/ARA-II	53 (29.9 %)	11 (19.0 %) p = 0.10 <sup>2</sup>	6 (15.79 %)	5 (25.0 %) p = 0.81 <sup>3</sup>
Suplementos minerales	28 (15.8 %)	8 (13.8 %) p = 0.71 <sup>2</sup>	5 (13.16 %)	3 (15.0 %) p = 0.96 <sup>3</sup>
Diurético + Suplemento mineral	101 (57.1 %)	33 (56.9 %) p = 0.98 <sup>2</sup>	21 (55.26 %)	12 (60.0 %) p = 0.77 <sup>3</sup>
Opiáceos	26 (14.7 %)	15 (25.9 %) p = 0.053 <sup>2</sup>	9 (23.68 %)	6 (30.0 %) p = 0.13 <sup>3</sup>
Corticoides	32 (18.1 %)	8 (13.8 %) p = 0.45 <sup>2</sup>	8 (21.05 %)	0 (0.0 %) p = 0.99 <sup>3</sup>
Anticoagulantes orales	31 (17.5 %)	11 (19.0 %) p = 0.80 <sup>2</sup>	9 (23.68 %)	2 (10.0 %) p = 0.34 <sup>3</sup>
Antiagregantes	67 (37.9 %)	14 (24.1 %) p = 0.059 <sup>2</sup>	9 (23.68 %)	5 (25.0 %) p = 0.35 <sup>3</sup>
Anticoagulantes + Antiagregantes	97 (54.8 %)	25 (43.1 %) p = 0.12 <sup>2</sup>	18 (47.37 %)	7 (35.0 %) p = 0.12 <sup>3</sup>

Tabla 40: Grupos terapéuticos asociados con los AAM de los pacientes.

1. Seis pacientes tuvieron simultáneamente AAM no relacionados con el ingreso hospitalario y AAM relacionados con el ingreso hospitalario. 2. Comparación entre los grupos de pacientes con AAM vs resto de pacientes. 3. Comparación entre los grupos de pacientes con AAM que causan ingreso hospitalario vs resto de pacientes.

### 5.2.3.3. Prescripción potencialmente inapropiada (PIM)

#### *Criterios Implícitos*

No existieron diferencias globales de PPI (presencia o no presencia) según los criterios MAI en relación con los AAM, y por lo tanto, la presencia de PPI no pudo constituir un factor de riesgo, según regresión logística univariante, para sufrir un AAM (OR 1.65 IC 95 % 0.19 – 14.48,  $p = 0.64$ ) ni tampoco para los AAM que motivasen ingresos hospitalarios (OR 1.00 IC 95 % 0.01 – >99.99,  $p = 0.99$ ).

No obstante, sí que se pudieron observar algunas diferencias en cuanto alguno de los apartados concretos de la herramienta MAI. Así, dos de las 10 cuestiones que formula el test MAI, como son la pregunta número dos (¿es el medicamento efectivo para la enfermedad?) y la pregunta número seis (¿existen interacciones fármaco-fármaco clínicamente significantes?) sí que resultaron ser significativamente más prevalentes entre los pacientes con AAM. Así, y para los AAM totales, los dos ítems resultaron ser un factor de riesgo según regresión logística univariante (pregunta 2: OR 3.04 IC 95 % 1.22 – 7.55,  $p = 0.016$ ; pregunta 6: OR 2.07 IC 95 % 1.13 – 3.79,  $p = 0.018$ ) (tabla 41).

En cuanto a la aportación cuantitativa de la PPI según criterios MAI, sí que existieron diferencias entre los pacientes que presentaban AAM respecto a los que no. Así, los pacientes con valores MAI superiores a la mediana de la población (comparado con los pacientes con valores inferiores) y según regresión logística univariante, tuvieron un mayor riesgo de sufrir un AAM (OR 1.95 IC 95 % 1.05 – 3.59,  $p = 0.032$ ). Sin embargo, no se pudo hallar esta asociación cuando se consideraron únicamente los AAM que fueron motivo de ingreso hospitalario (OR 2.35 IC 95 % 0.87 – 6.35,  $p = 0.091$ ).

Tampoco existió relación estadísticamente significava para considerar la PPI elevada según MAI (superior a la mediana), como un factor de riesgo para la presencia de AAM, cuando se realizó el análisis por regresión logística multivariante (OR 1.41 IC 95 % 0.72 – 2.76,  $p = 0.30$ ; ajustado por polifarmacia, carga anticolinérgica según escala ADS y complejidad terapéutica según escala MRCI) (tabla 39).

<b>Criterio MAI</b>	<b>% pacientes CON AAM</b>	<b>% pacientes SIN AAM</b>	<b>OR (IC 95 %) Para todos los AAM</b>	<b>OR (IC 95 %) Para los AAM motivo de ingreso hospitalario</b>
#1 ¿Existe la indicación para el medicamento?	79.3 %	71.2 %	1.55 (0.76 – 3.16)	2.19 (0.62 – 7.75)
#2 ¿Es el medicamento efectivo para esta enfermedad?	89.7 %	74.0 %	3.04 (1.22 – 7.55)	2.72 (0.61 – 12.15)
#3 ¿Las instrucciones de uso son adecuadas?	84.5 %	76.3 %	1.69 (0.76 – 3.73)	2.65 (0.59 – 11.84)
#4 ¿La pauta de administración es práctica para el paciente?	79.3 %	71.2 %	1.55 (0.76 – 3.16)	2.19 (0.62 – 7.75)
#5 ¿La pauta de administración es práctica para el paciente?	84.5 %	75.1 %	1.80 (0.81 – 3.96)	2.79 (0.62 – 12.47)
#6 ¿Existen interacciones fármaco-fármaco clínicamente significantes?	48.3 %	31.1 %	2.07 (1.13 – 3.79)	2.42 (0.96 – 6.12)
#7 ¿Existen interacciones fármaco-enfermedad clínicamente significantes?	67.2 %	61.6 %	1.28 (0.68 – 2.39)	1.10 (0.42 – 2.87)
#8 ¿Existe una duplicidad innecesaria con otro fármaco?	27.6 %	16.1 %	1.72 (0.86 – 3.47)	1.76 (0.64 – 4.86)
#9 ¿Es aceptable la duración del tratamiento?	93.1 %	89.8 %	1.52 (0.49 – 4.71)	1.01 (0.01 – >99.99)
#10 ¿Es este el medicamento más coste-efectivo comparado con otros con la misma eficacia?	82.8 %	78.5 %	1.31 (0.60 – 2.83)	1.50 (0.42 – 5.34)
TOTAL	98.3 %	97.2 %	1.65 (0.19 – 14.48)	1.00 (0.01 – >99.99)

Tabla 41: Pacientes con AAM según criterios implícitos MAI.



### *Criterios Explícitos*

No existieron diferencias globales de PPI (presencia o no presencia) según los criterios STOPP en relación con los AAM, y por lo tanto la presencia de estos criterios no pudo constituir un factor de riesgo según regresión logística univariante para la presencia de AAM (OR 1.50 IC 95 % 0.54 – 4.17,  $p = 0.43$ ), ni tampoco para los pacientes en que los AAM eran el motivo del ingreso hospitalario (OR 0.71 IC 95 % 0.19 – 2.60,  $p = 0.60$ ) (tabla 39).

Sin embargo, cuando se consideró la presencia de dos o más criterios STOPP, este constituyó un factor de riesgo según regresión logística univariante para la presencia de AAM totales (OR 2.69 IC 95 % 1.33 – 5.43,  $p = 0.006$ ), pero no para los AAM que motivaron el ingreso hospitalario (OR 1.77 IC 95 % 0.62 – 5.07,  $p = 0.28$ ). Esta relación no se pudo mantener cuando se consideró el modelo de regresión logística multivariante para los AAM totales y la presencia de dos o más criterios STOPP (OR 1.83 IC 95 % 0.85 – 3.91,  $p > 0.05$ ; ajustado por polifarmacia, carga anticolinérgica según escala ADS y complejidad terapéutica según MRCI).

La situación fue similar cuando se consideró la presencia de tres o más criterios STOPP, ya que se asoció a los AAM totales según el modelo de regresión logística univariante (OR 2.69 IC 95 % 1.46 – 4.94,  $p = 0.001$ ), pero no a los AAM que originaban el ingreso hospitalario (OR 2.38 IC 95 % 0.93 – 6.08,  $p = 0.069$ ). De la misma manera que con la presencia de dos o más criterios STOPP, cuando se realizó el modelo de regresión logística multivariante, la presencia de tres o más criterios STOPP no fue un factor de riesgo para la presencia de AAM totales (OR 1.73 IC 95 % 0.84 – 3.53,  $p > 0.05$ , ajustado por polifarmacia, carga anticolinérgica según escala ADS y complejidad terapéutica según MRCI).

De hecho, y en la relación de los AAM con los criterios STOPP, únicamente el 31.03 % de los AAM acontecidos tuvieron relación o justificación según estos criterios. Estos episodios de AAM fueron los casos de estreñimiento (u obstrucción intestinal en el caso más grave) causado por el uso de opiáceos de forma regular sin el uso de laxantes de forma concomitante ( $n = 8$ ), insuficiencia renal aguda por el uso de AINEs en pacientes con insuficiencia renal crónica de base con tasas de filtrado glomerular  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $n = 6$ ), insuficiencia cardíaca crónica descompensada en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y el uso concomitante de AINEs ( $n = 2$ ), hipoglicemia por el uso de sulfonilureas de semivida larga como glimepirida ( $n = 1$ ), hiperuricemia en pacientes con antecedentes de gota y uso concomitante de diuréticos tiazídicos ( $n = 1$ ), anemia y/o hemorragia digestiva por uso de AAS a dosis superiores a 150 mg/día ( $n = 2$ ), hiperdescoagulación con uso de acenocumarol en paciente sin indicación clínica justificable para su uso ( $n = 1$ ).

#### 5.2.3.4. Carga anticolinérgica

No existieron diferencias globales de medicación anticolinérgica (presencia o no presencia) en relación con los AAM, y por tanto, no pudo constituir un factor de riesgo según el modelo de regresión logística univariante, el presentar medicación anticolinérgica, tanto para la escala DBI (OR 1.79 IC 95 % 0.75 – 4.29,  $p = 0.18$ ) como para la escala ADS (OR 1.33 IC 95 % 0.36 – 4.49,  $p = 0.66$ ). La situación fue similar si se consideraban los AAM causantes de ingreso hospitalario, tanto para la escala DBI (OR 2.05 IC 95 % 0.45 – 9.22,  $p = 0.34$ ) como para la escala ADS (OR 1.32 IC 95 % 0.16 – 10.62,  $p = 0.79$ ).

En cuanto a la aportación cuantitativa de la medicación anticolinérgica y en el caso de la escala DBI, en la diferenciación de los grupos de pacientes según el valor de la mediana de DBI de la población, no existieron diferencias de AAM totales ( $p = 0.68$ ), en los grupos con elevada carga anticolinérgica (valor superior a la mediana de la muestra) en su comparación con los pacientes con baja carga anticolinérgica (valor inferior a la mediana de la muestra). Tampoco hubo diferencias en caso de considerar el grupo de pacientes con AAM que motivasen el ingreso hospitalario y su relación con la escala DBI ( $p = 0.31$ ).

Tampoco existieron diferencias cuando se consideraron aquellos pacientes con carga anticolinérgica elevada, con valores de DBI  $\geq 2$  puntos, tanto para la presencia de AAM totales (OR 1.27 IC 95 % 0.60 – 2.69,  $p = 0.51$ ) como para los AAM que eran el motivo del ingreso hospitalario (OR 1.60 IC 95 % 0.54 – 4.68,  $p = 0.38$ ) en la comparativa con aquellos pacientes que presentaban baja carga anticolinérgica (valores de DBI  $< 1$  punto).

Sin embargo, sí que existieron diferencias cuando se consideró la escala ADS. En la regresión logística univariante, el hecho de tener cargas anticolinérgicas elevadas (superior a 3 puntos, mediana de la muestra) y en comparación con los pacientes que no presentaron cargas anticolinérgicas elevadas, se demostró como un factor de riesgo asociado a AAM totales (OR 3.32 IC 95 % 1.72 – 6.41,  $p < 0.001$ ) y a AAM que motivaron el ingreso hospitalario (OR 3.89 IC 95 % 1.25 – 12.01,  $p = 0.018$ ). Sin embargo, en el análisis por regresión logística multivariante (ajustado por polifarmacia, medicación inapropiada según escala MAI y complejidad terapéutica según escala MRCI), únicamente se pudo demostrar que la carga anticolinérgica elevada fuera un factor de riesgo para la ocurrencia de AAM totales (OR 2.32 IC 95 % 1.13 – 4.78,  $p = 0.22$ ), pero no para AAM que motivasen el ingreso hospitalario (OR 2.38 IC 95 % 0.69 – 8.14,  $p = 0.16$ ) (tabla 39).

Por último, se valoró el efecto específico de la presencia de medicación anticolinérgica, en dos de los efectos relacionados con su uso:

- i) Presencia de síndrome confusional agudo (SCA) en el momento del ingreso hospitalario.
- ii) Presencia de fractura y/o caída como motivo de ingreso.

Así, para aquellos pacientes con presencia de medicación anticolinérgica según escala DBI, existió un riesgo asociado según regresión logística univariante para la existencia de SCA (OR 2.26 IC 95 % 1.07 – 4.76,  $p = 0.031$ ), mientras que para la escala ADS, no existió significación estadística (OR 1.05 IC 95 % 0.36 – 3.07,  $p = 0.91$ ). Este resultado se analizó según un modelo de regresión logística multivariante ajustado por la presencia de deterioro cognitivo de base, y pese a ello, la presencia de medicación anticolinérgica según escala DBI continuó siendo un factor asociado a tener SCA en el momento del ingreso hospitalario (OR 2.34 IC 95 % 1.06 – 5.16,  $p = 0.035$ ).

Cuando se consideraron los grupos con mayor carga anticolinérgica, existió relación con el SCA para ambas escalas, mediante un modelo de regresión logística univariante, que fue en el caso del DBI ( $\geq 2$  puntos) de OR 2.47 (IC 95 % 1.25 – 4.88,  $p = 0.09$ ), y en el caso del ADS ( $\geq 3$  puntos) de OR 1.83 (IC 95 % 1.05 – 3.19,  $p = 0.032$ ). En el caso de realizarse el modelo de regresión logística multivariante ajustado por la presencia de deterioro cognitivo de base, también fue significativa la presencia de SCA en caso de considerar una elevada carga anticolinérgica según la escala DBI ( $\geq 2$  puntos) (OR 2.54 IC 95 % 1.19 – 5.41,  $p = 0.015$ ), pero no para la escala ADS ( $\geq 3$  puntos) (OR 1.55 IC 95 % 0.87 – 2.74,  $p = 0.12$ ).

En el caso de la presencia de fractura y/o caída como motivo de ingreso, no existió relación según el modelo de regresión logística univariante, con la presencia de medicación anticolinérgica según la escala DBI (OR 0.7 IC 95 % 0.23 – 2.15,  $p = 0.54$ ), ni tampoco para el caso de la escala ADS (OR 1.86 IC 95 % 0.49 – 7.05,  $p = 0.35$ ). En caso de considerar únicamente aquellos pacientes con carga anticolinérgica elevada, en el caso de la escala DBI ( $\geq 2$  puntos) continuó sin existir relación (OR 0.51 IC 95 % 0.21 – 1.26,  $p = 0.15$ ), así como para el caso de la escala ADS ( $\geq 3$  puntos) (OR 0.91 IC 95 % 0.41 – 1.99,  $p = 0.81$ ).

#### 5.2.3.5. Complejidad terapéutica

Existió una mayor complejidad terapéutica según MRCI en aquellos pacientes que habían sufrido algún AAM en comparación con los que no (45.32 vs 35.60;  $p = 0.01$ ). De hecho, la presencia de una complejidad terapéutica elevada (superior a la media de la muestra) y en comparación con los pacientes que no presentaban esta complejidad terapéutica elevada, mostró ser un factor de riesgo en el modelo de regresión logística univariante, para la ocurrencia de AAM totales (OR 3.63 IC 95 % 1.88 – 7.03,  $p < 0.001$ ) y de AAM que motivasen el ingreso hospitalario (OR 4.19 IC 95 % 1.35 – 12.94,  $p = 0.013$ ).

Después del análisis mediante regresión logística multivariante (ajustado por la carga anticolinérgica según escala ADS y medicación inapropiada según escala MAI), la elevada complejidad terapéutica (superior a la media de la muestra), y en comparación con los pacientes que no presentaban esta complejidad terapéutica elevada, continuó siendo un factor de riesgo para la ocurrencia de AAM totales (OR 2.90 IC 95 % 1.44 – 5.83,  $p = 0.003$ ) y AAM que ocasionaron el ingreso hospitalario (OR 3.66 IC 95 % 1.12 – 11.92,  $p = 0.031$ ) (tabla 39).

#### 5.2.4. Análisis de supervivencia

En el análisis de supervivencia de todos los pacientes con AAM, con independencia de la gravedad de los mismos, y en comparación con aquellos pacientes que no tuvieron AAM, no existieron diferencias en el seguimiento a corto-medio plazo (90 días; HR 1.05 IC 95 % 0.67 – 1.62,  $p = 0.983$ ) (figura 7).

Tampoco existieron diferencias de supervivencia a corto-medio plazo (90 días) en la comparativa de aquellos pacientes que habían tenido un AAM como motivo del ingreso hospitalario con respecto al resto de pacientes (HR 0.92 IC 95 % 0.46 – 1.83,  $p = 0.83$ ) (figura 8).

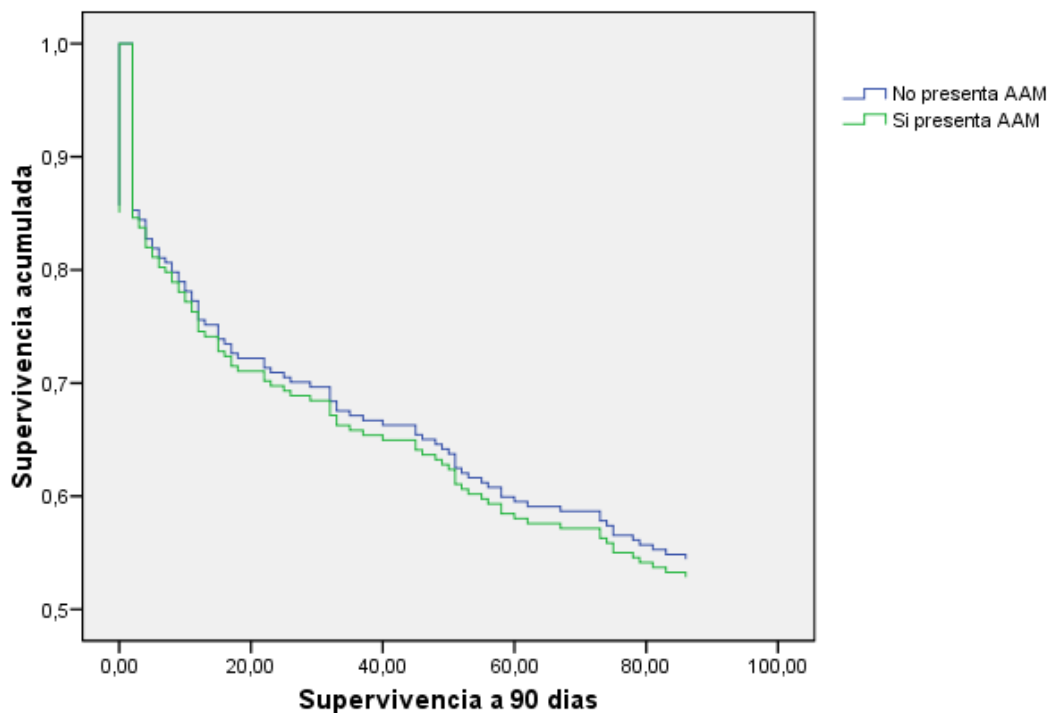


Figura 7: Curva de supervivencia a medio plazo (90 días) de la población de estudio en función de la presencia o no de AAM.

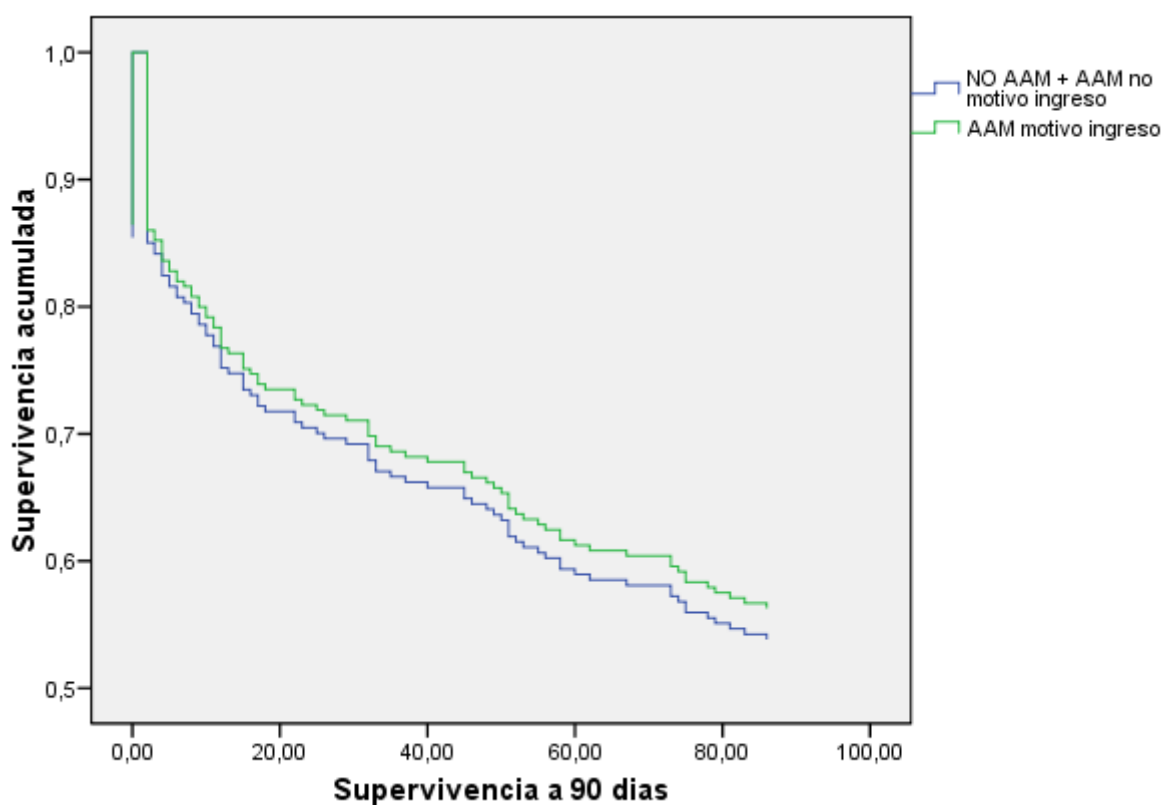


Figura 8: Curva de supervivencia a medio plazo (90 días) de la población de estudio en función de la presencia o no de AAM que motivan ingreso hospitalario.

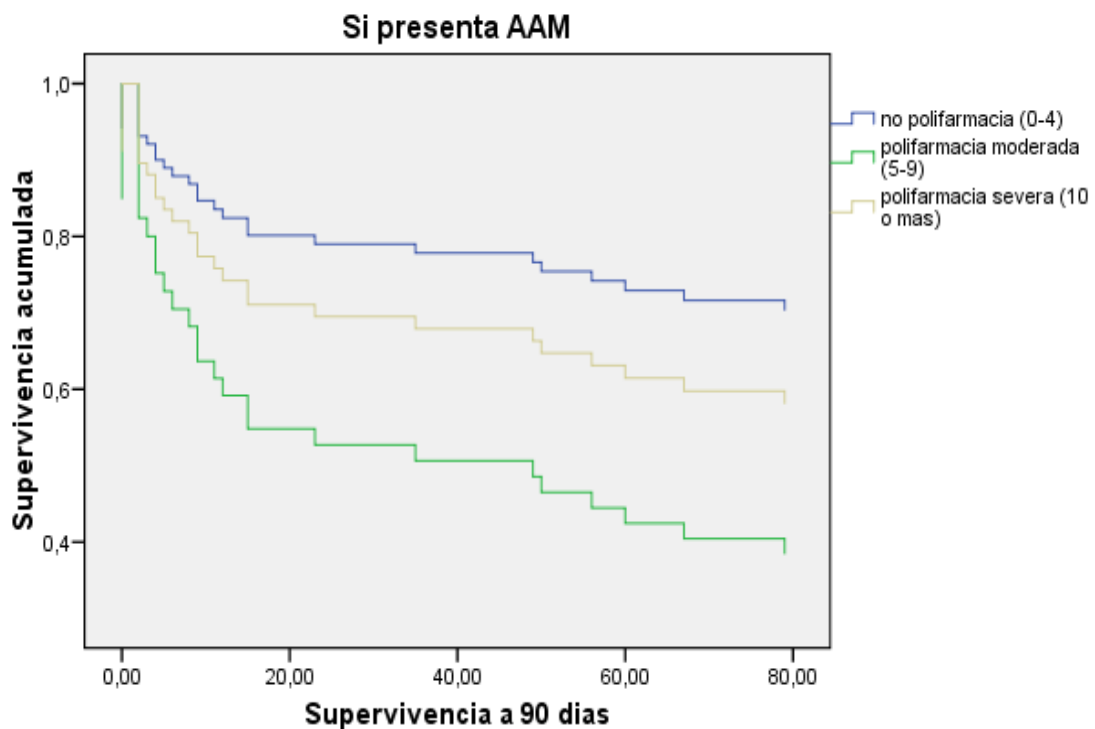
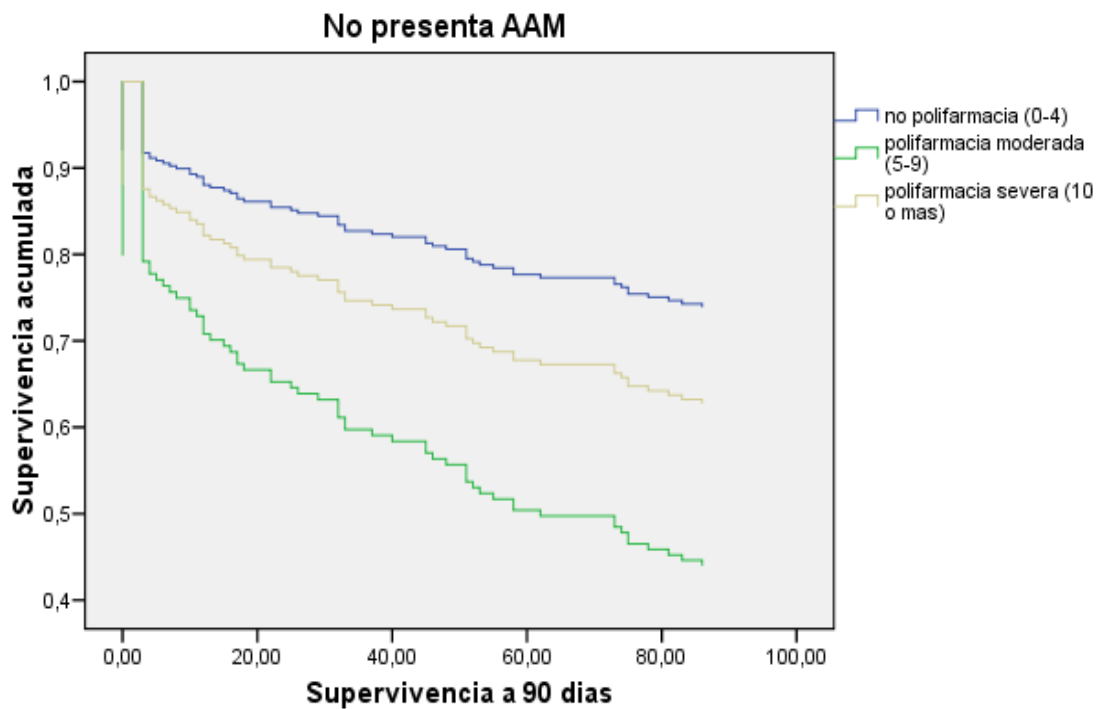
En el análisis de supervivencia de los pacientes con AAM ajustado por polifarmacia (variable que se demostró como factor de riesgo para la presencia de AAM), no existieron diferencias de supervivencia a corto-medio plazo, 90 días, para los grupos considerados de polifarmacia moderada (HR 2.70 IC 95 % 0.95 – 7.67,  $p = 0.062$ ) ni polifarmacia excesiva (HR 0.59 IC 95 % 0.38 – 5.38,  $p = 0.59$ ), en comparación con el grupo de oligofarmacia, en su relación con AAM totales (figuras 9a y 9b). La situación se repitió en caso de considerar los AAM que motivaban ingreso hospitalario, tanto para la polifarmacia moderada (HR 2.68 IC 95 % 0.94 – 7.62,  $p = 0.063$ ) como para la polifarmacia excesiva (HR 1.48 IC 95 % 0.39 – 5.49,  $p = 0.55$ ) (figuras 10a y 10b).

La situación fue similar para el resto de variables o factores que demostraron tener una relación como factor de riesgo para la presencia de AAM. Así, y para carga anticolinérgica medida por la escala ADS, no hubo diferencias de supervivencia para los pacientes que tuvieron un AAM (HR

1.01 IC 95 % 0.92 – 1.11,  $p = 0.75$ ) o un AAM que motivasen ingreso hospitalario (HR 1.028 IC 95 % 0.94 – 1.12,  $p = 0.54$ ), según la presencia o no de elevada carga anticolinérgica (superior a tres puntos).

Para el caso de la medicación inapropiada según la herramienta MAI, tampoco hubo diferencias de supervivencia en los pacientes que tuvieron o no un AAM (HR 1.005 IC 95 % 0.99 – 1.01,  $p = 0.44$ ) o un AAM que motivase el ingreso hospitalario (HR 1.002 IC 95 % 0.99 – 1.01,  $p = 0.45$ ), según la presencia o no de elevada PPI según MAI (superior a la mediana).

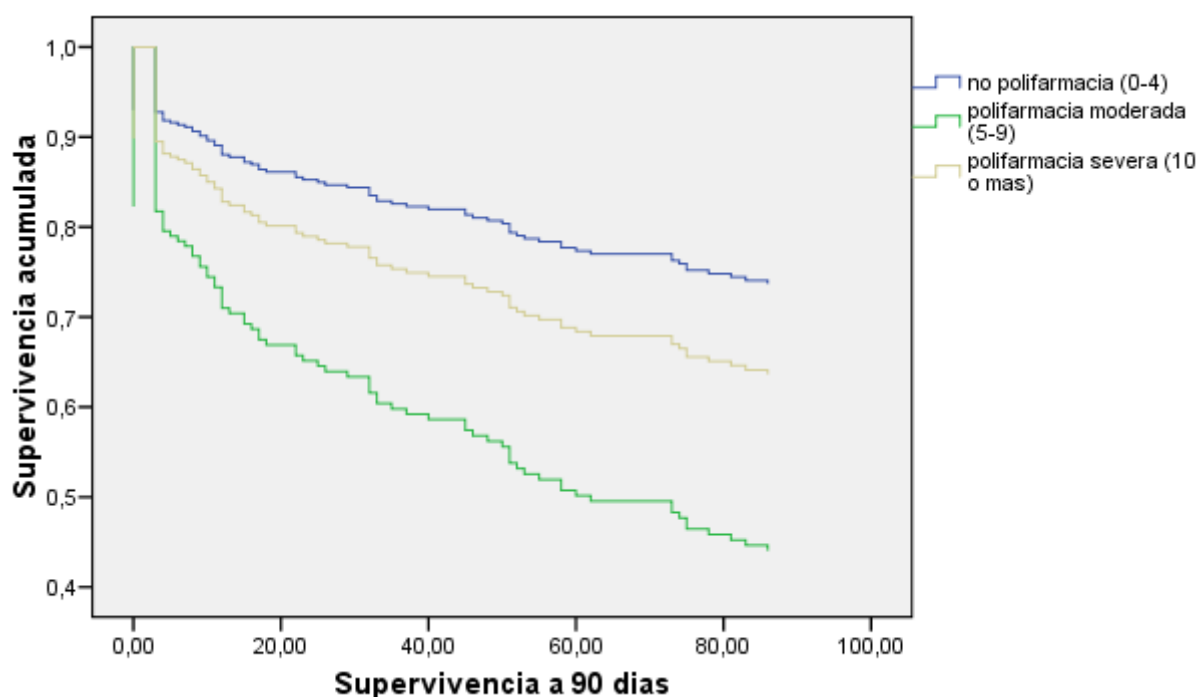
Por último, se repitió para el caso de considerar como factor de riesgo la complejidad terapéutica según MRCI, tanto para la presencia o no de un AAM (HR 1.002 IC 95 % 0.98 – 1.02,  $p = 0.85$ ) como de un AAM que motivase el ingreso hospitalario (HR 1.003 IC 95 % 0.98 – 1.02,  $p = 0.54$ ), según la presencia o no de elevada complejidad terapéutica según MRCI (superior a la media).



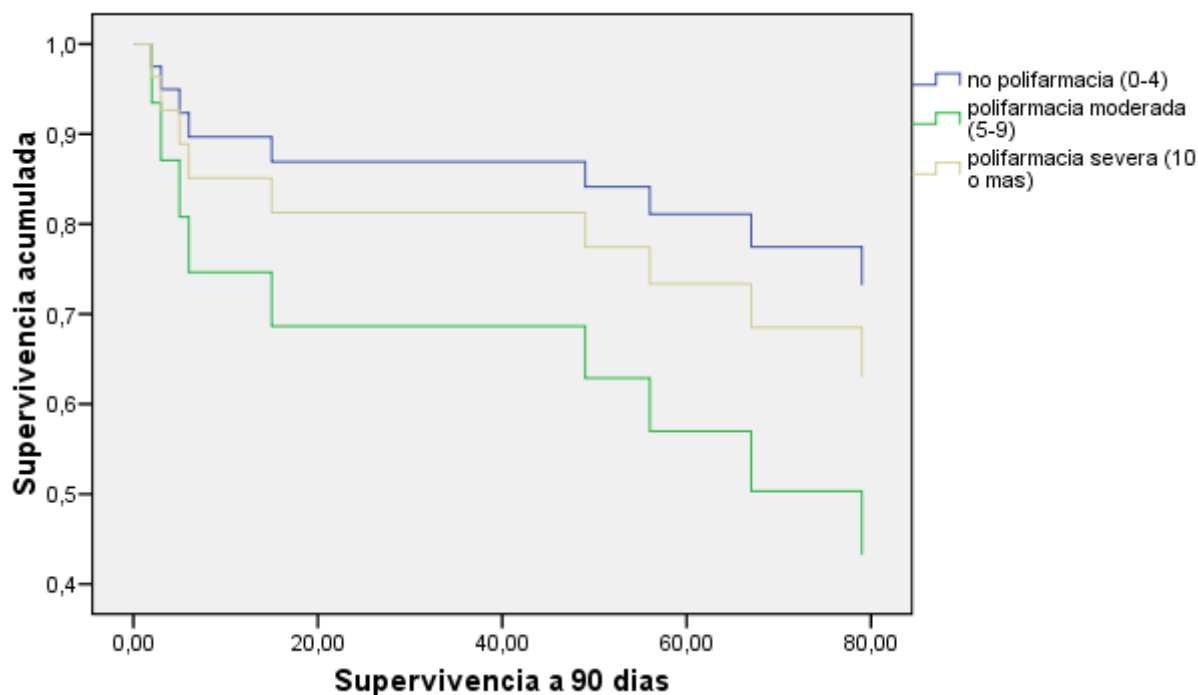
Figuras 9a y 9b: Curva de supervivencia a medio plazo (90 días) de la población de estudio sin o con AAM en función de las categorías de polifarmacia.



### NO AAM + AAM no motivo ingreso



### AAM motivo ingreso



Figuras 10a y 10b: Curva de supervivencia a medio plazo (90 días) de la población de estudio sin o con AAM que origina ingreso hospitalario en función de las categorías de polifarmacia.

### 5.3. Características farmacológicas de la población de estudio

#### 5.3.1. Características farmacológicas cuantitativas y cualitativas en el uso de fármacos (polifarmacia)

##### *Características cuantitativas de la polifarmacia*

Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una media (referido a la medicación previa al ingreso hospitalario) de 9.46 fármacos/paciente (DE: 3.77; rango 1 – 22). La distribución de la muestra según la frecuencia de uso y número de fármacos (histograma) puede observarse en la figura 11.

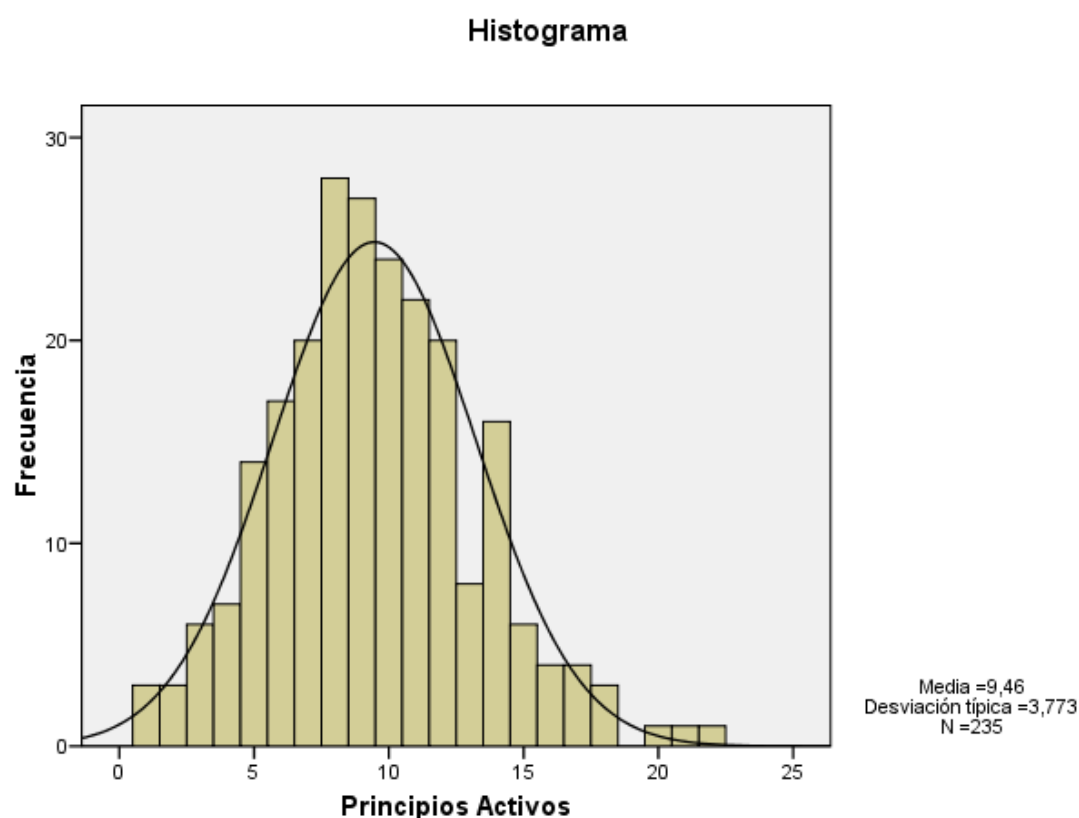


Figura 11: Histograma sobre la frecuencia y número de fármacos usados.

*Relación entre características cuantitativas de la polifarmacia y variables socio-demográficas y clínicas*

Existió un mayor uso de fármacos, de forma estadísticamente significativa, cuando la procedencia de los pacientes era el domicilio habitual y, en los pacientes con síndromes geriátricos como, el dolor, estreñimiento, disnea, disminución visual, insomnio y síndrome ansioso-depresivo (tabla 42).

Sin embargo, existió a un menor uso de fármacos, cuando los pacientes presentaban disfagia o deterioro cognitivo (en referencia a los pacientes con deterioro cognitivo avanzado respecto a los pacientes sin deterioro cognitivo). De forma similar, y en la comparación con los estados de mayor dependencia (índice de Barthel  $\leq 15$ ), los estados de dependencia moderados (IB 60 – 75) o leves o sin dependencia (IB 80 – 100), presentaron un mayor uso de fármacos (tabla 42).

Variable	N	Media de fármacos (DE)	p (significación estadística en la comparación de grupos)
Sexo			
Mujeres	154	9.37 DE 3.73	0.617
Hombres	81	9.63 DE 3.73	
Procedencia (domicilio)			
Domicilio	153	9.96 DE 3.96	0.005
Residencia	82	8.52 DE 3.19	
Inestabilidad y riesgo de caídas			
Si	108	9.53 DE 3.93	0.799
NO	127	9.40 DE 3.64	
Disfagia			
Si	108	8.81 DE 3.91	0.014
NO	127	10.02 DE 3.57	
Dolor			
Si	74	10.66 DE 3.51	0.001
NO	161	8.91 DE 3.77	
Úlceras por presión			
Si	55	9.45 DE 2.91	0.991
NO	180	9.46 DE 4.00	
Estreñimiento			
Si	146	10.02 DE 4.05	0.003
NO	89	8.54 DE 3.06	
Disnea			
Si	94	11.12 DE 3.59	< 0.001
NO	141	8.35 DE 3.48	
Hipoacusia			
Si	156	8.95 DE 4.01	0.140
NO	79	9.72 DE 3.62	

Tabla 42: Diferencias en uso de fármacos en función de variables socio-demográficas y clínicas.

<b>Variable (continuación)</b>	<b>N</b>	<b>Media de fármacos (DE)</b>	<b>p (significación estadística en la comparación de grupos)</b>
Disminución visual			
Si	59	10.53 DE 4.19	0.012
NO	176	9.10 DE 3.56	
Malnutrición			
Si	69	9.22 DE 3.57	0.527
NO	166	9.56 DE 3.85	
Insomnio			
Si	138	9.91 DE 3.55	0.030
NO	97	8.82 DE 3.99	
Síndrome ansioso-depresivo			
Si	111	10.59 DE 3.59	< 0.001
NO	124	8.44 DE 3.64	
Incontinencia urinaria			
Si	179	9.23 DE 3.82	0.102
NO	56	10.18 DE 3.54	
Deterioro cognitivo			
Si	166	8.83 DE 3.54	< 0.001
NO	69	10.99 DE 3.89	
Deterioro cognitivo			
Ausente	69	10.99 DE 3.89	Referencia
Leve	33	10.42 DE 3.51	0.484
Moderado	46	9.93 DE 3.51	0.143
Avanzado	87	7.63 DE 3.15	< 0.001
Índice de Barthel			
IB 0 – 15	35	8.47 DE 3.66	Referencia
IB 20 – 35	34	9.04 DE 3.51	0.402
IB 40 – 55	53	9.85 DE 4.00	0.056
IB 60 – 75	51	10.32 DE 3.16	0.015
IB 80 – 100	62	10.40 DE 4.18	0.020
Hospitalizaciones previas			
Si	142	9.89 DE 3.72	0.031
NO	93	8.81 DE 3.77	
Grupo NECPAL +			
Enf. demencia	124	8.44 DE 3.45	Referencia
Enf. orgánica	79	11.01 DE 3.58	< 0.001
Enf. onco-hematológica	32	9.53 DE 4.16	0.127

Tabla 42: Diferencias en uso de fármacos en función de variables socio-demográficas y clínicas.

También existieron diferencias en cuanto a la categoría de patología avanzada que categoriza el grupo NECPAL, existiendo un mayor uso de fármacos en los pacientes con enfermedad orgánica avanzada (en referencia a la demencia avanzada). En cuanto a las hospitalizaciones previas, aquellos pacientes que habían tenido al menos una, y en comparación con aquellos pacientes que el año previo no habían tenido ningún ingreso hospitalario, también existió de una forma estadísticamente significativa, una mayor presencia de medicación (tabla 42).

Sin embargo, no existieron diferencias para el resto de variables, como el sexo, síndromes geriátricos como las caídas, úlceras, hipoacusia, malnutrición o incontinencia urinaria (tabla 42).

#### *Características cuantitativas de los diferentes niveles de polifarmacia y su relación con variables socio-demográficas y clínicas*

En cuanto a la diferenciación de la población según los niveles de polifarmacia, se pudo observar que:

- El 8.10 % (n = 19) de la muestra presentó oligofarmacia (0 – 4 fármacos).
- El 45.10 % (n = 106) de la muestra presentó polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos).
- El 46.80 % (n = 110) de la muestra presentó polifarmacia excesiva ( $\geq 10$  fármacos).

Los patrones en el uso de fármacos, variaron para algunas de las características socio-demográficas y clínicas, de forma similar a como lo hace la media del número de fármacos (tabla 43). Así, y respecto a la edad, el grupo de pacientes con polifarmacia excesiva resultó ser estadísticamente más joven que el el grupo de oligofarmacia ( $p = 0.017$ ).

Con respecto a los síndromes geriátricos, la población con presencia de dolor tuvo una mayor prevalencia de polifarmacia excesiva ( $p = 0.001$ ) y polifarmacia moderada ( $p = 0.006$ ) en comparación con la oligofarmacia (que no existió). De forma similar, y para la presencia de disnea, los pacientes de este grupo presentaron mayor prevalencia de polifarmacia excesiva, en comparación con los pacientes que presentaban oligofarmacia ( $p = 0.001$ ). También se observó una situación similar en el caso de los pacientes con disminución visual, con una mayor presencia de polifarmacia excesiva en su comparativa con los pacientes con oligofarmacia ( $p = 0.02$ ). Por último, tanto los pacientes con insomnio, como aquellos con síndrome ansioso-depresivo, tuvieron de forma significativa mayor prevalencia de polifarmacia excesiva, en su comparación con la oligofarmacia ( $p = 0.041$ ) (tabla 43).

Sin embargo, los grupos de pacientes con disfagia presentaron menor polifarmacia moderada y excesiva, en comparación con los pacientes con oligofarmacia ( $p = 0.08$  y  $p = 0.01$ , respectivamente).

Por otra parte, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de polifarmacia en cuanto el sexo ( $p = 0.93$ ), caídas ( $p = 0.90$ ), úlceras por presión ( $p = 0.63$ ), hipoacusia ( $p = 0.065$ ), malnutrición ( $p = 0.75$ ) o la incontinencia urinaria ( $p = 0.19$ ). Tampoco existieron diferencias entre grupos de polifarmacia, y a diferencia de las medias de fármacos por paciente, ni para el lugar de procedencia ( $p = 0.16$ ) ni para el estreñimiento ( $p = 0.19$ ) (tabla 43).

En cuanto al deterioro cognitivo, aquellos pacientes que presentaban condición de deterioro cognitivo (independientemente de la gravedad) tuvieron de forma significativa, menor polifarmacia excesiva en comparación con la oligofarmacia ( $p = 0.016$ ). Esta situación radica principalmente en aquellos casos en que los pacientes presentan un deterioro cognitivo grave. También existieron diferencias de polifarmacia en relación al deterioro funcional. Así, para aquellos pacientes con una dependencia total (Índice de Barthel 0 – 15) presentaron de forma significativa una menor polifarmacia moderada ( $p = 0.013$ ) y una menor polifarmacia excesiva ( $p = 0.009$ ), en comparación con el grupo de oligofarmacia (tabla 43).

En cuanto a las hospitalizaciones previas, y comparado con respecto al grupo de oligofarmacia, los pacientes con polifarmacia excesiva tuvieron mayor presencia de ingresos previos ( $p = 0.014$ ) (tabla 43).

También existieron diferencias en cuanto a la categoría de patología avanzada que categoriza el grupo NECPAL. La oligofarmacia varió entre el 1.3 % para el grupo de onco-hematología y el 6.8 % para el grupo de demencia/fragilidad (no hubo pacientes con oligofarmacia para el grupo de condición con enfermedad orgánica avanzada). Para la polifarmacia moderada, varió entre el 5.5 % de los pacientes del grupo onco-hematología, el 12.8 % para los de enfermedad orgánica y, el 26.8 % del grupo demencia/fragilidad. Por último, para la polifarmacia excesiva, los grupos de enfermedad orgánica avanzada (20.9 %) y demencia/fragilidad (19.1 %) fueron los de mayor importancia (tabla 43).

Variable	Oligofarmacia	Polifarmacia moderada	Polifarmacia excesiva	Total
Número pacientes	19	106	110	235
Edad media (años)	88.63	87.53	85.80	86.80
Sexo				
Hombres	6 (31.6 %)	36 (34.0 %)	39 (35.5 %)	81 (34.5 %)
Mujeres	13 (68.4 %)	70 (66.0 %)	71 (64.5 %)	154 (65.5 %)
Lugar Procedencia				
Domicilio	10 (52.6 %)	65 (61.3 %)	78 (70.9 %)	153 (65.1 %)
Residencia	9 (47.4 %)	41 (38.7 %)	32 (29.1 %)	82 (34.9 %)
Inestabilidad y riesgo de caídas	9 (47.4 %)	47 (44.3 %)	52 (47.3 %)	108 (46.0 %)
Disfagia	15 (78.9 %)	49 (46.2 %)	44 (40.0 %)	108 (46.0 %)
Dolor	0 (0.0 %)	31 (29.2 %)	43 (39.1 %)	74 (31.5 %)
Úlceras por presión	3 (15.8 %)	27 (25.5 %)	25 (22.7 %)	55 (23.4 %)
Estreñimiento	11 (57.9 %)	60 (56.6 %)	75 (68.2 %)	146 (62.1 %)
Disnea	2 (10.5 %)	35 (33.0 %)	57 (51.8 %)	94 (40.0 %)
Hipoacusia	11 (57.9 %)	33 (31.1 %)	35 (31.8 %)	79 (33.6 %)
Disminución visual	1 (5.3 %)	24 (22.6 %)	34 (30.9 %)	59 (25.1 %)
Malnutrición	7 (36.8 %)	31 (29.2 %)	31 (28.2 %)	69 (29.4 %)
Insomnio	9 (47.4 %)	55 (51.9 %)	74 (67.3 %)	138 (58.7 %)
Síndrome ansioso-depresivo	5 (26.3 %)	38 (35.8 %)	68 (61.8 %)	111 (47.2 %)
Incontinencia urinaria	17 (89.5 %)	83 (78.3 %)	79 (71.8 %)	179 (76.2 %)
Deterioro cognitivo	17 (89.5 %)	82 (77.4 %)	67 (60.9 %)	166 (70.6 %)
Deterioro cognitivo				
Sin deterioro	2 (10.5 %)	24 (22.6 %)	43 (39.1 %)	69 (29.4 %)
Leve	0 (0.0 %)	15 (14.2 %)	18 (16.4 %)	33 (14.0 %)
Moderado	3 (15.8 %)	18 (17.0 %)	25 (22.7 %)	46 (19.6 %)
Grave	14 (73.7 %)	49 (46.2 %)	24 (21.8 %)	87 (37.0 %)
Índice de Barthel				
IB 0 – 15	10 (52.6 %)	26 (24.5 %)	26 (23.6 %)	35 (14.9 %)
IB 20 – 35	3 (15.8 %)	27 (25.5 %)	21 (19.1 %)	34 (14.5 %)
IB 40 – 55	3 (15.8 %)	26 (24.5 %)	24 (21.8 %)	53 (22.6 %)
IB 60 – 75	0 (0.0 %)	15 (14.2 %)	19 (17.3 %)	51 (21.7 %)
IB 80 – 100	3 (15.8 %)	12 (11.3 %)	20 (18.2 %)	62 (26.4 %)
Hospitalizaciones previas (mediana, IQR)	0.5 (0 – 1)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)
NECPAL +				
Enf. demencia	16 (84.21 %)	63 (59.43 %)	45 (40.90 %)	124 (52.80 %)
Enf. orgánica	0 (0.0 %)	30 (28.30 %)	49 (44.54 %)	79 (33.60 %)
Enf. onco-hematológica	3 (15.79 %)	13 (11.97 %)	16 (14.56 %)	32 (13.60 %)

Tabla 43: Diferencias de polifarmacia según características socio-demográficas y síndromes geriátricos.

### *Factores de riesgo asociados a la presencia de los diferentes niveles de polifarmacia*

En la regresión logística univariante, el ser considerado un paciente NECPAL por enfermedad orgánica avanzada, y con respecto al grupo de pacientes con demencia avanzada/fragilidad extrema, se determinó como un factor de riesgo para la existencia de polifarmacia excesiva (OR 2.54 IC 95 % 1.45 – 4.43;  $p = 0.001$ ). Esta asociación no se halló para la polifarmacia moderada, aunque si encontró cierta tendencia a la significación (OR 2.36 IC 95 % 0.92 – 6.08;  $p = 0.074$ ).

En el estudio de los factores de riesgo de la prescripción de polifarmacia excesiva, según el modelo de regresión multivariante, con todos los factores que individualmente presentaron diferencias estadísticamente significativas, únicamente permanecieron como significativos los siguientes: la edad, que de hecho se mostró un factor protector (OR 0.93 IC 95 % 0.88 – 0.98;  $p = 0.017$ ), el insomnio (OR 1.89 IC 95 % 1.01 – 3.51;  $p = 0.044$ ) y el síndrome ansioso-depresivo (OR 2.78 IC 95 % 1.54 – 4.99;  $p = 0.001$ ). Para el modelo de regresión logística multivariante en el caso de la prescripción de polifarmacia moderada, ningún factor de riesgo significativo en el modelo univariante, resultó ser significativo.

### *Resultados clínicos asociados a los diferentes niveles de polifarmacia*

En cuanto a las diferencias en resultados clínicos de los diferentes grupos de polifarmacia, existieron diferencias en los días de estancia hospitalaria (tabla 44). En la comparativa entre los diferentes grupos, los pacientes con polifarmacia excesiva presentaron una mayor estancia hospitalaria en comparación con el grupo de pacientes con oligofarmacia ( $p = 0.003$ ).

Para los resultados de destino al alta hospitalaria y/o mortalidad intrahospitalaria, no existieron diferencias en los diferentes grupos de polifarmacia.



Variable	Días de estancia hospitalaria (mediana, IQR)	Destinación alta hospitalaria		
		Domicilio	Atención Intermedia	Defunción
Media de fármacos (DE)	-	9.69 DE 3.78	9.01 DE 3.45	9.88 DE 4.48
<i>Número de pacientes (%)</i>				
Oligofarmacia (0 – 4 fármacos)	5.00 (3 – 8)	8 (42.1 %)	7 (36.8 %)	4 (21.1 %)
Polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos)	6.00 (4 – 8)	49 (46.2 %)	46 (43.4 %)	11 (10.4 %)
Polifarmacia excesiva (≥ 10 fármacos)	6.00 (4 – 8)	54 (49.1 %)	37 (33.6 %)	19 (17.3 %)

Tabla 44: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los grupos de polifarmacia.

#### *Análisis de supervivencia en función de la polifarmacia*

En cuanto al análisis de la supervivencia de la muestra, en función de los niveles de polifarmacia y en comparación con los pacientes con oligofarmacia, globalmente existió una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con polifarmacia moderada (HR 1.49 IC 95 % 1.06 – 2.10,  $p = 0.022$ ), sin embargo, no existió en el grupo de pacientes con polifarmacia excesiva (HR 1.05 IC 95 % 0.55 – 1.99,  $p = 0.88$ ) (figura 12, tabla 45).

Sin embargo, al realizar el análisis en un modelo multivariable, con el resto de variables socio-demográficas y clínicas que individualmente presentaron diferencias estadísticamente significativas, no se determinaron diferencias de supervivencia, aunque sí cierta tendencia a la significación, en los estratos de polifarmacia moderada (HR 1.86 IC 95 % 0.93 – 3.71,  $p = 0.077$ ) y de polifarmacia excesiva (HR 1.24 IC 95 % 0.59 – 2.60,  $p = 0.56$ ) (figura 13), en la comparación con los pacientes con oligofarmacia.

Categorías de polifarmacia	Nº total pacientes	Nº Eventos (mortalidad)	Nº Censurados (Supervivientes)
Oligofarmacia (0 – 4 fármacos)	19	11 (57.9 %)	8 (42.1 %)
Polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos)	106	72 (67.9 %)	34 (32.1 %)
Polifarmacia excesiva (10 o más fármacos)	110	60 (59.1 %)	45 (40.9 %)
TOTAL	235	143 (60.9 %)	92 (39.1 %)

Tabla 45: Supervivencia de la población en función de los grupos de polifarmacia.

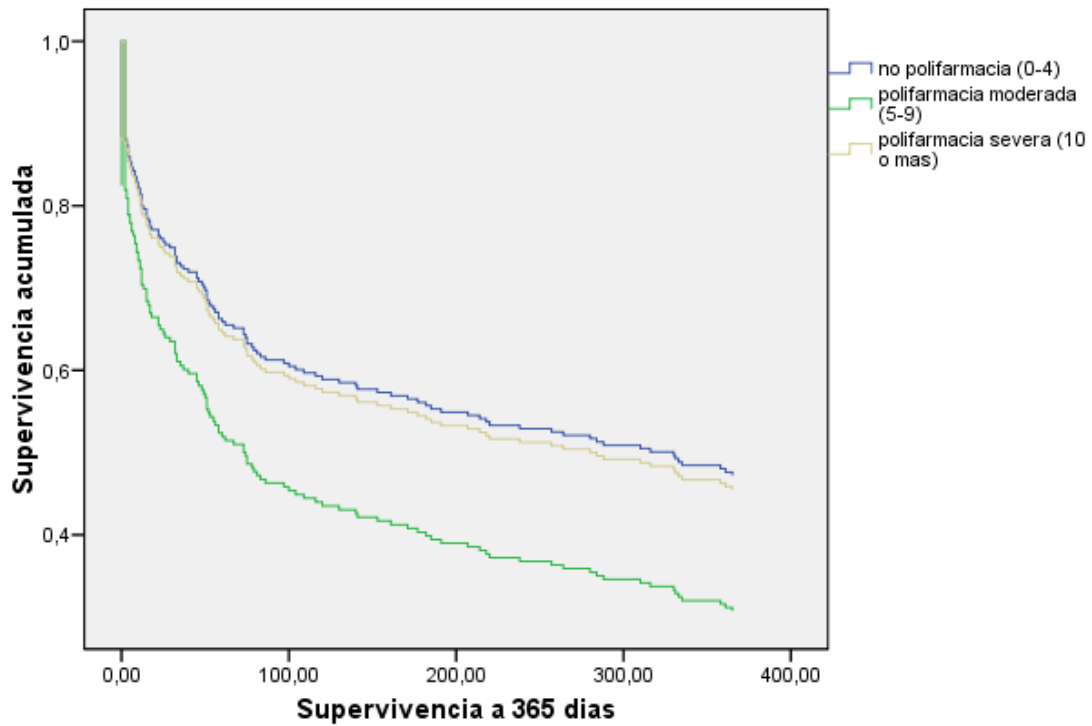


Figura 12: Curva de supervivencia (modelo univariante) de la población de estudio según estratos de polifarmacia.

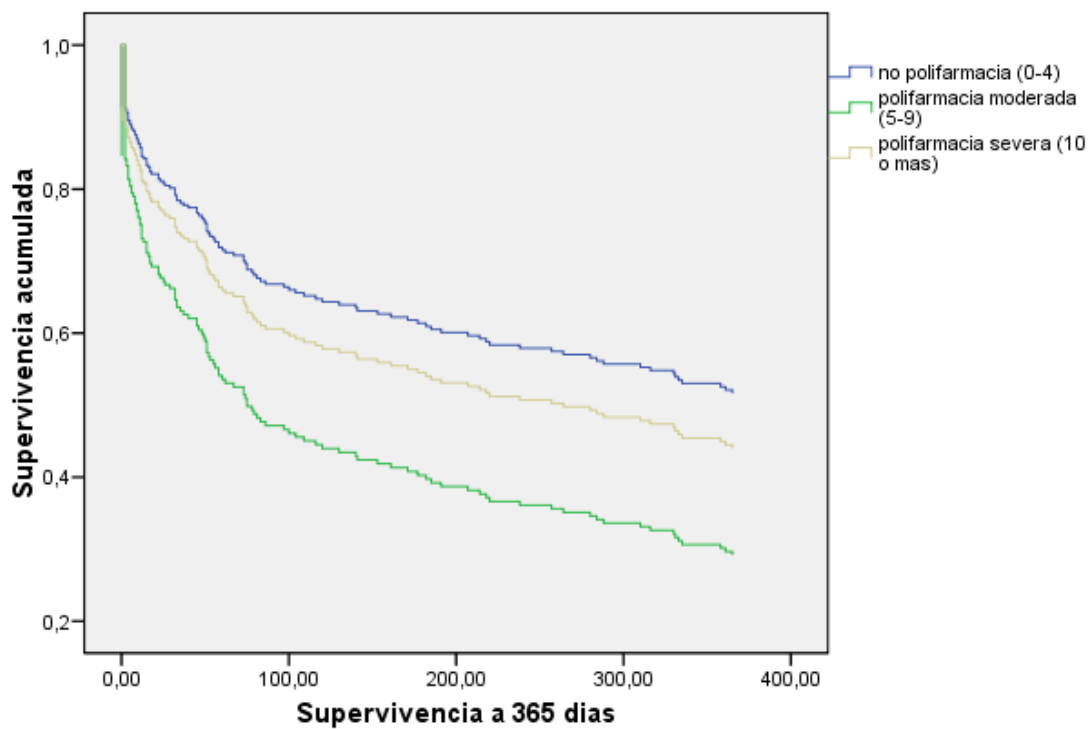


Figura 13: Curva de supervivencia (modelo multivariante) de la población de estudio según estratos de polifarmacia.

### Características cualitativas de la medicación de la población

En cuanto a las características cualitativas de los fármacos utilizados por los pacientes, las familias con mayor uso (según clasificación ATC nivel 1) fueron las correspondientes al sistema nervioso con un 31.40 %, seguido de los fármacos para el tracto alimentario y metabolismo con un 20.95 % y, los fármacos del sistema cardiovascular con un 19.09 %. Puede observarse en detalle esta distribución en la tabla 46.

Familia Terapéutica	Número de fármacos	Porcentaje (%)
A - Tracto Alimentario y Metabolismo	449	20.95
B - Sangre y Órganos Hematopoyéticos	195	9.10
C - Sistema Cardiovascular	409	19.09
D - Dermatológicos	6	0.28
G - Sistema Genito-Urinario y Hormonas	32	1.49
H - Hormonas (Excluido Sexuales e Insulina)	64	2.99
J - AntiInfecciosos Sistémicos	22	1.03
L - Antineoplásicos e Inmunomoduladores	10	0.47
M - Sistema Musculo-Esquelético	38	1.77
N - Sistema Nervioso	673	31.40
R - Sistema Respiratorio	199	9.29
S - Órganos de los Sentidos	43	2.01
V – Varios	3	0.14
Total	2143*	100

Tabla 46: Distribución en el uso de fármacos según clasificación ATC nivel 1.

\* Notar que el número total de fármacos según ATC es de 2.143, que entre 235 pacientes surge una media de 9.11 fármacos/paciente. Este resultado surge diferente de la media hallada, que es de 9.46 fármacos/paciente, porque la clasificación ATC clasifica como únicos, algunas combinaciones de fármacos (por ejemplo: IECA/ARA-II + diurético).

La descripción del uso de fármacos, en un nivel más profundo de la clasificación ATC (nivel 3), puede observarse en la tabla 47. Los fármacos con mayor prevalencia de uso fueron los psicolépticos, es decir, el grupo que conforman los fármacos antipsicóticos, así como los ansiolíticos, hipnóticos y sedantes, representado el 10.64 % de los fármacos. Los segundos fármacos más utilizados fueron las diferentes familias de analgésicos, con un 10.59 % de los fármacos. Los siguientes grupos más utilizados, y con frecuencias inferiores al 10 % fueron los

fármacos para el EPOC con un 8.54 %, los fármacos gastroprotectores y antiácidos con un 8.40 % y, los diuréticos con un 7.28 %.

Grupo Farmacológico	Frecuencia	Porcentaje
A02 - Protectores gástricos / Anti-ácidos	180	8.40
A03 - Agentes para disfunción gastrointestinal	18	0.84
A06 - Laxantes	76	3.55
A10 - Anti-Diabéticos	76	3.55
A11 - Vitaminas	40	1.87
A12 - Suplementos minerales	54	2.52
B01 - Antitrombóticos	129	6.02
B03 - Antianémicos	66	3.08
C01 - Terapia Cardíaca	78	3.64
C02 - Anti-hipertensivos	6	0.28
C03 - Diuréticos	156	7.28
C07 - Beta-Bloqueantes	35	1.63
C08 - Antagonistas del Calcio	43	2.01
C09 - Antagonistas Sistema Renina-Angiotensina	64	2.99
C10 - Hipolipemiantes	23	1.07
G04 - Preparados urológicos	32	1.49
H02 - Corticoides sistémicos	40	1.87
H03 - Terapia Tiroidea	20	0.93
J01 - Antibacterianos de uso Sistémico	22	1.03
L02 - Terapia Endocrina	7	0.33
M01 - Antiinflamatorios	19	0.89
M04 - Antigotosos	15	0.70
N02 - Analgésicos	227	10.59
N03 - Antiepilépticos	43	2.01
N04 - Antiparkinsonianos	17	0.79
N05 - Psicolépticos	228	10.64
N06 - Psicoanalépticos	155	7.23
R03 - Fármacos para EPOC	183	8.54
R05 - Preparados para la Tos y Resfriados	8	0.37
R06 - Antihistamínicos de uso sistémico	7	0.33
S01 - Oftalmológicos	43	2.01
Otras familias (% individual < 0.25 %)	38	1.52

Tabla 47: Distribución en el uso de fármacos según clasificación ATC nivel 3.

El detalle del uso de las diferentes familias de fármacos y grupos terapéuticos según la clasificación ATC en niveles 1 y 3, para los diferentes grupos de pacientes según clasificación de patología avanzada NECPAL positivo, puede observarse en las tablas 48 y 49.

Familia Terapéutica	Enfermedad por demencia avanzada y/o fragilidad extrema	Enfermedad orgánica avanzada	Enfermedad onco-hematológica avanzada	Total
A - Tracto Alimentario y Metabolismo	227 (22.4 %)	164 (19.6 %)	58 (19.9 %)	449 (20.95 %)
B - Sangre y Órganos Hematopoyéticos	84 (8.3 %)	81 (9.7 %)	30 (10.2 %)	195 (9.10 %)
C - Sistema Cardiovascular	183 (18.1 %)	165 (19.8 %)	61 (20.9 %)	409 (19.09 %)
D - Dermatológicos	2 (0.2 %)	3 (0.4 %)	1 (0.3 %)	6 (0.28 %)
G - Sistema Genito-Urinario y Hormonas	15 (1.5 %)	13 (1.6 %)	4 (1.4 %)	32 (1.49 %)
H - Hormonas (Excluido Sexuales e Insulina)	24 (2.4 %)	31 (3.7 %)	9 (3.1 %)	64 (2.99 %)
J - AntiInfecciosos Sistémicos	10 (1.0 %)	8 (1.0 %)	4 (1.4 %)	22 (1.03 %)
L - Antineoplásicos e Inmunomoduladores	3 (0.3 %)	3 (0.4 %)	4 (1.4 %)	10 (0.47 %)
M - Sistema Musculo-Esquelético	13 (1.3 %)	16 (1.9 %)	9 (3.1 %)	38 (1.77 %)
N - Sistema Nervioso	366 (36.0 %)	217 (25.9 %)	90 (30.8 %)	673 (31.40 %)
R - Sistema Respiratorio	72 (7.1 %)	108 (12.9 %)	19 (6.5 %)	199 (9.29 %)
S - Órganos de los Sentidos	15 (1.5 %)	25 (3.0 %)	3 (1.0 %)	43 (2.01 %)
V – Varios	0 (0.0 %)	3 (0.4 %)	0 (0.0 %)	3 (0.14 %)
<b>Total</b>	<b>1014 (100 %)</b>	<b>837 (100.0 %)</b>	<b>292 (100 %)</b>	<b>2143 (100 %)*</b>

Tabla 48: Distribución en el uso de fármacos según clasificación ATC nivel 1 para los diferentes grupos NECPAL.

\* Notar que el número total de fármacos según ATC es de 2.143, que entre 235 pacientes surge una media de 9.11 fármacos/paciente. Este resultado surge diferente de la media hallada, que es de 9.46 fármacos/paciente, porque la clasificación ATC clasifica como únicos, algunas combinaciones de fármacos (por ejemplo: IECA/ARA-II + diurético).

Grupo Farmacológico	Enfermedad por demencia avanzada y/o fragilidad extrema	Enfermedad orgánica avanzada	Enfermedad onco-hematológica avanzada	Total
A02 - Protectores gástricos / Anti-ácidos	88 (8.75 %)	71 (8.48 %)	21 (7.19 %)	180 (8.40 %)
A06 - Laxantes	34 (3.35 %)	34 (4.06 %)	8 (2.74 %)	76 (3.55 %)
A10 - Anti-Diabéticos	44 (4.34 %)	24 (2.87 %)	8 (2.74 %)	76 (3.55 %)
A11 - Vitaminas	21 (2.07 %)	12 (1.43 %)	7 (2.40 %)	40 (1.87 %)
A12 - Suplementos minerales	28 (2.76 %)	21 (2.51 %)	5 (1.71 %)	54 (2.52 %)
B01 - Antitrombóticos	62 (6.11 %)	53 (6.33 %)	14 (4.79 %)	129 (6.02 %)
B03 - Antianémicos	22 (2.17 %)	28 (3.35 %)	16 (5.48 %)	66 (3.08 %)
C01 - Terapia Cardíaca	30 (2.96 %)	35 (4.18 %)	13 (4.45 %)	78 (3.64 %)
C03 - Diuréticos	67 (6.61 %)	68 (8.12 %)	21 (7.19 %)	156 (7.28 %)
C07 - Beta-Bloqueantes	13 (1.28 %)	15 (1.79 %)	7 (2.40 %)	35 (1.63 %)
C08 - Antagonistas del Calcio	20 (1.697 %)	13 (1.55 %)	10 (3.42 %)	43 (2.01 %)
C09 - Antagonistas Sistema Renina-Angiotensina	37 (3.65 %)	19 (2.27 %)	8 (2.74 %)	64 (2.99 %)
C10 - Hipolipemiantes	13 (1.28 %)	9 (1.08 %)	* Incluido en otras familias	23 (1.07 %)
G04 - Preparados urológicos	15 (1.48 %)	13 (1.55 %)	4 (1.37 %)	32 (1.49 %)
H02 - Corticoides sistémicos	12 (1.18 %)	22 (2.63 %)	6 (2.05 %)	40 (1.87 %)
H03 - Terapia Tiroidea	11 (1.08 %)	* Incluido en otras familias	* Incluido en otras familias	20 (0.93 %)
N02 - Analgésicos	109 (10.75 %)	83 (9.92 %)	35 (12.67 %)	227 (10.59 %)
N03 - Antiepilépticos	18 (1.78 %)	19 (2.27 %)	6 (2.05 %)	43 (2.01 %)
N04 - Antiparkinsonianos	12 (1.18 %)	* Incluido en otras familias	* Incluido en otras familias	17 (0.79 %)
N05 - Psicolépticos	136 (13.41 %)	62 (7.41 %)	30 (10.27 %)	228 (10.64 %)
N06 - Psicoanalépticos	89 (8.78 %)	50 (5.97 %)	16 (5.48 %)	155 (7.23 %)
R03 - Fármacos para Enfermedad Obstructiva Respiratoria	65 (6.41 %)	99 (11.83 %)	19 (6.16 %)	183 (8.54 %)
S01 - Oftalmológicos	15 (1.48 %)	25 (2.99 %)	3 (1.03 %)	43 (2.01 %)
* Otras familias (% individual < 1 %)	53 (5.23 %)	53 (6.33 %)	30 (10.27 %)	136 (6.35 %)

Tabla 49: Distribución en el uso de fármacos según clasificación ATC nivel 3 para los diferentes grupos NECPAL.

### 5.3.2. Prescripción potencialmente inapropiada

#### 5.3.2.1. Criterios Implícitos

##### *Características generales de los criterios MAI*

La valoración de la prescripción potencialmente inapropiada según criterios implícitos mediante la herramienta MAI, mostró como el 97.4 % (229 pacientes) presentaba al menos algún tipo de condición para ser considerada inapropiada. En el global, la mediana fue de 23 puntos/paciente (IQR: 13 – 35) (figura 14).

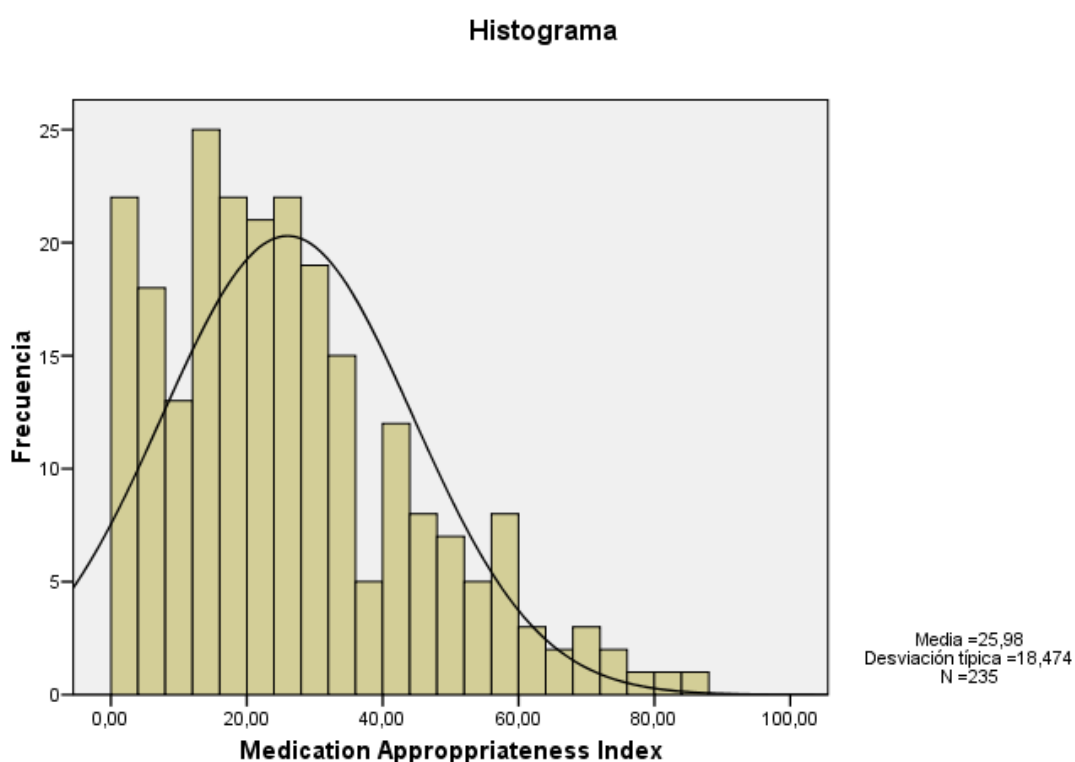


Figura 14: Histograma sobre la frecuencia y número de medicación inapropiada según MAI.

El detalle de los resultados obtenidos para los 10 subtipos de preguntas que corresponden al test MAI pueden observarse en la tabla 50. El subtipo con más incidencia fue el de ‘duración aceptable del tratamiento’ y el que tuvo menor incidencia fue el de ‘dosis utilizada correcta’.

<b>Criterio MAI</b>	<b>Pacientes con PPI</b>	<b>Mediana</b>	<b>Percentiles 25 y 75</b>
1. ¿Existe la indicación para el medicamento?	73.2 %	3.00	0 – 6
2. ¿Es el medicamento efectivo para esta enfermedad?	77.9 %	3.00	3 – 6
3. ¿Es correcta la dosis utilizada?	21.7 %	2.00	2 – 4
4. ¿Las instrucciones de uso son adecuadas?	78.3 %	2.00	0 – 4
5. ¿La pauta de administración es práctica para el paciente?	77.4 %	1.00	1 – 3
6. ¿Existen interacciones fármaco-enfermedad clínicamente significantes?	35.3 %	0.00	0 – 4
7. ¿Existen interacciones fármaco-enfermedad clínicamente significantes?	63.0 %	2.00	0 – 4
8. ¿Existe una duplicidad innecesaria con otro fármaco?	20.4 %	0.00	0 – 0
9. ¿Es aceptable la duración del tratamiento?	90.6 %	2.00	1 – 4
10. ¿Es este el medicamento más coste-efectivo comparado con otros con la misma eficacia?	79.6 %	1.00	1 – 3
<b>TOTAL</b>	<b>97.4 %</b>	<b>23</b>	<b>13 – 35</b>

Tabla 50: Resultados de la medicación inapropiada según criterios implícitos MAI.

#### *Relación de los criterios MAI con las variables socio-demográficas y clínicas*

Para las diferentes variables socio-demográficas y clínicas, se hallaron de forma significativa, una mayor prevalencia de PPI en los pacientes con presencia de insomnio ( $p = 0.034$ ) y síndrome ansioso-depresivo ( $p = 0.019$ ) (tabla 51). No se hallaron diferencias en cuanto a la edad ( $p = 0.99$ ), sexo ( $p = 0.95$ ), procedencia de domicilio o residencia ( $p = 0.93$ ), síndromes geriátricos como las caídas ( $p = 0.84$ ), disfagia ( $p = 0.53$ ), dolor ( $p = 0.92$ ), úlceras ( $p = 0.17$ ), estreñimiento ( $p = 0.14$ ), disnea ( $p = 0.23$ ), hipoacusia ( $p = 0.98$ ), disminución visual ( $p = 0.63$ ), malnutrición ( $p = 0.48$ ) ni incontinencia urinaria ( $p = 0.58$ ) (tabla 51).

Tampoco se hallaron diferencias en la valoración cognitiva ( $p = 0.80$ ) ni en la valoración funcional según el índice de Barthel ( $p = 0.84$ ). Así mismo, tampoco existieron diferencias entre los diferentes grupos de enfermedad según las categorías NECPAL y la presencia de PPI ( $p = 0.13$ ), ni en las hospitalizaciones previas ( $p = 1.00$ ) (tabla 51).



Variable	Pacientes sin PPI según MAI	Pacientes con PPI según MAI	Total
Número pacientes	6	229	235
Edad (años)	86.83 (DE 5.19)	86.81 (DE 5.39)	86.80 (DE 5.37)
Sexo			
Hombres	2 (33.3 %)	79 (34.5 %)	81 (34.5 %)
Mujeres	4 (66.7 %)	150 (65.5 %)	154 (65.5 %)
Lugar Procedencia			
Domicilio	2 (33.3 %)	149 (65.1 %)	153 (65.1 %)
Residencia	4 (66.7 %)	80 (34.9 %)	82 (34.9 %)
Inestabilidad y riesgo de caídas	3 (50.0 %)	105 (45.9 %)	108 (46.0 %)
Disfagia	2 (33.3 %)	106 (46.3 %)	108 (46.0 %)
Dolor	2 (33.3 %)	72 (31.4 %)	74 (31.5 %)
Úlceras por presión	0 (0.0 %)	55 (24.0 %)	55 (23.4 %)
Disnea	1 (16.7 %)	93 (40.6 %)	94 (40.0 %)
Hipoacusia	2 (33.3 %)	77 (33.6 %)	79 (33.6 %)
Estreñimiento	2 (33.3 %)	144 (62.9 %)	146 (62.1 %)
Disminución visual	2 (33.3 %)	57 (24.9 %)	59 (25.1 %)
Malnutrición	1 (16.7 %)	68 (29.7 %)	69 (29.4 %)
Insomnio	1 (16.7 %)	137 (59.8 %)	138 (58.7 %)
Síndrome ansioso-depresivo	0 (0.0 %)	111 (48.5 %)	111 (47.2 %)
Incontinencia urinaria	4 (66.7 %)	175 (76.4 %)	179 (76.2 %)
Deterioro cognitivo	5 (83.3 %)	161 (70.3 %)	166 (70.6 %)
Deterioro cognitivo			
Sin deterioro	1 (16.7 %)	68 (29.7 %)	69 (29.4 %)
Leve	1 (16.7 %)	32 (14.0 %)	33 (14.0 %)
Moderado	2 (33.3 %)	44 (19.2 %)	46 (19.6 %)
Grave	2 (33.3 %)	85 (37.1 %)	87 (37.0 %)
Índice de Barthel			
IB 0 – 15	2 (33.3 %)	60 (26.2 %)	35 (14.9 %)
IB 20 – 35	1 (16.7 %)	50 (21.8 %)	34 (14.5 %)
IB 40 – 55	2 (33.3 %)	51 (22.3 %)	53 (22.6 %)
IB 60 – 75	0 (0.0 %)	34 (14.8 %)	51 (21.7 %)
IB 80 – 100	1 (16.7 %)	24 (10.5 %)	62 (26.4 %)
NECPAL +			
Enfermedad demencia	4 (66.7 %)	120 (52.4 %)	124 (52.8 %)
Enfermedad orgánica	0 (0.0 %)	79 (34.5 %)	79 (33.6 %)
Enfermedad onco-hematológica	2 (33.3 %)	30 (13.1 %)	32 (13.6 %)
Hospitalizaciones previas (mediana, IQR)	1.0 (0.75 – 2)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)

Tabla 51: Diferencias de medicación inapropiada según criterios implícitos MAI en función de características socio-demográficas, síndromes geriátricos y NECPAL.

Dentro de la comparación de los diferentes cuartiles de PPI según criterios MAI, y en referencia al menor cuartil, para las diferentes variables socio-demográficas y clínicas (tabla 52), no existieron diferencias en el cuartil superior en cuanto al sexo ( $p = 0.88$ ), procedencia ( $p = 0.56$ ), caídas ( $p = 0.052$ ), disfagia ( $p = 0.44$ ), dolor ( $p = 0.17$ ), úlceras ( $p = 0.21$ ), estreñimiento ( $p = 0.88$ ), disnea ( $p = 0.64$ ), hipoacusia ( $p = 0.60$ ), disminución visual ( $p = 0.36$ ), malnutrición ( $p = 0.26$ ), incontinencia urinaria ( $0.61$ ), deterioro cognitivo ( $p = 0.93$ ), funcionalidad según índice de Barthel ( $p = 0.58$ ), enfermedad predominante según la catalogación NECPAL ( $p = 0.59$ ), ni hospitalizaciones previas ( $p = 0.23$ ). Tampoco existieron diferencias, y a diferencia de cuando se considera la presencia o no de PPI, para el insomnio ( $p = 0.58$ ) y el síndrome ansioso-depresivo ( $p = 0.23$ ) (tabla 52).

Sí existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, ya que los pacientes con mayor PPI (cuartil 4º) resultaron ser más jóvenes en comparación al grupo con menor PPI (cuartil 1º) ( $p = 0.011$ ) (tabla 52).

Variable	Cuartil 1º	Cuartil 2º	Cuartil 3º	Cuartil 4º
Número pacientes	57	57	60	61
Valor MAI	< 13	13 – 22	23 – 34	≥35
Edad (años)(DE)	87.72 (3.81)	87.82 (6.32)	86.38 (5.14)	85.43 (5.64)
Sexo				
Hombres	19 (33.3 %)	18 (31.6 %)	23 (38.3 %)	21 (34.4 %)
Mujeres	38 (66.7 %)	39 (68.4 %)	37 (61.7%)	40 (65.6 %)
Lugar Procedencia				
Domicilio	37 (64.9 %)	38 (66.7 %)	35 (58.3 %)	43 (70.5 %)
Residencia	20 (35.1 %)	19 (33.3 %)	25 (41.7 %)	18 (29.5 %)
Inestabilidad y riesgo de caídas	28 (49.1 %)	18 (31.6 %)	34 (56.7 %)	28 (45.9 %)
Disfagia	30 (52.6 %)	22 (38.6 %)	26 (43.3 %)	30 (49.2 %)
Dolor	14 (24.6 %)	24 (42.1 %)	16 (26.7 %)	20 (32.8 %)
Úlceras por presión	12 (21.1 %)	16 (28.1 %)	9 (15.0 %)	18 (29.5 %)
Disnea	22 (38.6 %)	26 (45.6 %)	25 (41.7 %)	21 (34.4 %)
Hipoacusia	22 (38.6 %)	16 (28.1 %)	22 (36.7 %)	19 (31.1 %)
Estreñimiento	37 (64.9 %)	33 (57.9 %)	38 (63.3 %)	38 (62.3 %)
Disminución visual	11 (19.3 %)	19 (33.3 %)	14 (23.3 %)	15 (24.6 %)
Malnutrición	15 (26.3 %)	15 (26.3 %)	15 (25.0 %)	24 (39.3 %)
Insomnio	35 (61.4 %)	29 (50.9 %)	37 (61.7 %)	37 (60.7 %)
Síndrome ansioso-depresivo	21 (36.8 %)	26 (45.6 %)	33 (55.0 %)	31 (50.8 %)
Incontinencia urinaria	44 (77.2 %)	41 (71.9 %)	49 (81.7 %)	45 (73.8 %)
Deterioro cognitivo	41 (71.9 %)	37 (64.9 %)	45 (75.0 %)	43 (70.5 %)
Deterioro cognitivo				
Sin deterioro	16 (28.1 %)	20 (35.1 %)	15 (25.0 %)	18 (29.5 %)
Leve	8 (14.0 %)	8 (14.0 %)	9 (15.0 %)	8 (13.1 %)
Moderado	10 (17.5 %)	13 (22.8 %)	13 (21.7 %)	10 (16.4 %)
Grave	23 (40.4 %)	16 (28.1 %)	23 (38.3 %)	25 (41.0 %)
Índice de Barthel				
IB 80 – 100	16 (28.1 %)	11 (19.3 %)	18 (30.0 %)	17 (27.9 %)
IB 60 – 75	15 (26.3 %)	9 (15.8 %)	14 (23.3 %)	13 (21.3 %)
IB 40 – 55	11 (19.3 %)	13 (22.8 %)	12 (20.0 %)	17 (27.9 %)
IB 20 – 35	6 (10.5 %)	14 (24.6 %)	7 (11.7 %)	7 (11.5 %)
IB 0 – 15	9 (15.8 %)	10 (17.5 %)	9 (15.0 %)	7 (11.5 %)
NECPAL +				
Enfermedad demencia	14 (24.6 %)	21 (36.8 %)	21 (35.0 %)	23 (37.7 %)
Enfermedad orgánica	7 (12.3 %)	26 (17.5 %)	8 (13.3 %)	7 (11.5 %)
Enfermedad onco-hematológica				
Hospitalizaciones previas (mediana, IQR)	1.0 (0-2)	1.0 (0-2)	1.0 (0-2)	1.0 (0-2)

Tabla 52: Diferencias en cuartiles de medicación inapropiada según criterios implícitos MAI en función de características socio-demográficas, síndromes geriátricos y NECPAL.

### Relación de los criterios MAI con la polifarmacia y factores de riesgo asociados

De forma global, existió una correlación baja pero significativa (regresión lineal) entre el número de principios activos y el valor de MAI ( $R\text{-Spearman } 0.18, p < 0.001$ ) (figura 15).

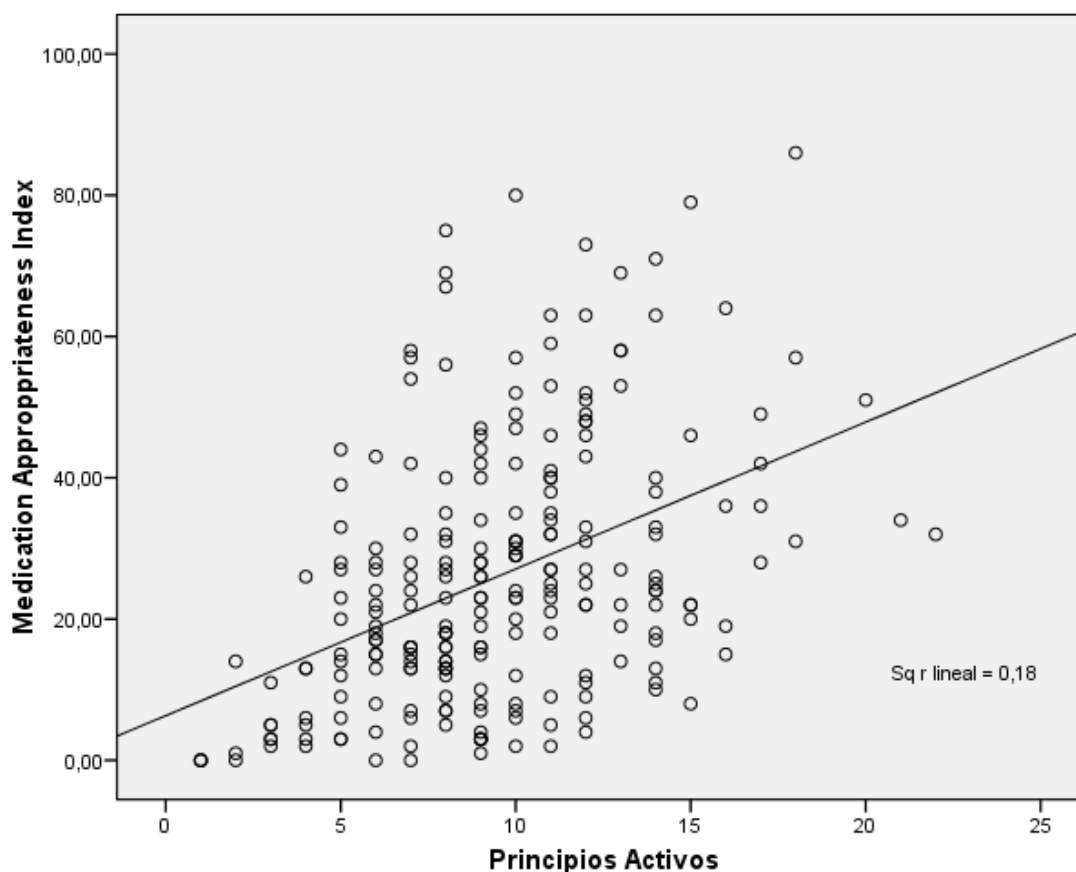


Figura 15: Correlación entre número de fármacos y medicación inapropiada según MAI.

En la comparación entre grupos con o sin PPI, existieron diferencias estadísticamente significativas entre la media de fármacos de los pacientes con PPI, respecto a los que no presentaban PPI, siendo mayor en el grupo de pacientes con PPI (9.63 fármaco/paciente vs 3.00 fármaco/paciente;  $p < 0.001$ ). También existieron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de polifarmacia, con mayor presencia de pacientes con polifarmacia excesiva en aquellos que presentaban PPI y mayor presencia de pacientes con oligofarmacia en los que no presentaban PPI ( $p = 0.020$ ) (tabla 53).

En el análisis de regresión logística univariante, la presencia de polifarmacia excesiva se determinó como factor de riesgo para presentar PPI según los criterios MAI (OR 6.26 IC 95 % 1.38 – 28.42), pero no así la polifarmacia moderada (OR 1.83 IC 95 % 0.38 – 8.82,  $p = 0.44$ ), en

la comparación con el grupo de pacientes con oligofarmacia. En el estudio según el modelo de regresión multivariante, ninguno de los factores hallados individualmente con diferencias estadísticamente significativas, resultó ser significativo.

Variable	Pacientes sin PPI	Pacientes con PPI	Total
Número pacientes	6	229	235
Media de fármacos (DE)	3.00 (2.75)	9.63 (3.64)	9.46 (3.77)
Oligofarmacia (0 – 4 fármacos)	4 (66.7 %)	15 (6.6 %)	19 (8.1 %)
Polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos)	2 (33.3 %)	104 (45.4 %)	106 (45.1 %)
Polifarmacia excesiva ( $\geq 10$ fármacos)	0 (0.0 %)	110 (48.0 %)	110 (48.0 %)

Tabla 53: Relación entre polifarmacia y presencia de PPI según criterios MAI.

En la comparación de los diferentes cuartiles en relación a la PPI, existieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 54). Considerando como referencia el primer cuartil (cuartil 1º; media fármacos 7.35), existieron diferencias con cada uno de los cuartiles superiores en cuanto a la media de fármacos usados por los pacientes (cuartil 2º: media fármacos 8.88,  $p = 0.022$ ; cuartil 3º: media fármacos 10.12,  $p < 0.001$ ; cuartil 4º: media fármacos 11.33,  $p < 0.001$ ).

En cuanto a la polifarmacia excesiva, y en referencia al cuartil 1º, la polifarmacia excesiva fue un factor de riesgo según el modelo de regresión logística univariante, para la presencia de PPI para los cuartiles 3º (OR 3.13 IC 95 % 1.45 – 6.76,  $p = 0.004$ ) y 4º (OR 6.12 IC 95 % 2.75 – 13.59,  $p < 0.001$ ), pero no para el cuartil 2º (OR 1.18 IC 95 % 0.53 – 2.64,  $p = 0.68$ ). Sin embargo, para la polifarmacia moderada, no existieron diferencias estadísticamente significativas en comparación al cuartil 1º (cuartil 2º  $p = 0.257$ ; cuartil 3º  $p = 0.932$ ; cuartil 4º  $p = 0.628$ ).

Variable	Cuartil 1º	Cuartil 2º	Cuartil 3º	Cuartil 4º
Número pacientes	57	57	60	61
Valor MAI	< 13	13 – 22	23 - 34	≥35
Media de fármacos (DE)	7.35 (3.60)	8.88 (3.41)	10.12 (3.62)	11.33 (3.30)
Oligofarmacia (≤ 4 fármacos)	15 (26.3 %)	3 (5.3 %)	1 (1.7 %)	0 (0.0 %)
Polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos)	26 (45.6 %)	36 (63.2 %)	26 (43.3 %)	18 (29.5 %)
Polifarmacia excesiva (≥ 10 fármacos)	16 (28.1 %)	18 (31.6 %)	33 (55.0 %)	43 (70.5 %)

Tabla 54: Relación entre polifarmacia y cuartiles de PPI según de criterios MAI.

#### Resultados clínicos asociados a los criterios MAI

En cuanto a los resultados clínicos y en salud, según la presencia o no de PPI mediante los criterios MAI, no existieron diferencias, tanto para los días de estancia hospitalaria, como en el destino al alta hospitalaria o la mortalidad intrahospitalaria (tabla 55). En la comparación de los diferentes cuartiles en relación a la PPI (en referencia al cuartil 1º), tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a los días de estancia hospitalaria, destino al alta hospitalaria y/o mortalidad intrahospitalaria (tabla 55).

Variable	Días de estancia hospitalaria (mediana, IQR)	Destinación alta hospitalaria (nº de pacientes y %)		
		Domicilio	Atención Intermedia	Defunción
Pacientes:				
SIN criterios MAI	4.00 (2 - 8)	1 (16.7 %)	3 (50.0 %)	2 (33.3 %)
CON criterios MAI	6.00 (4 - 8)	110 (48.0 %)	87 (38.0 %)	32 (14.0 %)
Estratificación de pacientes según cuartiles MAI:				
Cuartil 1º	6.00 (4 – 8)	26 (45.6 %)	19 (33.3 %)	12 (21.1 %)
Cuartil 2º	6.00 (4.5 – 8.5)	22 (38.6 %)	29 (50.9 %)	6 (10.5 %)
Cuartil 3º	6.00 (4 – 8)	34 (56.7 %)	19 (31.7 %)	7 (11.7 %)
Cuartil 4º	6.00 (3 – 8)	29 (47.5 %)	23 (37.7 %)	9 (14.8 %)

Tabla 55: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los grupos de PPI mediante los criterios MAI.

#### Análisis de supervivencia en función de los criterios MAI

En cuanto al análisis de la supervivencia de la muestra a los 365 días, en función de la PPI según los criterios MAI, no existieron diferencias en cuanto a la presencia o no de PPI (HR 1.05 IC 95 % 0.39 – 2.84, p = 0.92) (figura 16), ni tampoco entre los diferentes cuartiles considerados (p = 0.90) en comparación con el primer cuartil (cuartil 2º: HR 1.06 IC 95 % 0.66 – 1.70, p = 0.79;

cuartil 3º: HR 1.17 IC 95 % 0.72 – 1.87, p = 0.48; cuartil 4º: HR 1.03 IC 95 % 0.65 – 1.66, p = 0.87)  
(figura 17).

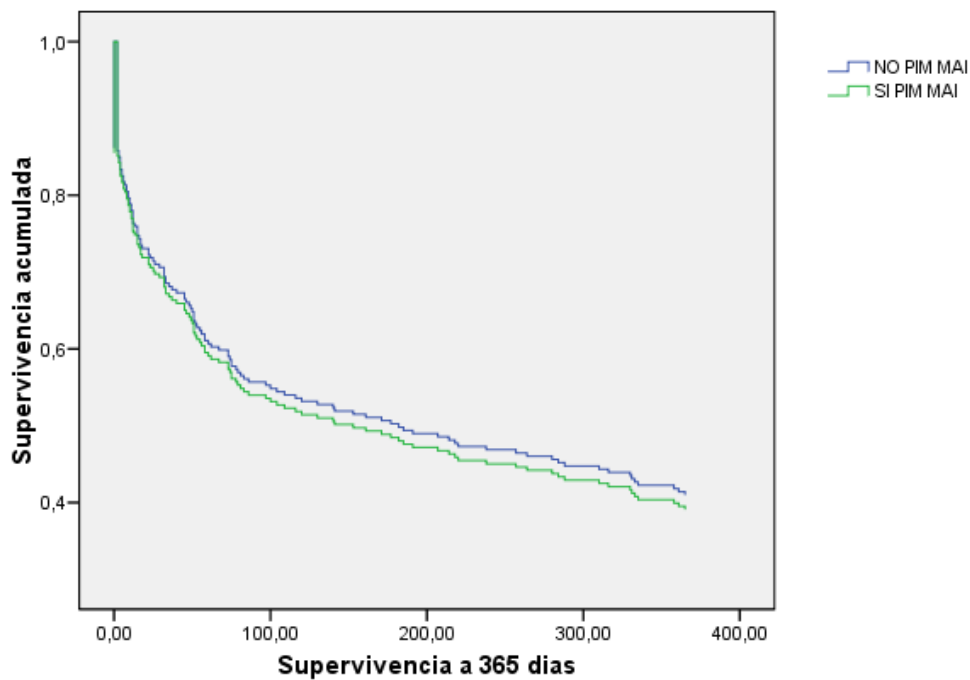


Figura 16: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia o no de PPI según criterios MAI.

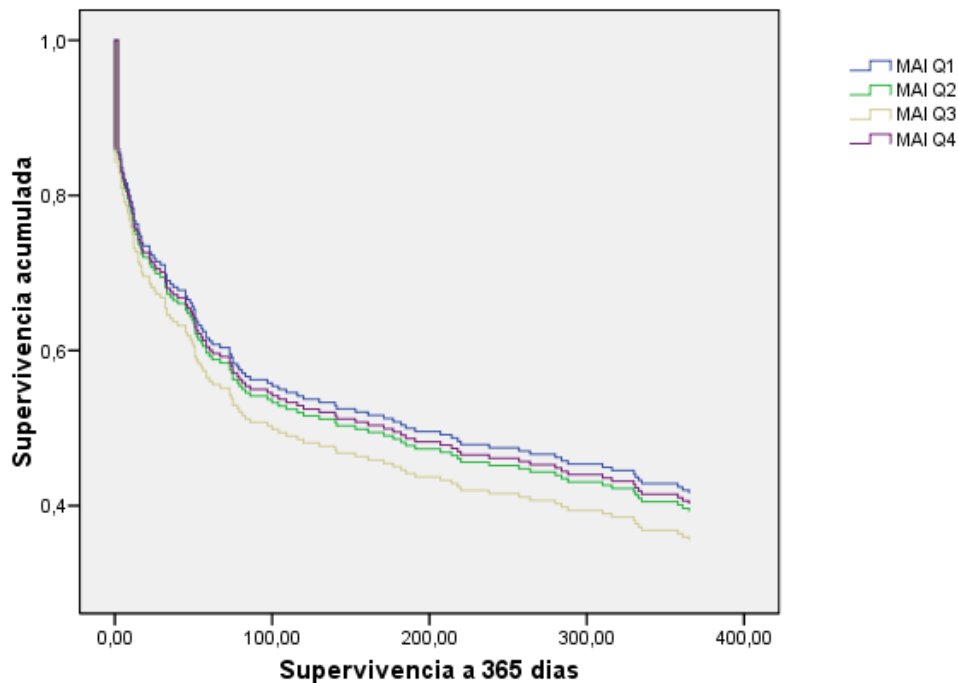


Figura 17: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de los cuartiles de PPI según criterios MAI.

### 5.3.2.2. Criterios Explícitos

#### *Características generales de los criterios STOPP*

Un total de 208 pacientes (88.5 % de la muestra) presentó al menos uno o más criterios STOPP, el 63.8 % presentó dos o más criterios y, el 40.4 % de la muestra presentó tres o más criterios. Los principales sistemas o grupos afectados identificados como PPI, son el de “indicación de medicación” (27.2 % de los criterios), los que afectan al sistema nervioso y psicótropos (24.1 %) y los fármacos en personas con riesgo de caídas (19.7 %). En concreto, los 3 criterios más frecuentes son: “medicación sin indicación basada en la evidencia”, “uso de benzodiazepinas durante más de 4 semanas” y “uso de benzodiazepinas en pacientes con riesgo de caídas”. El resto de criterios afectados y sus porcentajes se hallan en detalle en la tabla 56.

<b>Criterio STOPP</b>		<b>N (%)</b>
<b>Sección A: Indicación de la medicación</b>		<b>149 (27.2)</b>
01	Medicamento sin indicación basada en la evidencia	125 (22.8)
02	Medicamento con una duración superior a la indicada (si duración definida)	3 (0.5)
03	Duplicidad: dos fármacos de la misma clase	21 (3.8)
<b>Sección B: Sistema Cardiovascular</b>		<b>56 (10.2)</b>
04	Uso de digoxina en la ICC con función sistólica ventricular conservada	1 (0.2)
05	Uso de Verapamilo o Diltiazem en ICC NYHA grados III o IV	2 (0.4)
08	Amiodarona como antiarrítmico de 1ª elección en taquiarritmias supraventriculares	9 (1.6)
09	Diuréticos del ASA como primera línea de tratamiento en HTA	15 (2.7)
10	Diuréticos del ASA en edemas maleolares sin IC, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, o insuficiencia renal (IR)	7 (1.3)
11	Diuréticos tiazídicos cuando existe hipopotasemia (<3.0 mmol/L), hiponatremia (<130 mmol/L), hipercalcemia (> 2.65 mmol/L), o antecedentes de gota	5 (0.9)
12	Diuréticos del ASA para el tratamiento de la HTA si incontinencia urinaria	13 (2.4)
14	IECA/ARA2 en hiperpotasemia	2 (0.4)
15	Antagonistas del receptor de la aldosterona + IECA/ARA2 sin monitorización del potasio > 6 meses	2 (0.4)
<b>Sección C: Antiagregantes y Anticoagulantes</b>		<b>14 (2.6)</b>
17	Uso de Ácido Acetilsalicílico (AAS) a dosis superiores a 160 mg	7 (1.3)
18	Uso de AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin uso concomitante de inhibidores de la bomba de protón (IBP)	1 (0.2)
19	Uso de antiagregantes o anticoagulantes en presencia de un riesgo significativo de sangrado	1 (0.2)
24	Uso de anticoagulantes durante > 6 meses en un primer episodio de trombosis venosa profunda	1 (0.2)
26	Uso concomitante de antiinflamatorio no esteroideo (AINE) + anticoagulante	4 (0.7)

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; NYHA: *New York Heart Association*; HTA Hipertensión.

Tabla 56: Resultados de la medicación inapropiada según criterios explícitos STOPP.



<b>Criterio STOPP (continuación)</b>		<b>N (%)</b>
<b>Sección D: Sistema Nervioso Central y psicótrópos</b>		<b>132 (24.1)</b>
28	Uso de antidepresivo tricíclico (ATC) en presencia de demencia, prostatismo, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria o alteración conducción cardíaca	2 (0.4)
29	ATC como 1ª línea de tratamiento de la depresión	1 (0.2)
31	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) si hiponatremia	2 (0.4)
32	Uso de benzodiacepinas (BDZ) durante > 4 semanas	115 (21.0)
33	Uso de neurolépticos (NRL), excluidos quetiapina o clozapina, en parkinsonismo o demencia por cuerpos de Lewy	3 (0.5)
35	Anticolinérgicos en presencia de delirium o demencia	4 (0.7)
36	NRL en pacientes con trastorno de comportamiento asociado a la demencia, excepto si son graves y no responden a tratamientos no farmacológicos	1 (0.2)
37	Uso de NRL como hipnóticos excepto si el insomnio es debido a psicosis o demencia	2 (0.4)
39	Fenotiazinas como 1ª línea de tratamiento de NRL	1 (0.2)
40	Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el temblor esencial	1 (0.2)
<b>Sección E: Sistema Renal</b>		<b>13 (2.4)</b>
42	Digoxina a dosis > 0.125 µg/día si tasa de filtrado glomerular (TFG) <30 ml/min/1.73 m2	1 (0.2)
45	Uso de AINE si TFG < 50 ml/ min/1.73 m2	12 (2.2)
<b>Sección F: Sistema Gastrointestinal</b>		<b>13 (2.4)</b>
49	Uso de IBP para enfermedad ulcerosa péptica no complicada o esofagitis péptica erosiva a dosis plenas durante > 8 semanas	10 (1.8)
50	Fármacos que suelen causar estreñimiento en pacientes con estreñimiento crónico cuando existen alternativas que no estriñen	3 (0.5)
<b>Sección G: Sistema Respiratorio</b>		<b>19 (3.5)</b>
52	Teofilina como monoterapia EPOC	1 (0.2)
53	Uso de glucocorticoides (GC) sistémicos en lugar de inhalador para el EPOC	3 (0.5)
54	Broncodilatadores antimuscarínicos si glaucoma de ángulo estrecho u obstrucción del tracto urinario inferior	2 (0.4)
56	BDZ con insuficiencia respiratoria aguda o crónica	13 (2.4)
<b>Sección H: Sistema Musculoesquelético</b>		<b>6 (1.1)</b>
58	Uso de AINE si presencia de HTA grave o IC	6 (1.1)
<b>Sección I: Sistema Urogenital</b>		<b>4 (0.7)</b>
66	Anticolinérgicos con demencia, deterioro cognitivo, glaucoma ángulo estrecho o prostatismo	4 (0.7)
<b>Sección J: Sistema Endocrinológico</b>		<b>4 (0.7)</b>
68	Sulfonilureas de larga duración de acción (glibenclamida, glimepirida)	3 (0.5)
70	Betabloqueantes en diabetes mellitus si episodios frecuentes de hipoglucemia	1 (0.2)
<b>Sección K: fármacos que aumentan el riesgo de caídas</b>		<b>108 (19.7)</b>
74	Uso de benzodiacepinas	61 (11.1)
75	Uso de neurolépticos	45 (8.2)
76	Uso de vasodilatadores con hipotensión postural persistente	1 (0.2)
77	Uso de hipnóticos 'Z' (zopiclona, zaleplon, zolpidem)	1 (0.2)

Tabla 56: Resultados de la medicación inapropiada según criterios explícitos STOPP.

Criterio STOPP (continuación)		N (%)
Sección L: Analgésicos		29 (5.3)
79	Uso de opiáceos (diferente de 'a demanda') sin asociar laxantes	17 (3.1)
80	Uso de opiáceos de acción prolongada sin asociar de acción rápida para el dolor irruptivo	12 (2.2)
Sección N: Carga anticolinérgica		1 (0.2)
81	Uso de 2 o más fármacos anticolinérgicos (antiespasmódicos vesicales o intestinales, ATC, antihistamínicos de 1ª generación)	1 (0.2)
Total		548 (100.0)

Tabla 56: Resultados de la medicación inapropiada según criterios explícitos STOPP.

Criterios sin resultados:

- i) Sección B: nº 6 (combinación betabloqueantes con verapamilo o diltiazem), nº 7 (betabloqueantes con bradicardia o bloqueo aurículo-ventricular grado 2 o 3), nº 13 (uso de antihipertensivos de acción central), nº 16 (inhibidores de la fosfodiesterasa-5 si insuficiencia cardíaca con hipotensión o tratamiento con nitratos).
- ii) Sección C: nº 20 (uso de AAS + clopidogrel para la prevención secundaria de ictus), nº 21 (uso de antiagregante + anticoagulante para la fibrilación auricular), nº 22 (uso de antiagregante + anticoagulante para la enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica), nº 23 (uso de ticlopidina), nº 25 (uso de anticoagulantes > 12 meses para un primer episodio de tromboembolismo pulmonar), nº 27 (uso de AINEs con antiagregantes sin uso de IBP).
- iii) Sección D: nº 30 (uso de neurolépticos anticolinérgicos si prostatismo o retención urinaria), nº 34 (anticolinérgicos para tratar efectos extrapiramidales de los neurolépticos), nº 38 (inhibidores de la acetilcolinesterasa si presencia de bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, síncope, betabloqueantes, digoxina, verapamilo o diltiazem), nº 41 (antihistamínicos de 1ª generación).
- iv) Sección E: nº 43 (dabigatran si TFG <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), nº 44 (rivaroxaban si TFG <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), nº 46 (colchicina si TFG <10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), nº 47 (metformina si TFG <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- v) Sección F: nº 48 (metoclopramida o proclorperazina si parkinsonismo), nº 51 (hierro elemental oral a dosis > 200 mg/día).
- vi) Sección G: nº 55 (betabloqueantes no selectivos si asma).
- vii) Sección H: nº 57 (AINEs diferente de los selectivos COX-2 si antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva si no uso de IBP o antihistamínico H2), nº 59 (AINE a largo plazo, > 3 meses, para la artrosis sin uso previo de paracetamol), nº 60 (uso de GC a largo plazo, > 3 meses, en monoterapia de la artritis reumatoide), nº 61 (GC para la artrosis excepto inyección intraarticular), nº 62 (AINE o colchicina a largo plazo, > 3 meses, para la gota si no existe contraindicación para alopurinol o febuxostat), nº 63 (inhibidores de la COX-2 si enfermedad cardiovascular), nº 64 (AINE + GC sin uso de IBP), nº 65 (bifosfonato con enfermedad digestiva alta presente o previa).
- viii) Sección I: nº 67 (bloqueantes  $\alpha$ -1 adrenérgicos si hipotensión ortostática o síncope miccional).
- ix) Sección J: 69 (tiazolidindionas si IC), nº 71 (estrógenos con antecedentes de neoplasia de mama o trombosis venosa), nº 72 (estrógenos sin progestágenos con el útero intacto), nº 73 (andrógenos en ausencia de hipogonadismo).
- x) Sección L: nº 78 (opiáceos en 1ª línea tratamiento dolor).

Dentro del grupo de fármacos que se utilizan sin una indicación clara basada en la evidencia (tabla 57) los fármacos antiácidos estomacales (principalmente los inhibidores de la bomba de protones) fueron los más representativos (34.8 %), seguido de los antitrombóticos (9.5 %) y algunos fármacos del sistema nervioso (8.9 %). Dentro de este grupo de pacientes (n = 125), 33 de ellos tuvieron uno o más fármacos sin la indicación necesaria.

Fármacos según clasificación ATC	Frecuencia (%)
A02 - Antiácidos estomacales	55 (34.8)
A03 - Fármacos para desorden funcional intestinal	1 (0.6)
A07 - Antidiarreicos	1 (0.6)
A10 - Antidiabéticos	3 (1.9)
A11 - Vitaminas	12 (7.6)
A12 - Suplementos minerales	5 (3.2)
B01 - Antitrombóticos	15 (9.5)
B03 - Antieméticos	10 (6.3)
C01 - Terapia cardíaca	2 (1.3)
C03 - Diuréticos	1 (0.6)
C04 - Vasodilatadores periféricos	1 (0.6)
C08 - Calcio antagonistas	4 (2.5)
C10 - Hipolipemiantes	6 (3.8)
G03 - Hormonas sexuales y moduladores	1 (0.6)
G04 - Preparados urológicos	3 (1.9)
H02 - Corticoides sistémicos	3 (1.9)
M04 - Antigotosos	5 (3.2)
M05 - Fármacos de enfermedades óseas	3 (1.9)
N04 - Analgésicos	1 (0.6)
N04 - Antiparkinsonianos	3 (1.9)
N07 - Otros fármacos del sistema nervioso	14 (8.9)
R03 - Agentes para obstrucciones respiratorias	1 (0.6)
R05 - Preparados para la tos y resfriados	4 (2.5)
R06 - Antihistamínicos de uso sistémico	4 (2.5)
<b>Total</b>	<b>158 (100.0)</b>

Tabla 57: Fármacos usados sin una indicación clara basada en la evidencia (criterio STOPP nº 1)

#### *Relación de los criterios STOPP con las variables socio-demográficas y clínicas y factores de riesgo asociados*

Se compararon el número de criterios STOPP en función de las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes. No existieron diferencias para ningún grupo de número de criterios STOPP presentes, para las variables edad, sexo, procedencia, deterioro cognitivo, funcionalidad según índice de Barthel, tipología de patología crónica avanzada según NECPAL u hospitalizaciones previas.

Sí existieron diferencias en algunos síndromes geriátricos (tabla 58). Existió un mayor número de criterios STOPP en los pacientes que presentaban insomnio y síndrome ansioso-depresivo. Así, la presencia de insomnio se determinó como un factor de riesgo mediante un modelo de regresión logística univariante, para la presencia de criterios STOPP (OR 3.26 IC 95 % 1.39 – 7.62;  $p = 0.004$ ), al igual que la presencia de síndrome ansioso-depresivo (OR 4.57 IC 95 % 1.66 – 12.53;  $p < 0.001$ ).

La situación fue similar para la presencia de dos o más criterios STOPP, ya que el insomnio también demostró ser un factor de riesgo (OR 2.89 IC 95 % 1.65 – 5.01;  $p < 0.001$ ), así como para la presencia de tres o más criterios STOPP (OR 3.22 IC 95 % 1.82 – 5.69;  $p < 0.001$ ).

Para el síndrome ansioso-depresivo, sucedió una situación similar a la del insomnio. Así, se determinó su presencia como un factor de riesgo para tener dos o más criterios STOPP y, de tres o más criterios STOPP (OR 2.69 IC 95 % 1.69 – 5.21,  $p < 0.001$ ; OR 2.77 IC 95 % 1.62 – 4.74,  $p < 0.001$ ; respectivamente).

Para algunos síndromes sólo existieron diferencias en los grupos con mayor presencia de criterios STOPP, como es el caso de las caídas y del dolor. Así, para la presencia de dos o más criterios STOPP, las caídas (OR 3.84 IC 95 % 2.14 – 6.89;  $p < 0.001$ ) y el dolor (OR 3.02 IC 95 % 1.58 – 5.77,  $p < 0.001$ ) se hallaron como factores de riesgo en el modelo de regresión logística univariante. También ocurrió para la presencia de tres o más criterios STOPP (caídas OR 4.88 IC 95 % 2.76 – 8.57,  $p < 0.001$ ; dolor OR 2.46 IC 95 % 1.40 – 4.32,  $p = 0.001$ ).

Por último, en el caso de la malnutrición existieron diferencias únicamente cuando se consideró como grupo de diferencia la presencia o no de criterios STOPP (OR 3.71 IC 95 % 1.08 – 12.78;  $p = 0.037$ ), pero no hubo significación en los grupos con dos o más criterios STOPP, y con tres o más criterios STOPP.

Para el resto de síndromes geriátricos, como son la disfagia, úlceras, disnea, hipoacusia, estreñimiento, disminución visual e incontinencia urinaria, no existieron diferencias entre grupos ni se hallaron como factores de riesgo para la presencia de criterios STOPP.

Variable	Total población	PPI según criterios STOPP			
		0 Criterios	≥ 1 criterios	≥ 2 criterios	≥ 3 criterios
N	235	27	208	150	95
Edad (media, DE)	86.80 (5.37)	87.52 (4.93)	86.72 (5.43)	86.87 (5.40)	86.24 (5.11)
Sexo					
Hombres	81 (34.50 %)	7 (25.9 %)	74 (35.6 %)	45 (30.0 %)	28(29.5 %)
Mujeres	154 (65.50 %)	20 (74.1 %)	134 (64.4 %)	105 (70.0 %)	67 (70.5 %)
Procedencia					
Domicilio	153 (65.10 %)	13 (48.1 %)	140 (67.3 %)	94 (62.7 %)	61 (64.2 %)
Residencia	82 (34.90 %)	14 (51.9 %)	68(32.7 %)	56 (37.3 %)	34 (35.8 %)
Inestabilidad y riesgo de caídas	108 (46.0 %)	8 (29.6 %)	100 (48.1 %)	86 (57.3 %)	65 (68.4 %)
Disfagia	108 (46.0 %)	13 (48.1 %)	95 (45.7 %)	71 (47.3 %)	46 (48.4 %)
Dolor	74 (31.5 %)	8 (29.6 %)	66 (31.7 %)	59 (39.3 %)	41 (43.2 %)
Úlceras por presión	55 (23.4 %)	7 (25.9 %)	48 (23.1 %)	35 (23.3 %)	24 (25.3 %)
Estreñimiento	146 (62.1 %)	16 (59.3 %)	130 (62.5 %)	95 (63.3 %)	63 (66.3 %)
Disnea	94 (40.0 %)	11 (40.7 %)	83 (39.9 %)	59 (39.3 %)	38 (40.0 %)
Hipoacusia	79 (33.6 %)	11 (40.7 %)	68 (32.7 %)	47 (31.3 %)	25 (26.3 %)
Disminución Visual	59 (25.1 %)	7 (25.9 %)	52 (25.0 %)	36 (24.0 %)	26 (27.4 %)
Malnutrición	69 (29.4 %)	3 (11.1 %)	66 (31.7 %)	47 (31.3 %)	30 (31.6 %)
Insomnio	138(58.7 %)	9 (33.3 %)	129 (62.0 %)	102 (38.0 %)	71 (74.7 %)
Síndrome ansioso-depresivo	111 (47.2 %)	5 (18.5 %)	106 (51.0 %)	85 (56.7 %)	59 (62.1 %)
Incontinencia Urinaria	179 (76.2 %)	20 (74.1 %)	159 (76.4 %)	116 (77.3 %)	71 (74.7 %)
Deterioro cognitivo	166 (70.6 %)	21 (77.8 %)	145 (69.7 %)	104 (69.3 %)	63 (66.3 %)
Deterioro cognitivo					
Ausente	69 (29.4 %)	6 (22.2 %)	63 (30.3 %)	46 (30.7 %)	32 (33.7 %)
Leve	33 (14.0 %)	4 (14.8 %)	29 (13.9 %)	21 (14.0 %)	11(11.6 %)
Moderado	46 (19.6 %)	6 (22.2 %)	40 (19.2 %)	27 (18.0 %)	18 (18.9 %)
Avanzado	87 (37.0 %)	11 (40.7 %)	76 (36.5 %)	56 (37.3 %)	34 (35.8 %)

Tabla 58: Criterios STOPP en función de las características socio-demográficas y clínicas.

Variable ( <i>continuación</i> )	Total población	PPI según criterios STOPP			
		0 Criterios	≥ 1 criterios	≥ 2 criterios	≥ 3 criterios
Índice de Barthel					
IB 0 – 15	35 (14.9 %)	5 (18.5 %)	30 (14.4 %)	18 (12.0 %)	12 (12.6 %)
IB 20 – 35	34 (14.5 %)	3 (11.1 %)	31 (14.9 %)	22 (14.7 %)	13 (13.7 %)
IB 40 – 55	53 (22.6 %)	5 (18.5 %)	48 (23.1 %)	38 (25.3 %)	26 (27.4 %)
IB 60 – 75	51 (21.7 %)	5 (18.5 %)	46 (22.1 %)	34 (22.7 %)	23 (24.2 %)
IB 80 – 100	62 (26.4 %)	9 (33.3 %)	53 (25.5 %)	38 (25.3 %)	21 (22.1 %)
Hospitalizaciones previas (mediana, IQR)	1.0 (0 – 2)	1.5 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)
Grupo NECPAL +					
Enf. demencia	124 (52.8 %)	17 (63.0 %)	107 (51.4 %)	79 (52.7 %)	50 (52.6 %)
Enf. orgánica	79 (33.6 %)	7 (25.9 %)	72 (34.6 %)	50 (33.3 %)	31 (32.6 %)
Enf. onco-hematológica	32 (13.6 %)	3 (11.1 %)	29 (13.9 %)	21 (14.0 %)	14 (14.7 %)

Tabla 58: Características de los criterios STOPP en función de las variables socio-demográficas y clínicas.

### Relación de los criterios STOPP con la polifarmacia y factores de riesgo asociados

En el caso de la media de fármacos por paciente (tabla 59), existieron diferencias estadísticamente significativas para todos los grupos de pacientes que cuentan con más criterios STOPP, en comparación con los que no tienen o tienen menos criterios ( $p < 0.001$ ). Así, aquellos pacientes sin ningún criterio de PPI tuvieron una media de 6.37 fármacos/pacientes, los que tenían uno o más criterios STOPP, 9.86 fármacos/paciente, los que tenían dos o más criterios STOPP, 10.29 fármacos/pacientes y, los que tenían tres o más criterios STOPP, 11.19 fármacos/paciente.

En la comparativa por grupos de polifarmacia y para el caso de la polifarmacia excesiva en la comparación con los pacientes con oligofarmacia, existieron diferencias, siempre con mayor prevalencia de polifarmacia excesiva en los grupos con mayor presencia de criterios STOPP.

Así, la presencia de polifarmacia excesiva se determinó como factor de riesgo mediante el modelo de regresión logística univariante para la presencia de uno o más criterios STOPP (OR 2.80 IC 95 % 1.13 – 6.19;  $p = 0.025$ ), pero también para la presencia de dos o más criterios STOPP y de tres o más criterios STOPP (respectivamente: OR 2.45 IC 95 % 1.40 – 4.27,  $p = 0.002$ ; OR 4.21 IC 95 % 2.42 – 7.35,  $p < 0.001$ ).

Variable	Total población	PPI según criterios STOPP			
		0 Criterios	≥ 1 criterios	≥ 2 criterios	≥ 3 criterios
N	235	27	208	150	95
Media de fármacos (DE)	9.46 (3.77)	6.37 (3.82)	9.86 (3.58)	10.29 (3.69)	11.19 (3.77)
Oligofarmacia	19 (8.1 %)	11 (40.7 %)	8 (3.8 %)	6 (4.0 %)	2 (2.1 %)
Polifarmacia moderada	106 (45.1 %)	9 (33.3 %)	97 (46.6 %)	62 (41.3 %)	29 (30.5 %)
Polifarmacia excesiva	110 (46.8 %)	7 (25.9 %)	103 (49.5 %)	82 (54.7 %)	64 (67.4 %)

Tabla 59: Características de los criterios STOPP en función de la polifarmacia.

En el análisis de regresión logística multivariante, y para el grupo de tener o no tener criterios STOPP, únicamente permanecieron significativos como factores de riesgo, la presencia de malnutrición (OR 4.04 IC 95 % 1.13 – 14.34,  $p = 0.031$ ) y síndrome ansioso-depresivo (OR 3.69 IC 95 % 1.27 – 10.74,  $p = 0.016$ ).

En el caso del grupo de pacientes con dos o más criterios STOPP, los factores de riesgo que permanecieron en la regresión logística multivariante fueron la presencia de síndrome ansioso-depresivo (OR 2.61 IC 95 % 1.35 – 5.03,  $p = 0.004$ ), las caídas (OR 4.18 IC 95 % 2.18 – 8.01,  $p < 0.001$ ) y el dolor (OR 3.10 IC 95 % 1.50 – 6.40,  $p = 0.011$ ).

En el último caso, el grupo de pacientes con tres o más criterios STOPP, los factores de riesgo que permanecieron en la regresión logística multivariante fueron el insomnio (OR 2.07 IC 95 % 1.06 – 4.05,  $p = 0.033$ ), el síndrome ansioso-depresivo (OR 2.30 IC 95 % 1.20 – 4.43,  $p = 0.012$ ), las caídas (OR 6.25 IC 95 % 3.19 – 12.27  $p < 0.001$ ), el dolor (OR 2.31 IC 95 % 1.16 – 4.58,  $p = 0.016$ ), y la polifarmacia excesiva (OR 4.08 IC 95 % 2.11 – 7.90,  $p < 0.001$ ).

#### *Resultados clínicos asociados a los criterios STOPP*

Por último, en cuanto a los resultados clínicos de los pacientes en función del número de criterios STOPP que presentaban, no se hallaron diferencias en los días de estancia hospitalaria, pero si en cuanto al destino al alta hospitalaria. Para los grupos con dos o más criterios STOPP y tres o más criterios STOPP, existió una mayor proporción de pacientes destinados al domicilio habitual ( $p = 0.022$  y  $p = 0.026$  respectivamente) con respecto a los pacientes que presentaban menos criterios STOPP. Tampoco existieron diferencias de mortalidad intrahospitalaria entre los diferentes grupos (tabla 60).

Variable	Días de estancia hospitalaria (mediana, IQR)	Destinación alta hospitalaria (nº de pacientes y %)		
		Domicilio	Atención Intermedia	Defunción
Pacientes:				
0 Criterios STOPP	6.0 (4 – 8)	11 (40.7 %)	14 (51.9 %)	2 (7.4 %)
≥ 1 Criterios STOPP	6.0 (4 – 8)	100 (48.1 %)	76 (36.5 %)	32 (15.4 %)
≥ 2 Criterios STOPP	6.0 (4 – 8)	81 (54.0 %)	50 (33.3 %)	19 (12.7 %)
≥ 3 Criterios STOPP	6.0 (4 – 8)	55 (57.9 %)	29 (30.5 %)	11 (11.6 %)

Tabla 60: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los grupos de PPI mediante los criterios STOPP.



### Análisis de supervivencia en función de los criterios STOPP

En cuanto al análisis de la supervivencia de la muestra a los 365 días, en función de la PPI según los criterios STOPP, no existieron diferencias entre el tener o no tener algún criterio STOPP (HR 1.09 IC 95 % 0.65 – 1.84,  $p = 0.72$ ) (figura 18), ni cuando se consideraban tener dos o más criterios (HR 1.06 IC 95 % 0.75 – 1.49,  $p = 0.73$ ) (figura 19) o tener tres o más criterios (HR 0.77 IC 95 % 0.55 – 1.09,  $p = 0.14$ ) (figura 20), en la comparación con los pacientes que presentaban menos criterios STOPP.

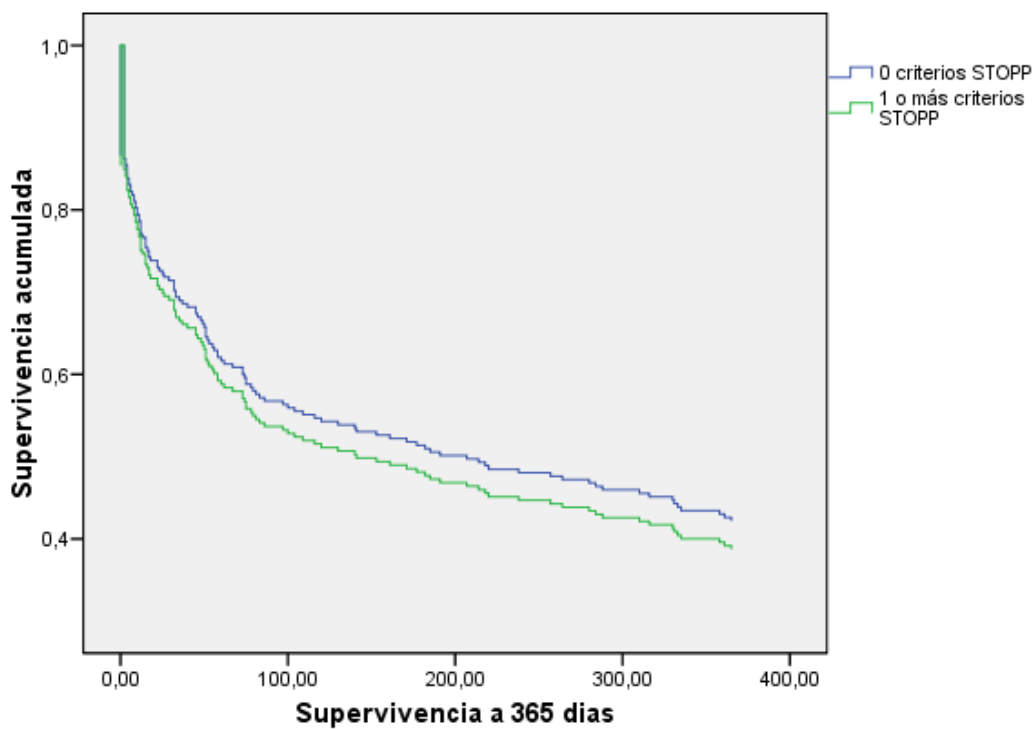


Figura 18: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia o no de PPI según criterios STOPP.

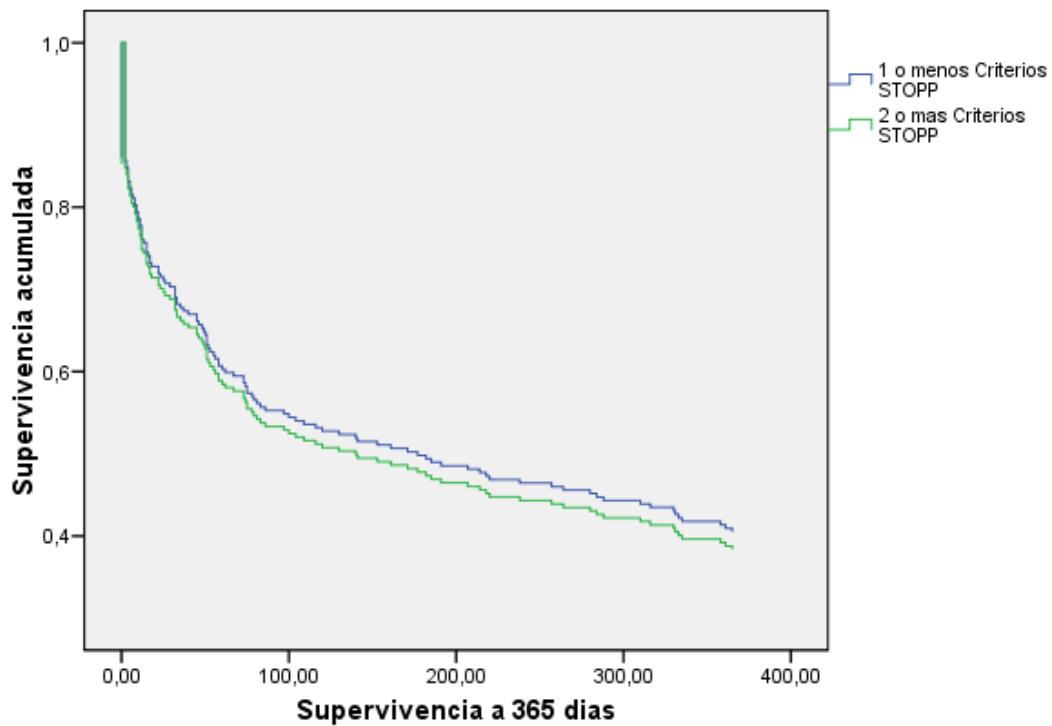


Figura 19: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia de 2 o más criterios STOPP.

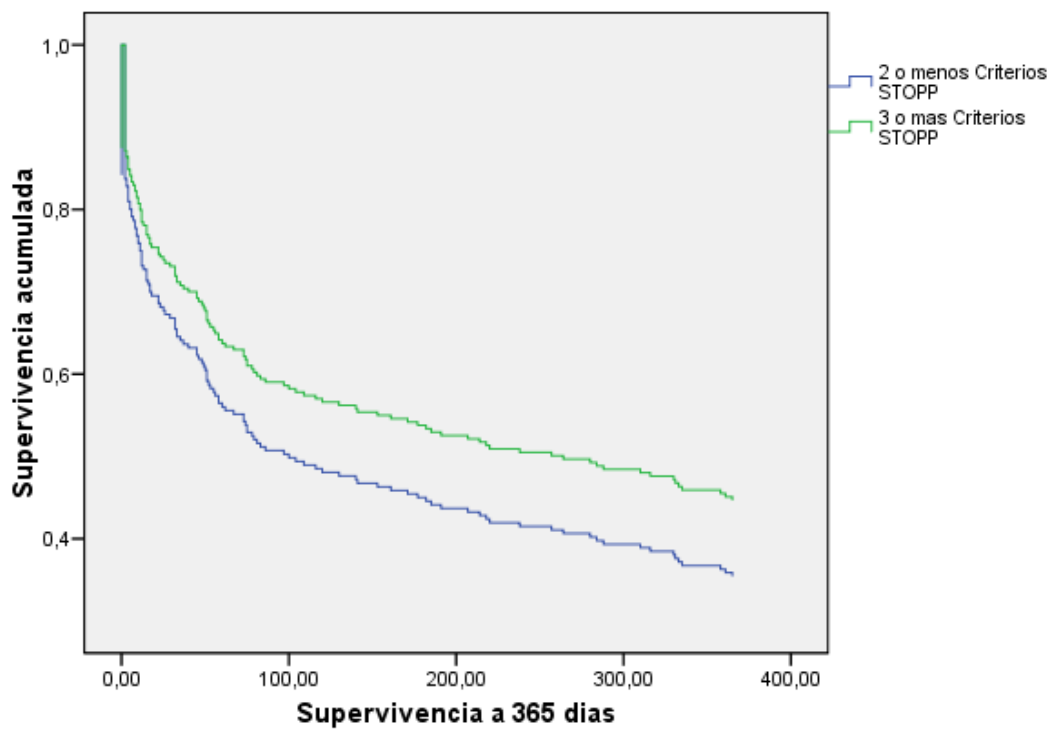


Figura 20: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia de 3 o más criterios STOPP.

### 5.3.3. Carga anticolinérgica

#### *Características generales de la carga anticolinérgica según escalas ADS y DBI*

Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron presencia de medicación anticolinérgica (> 0 puntos) según la escala DBI en el 82.1 % de los casos, y según la escala ADS en el 93.6 %.

Para la escala DBI, la mediana por paciente fue de 1.16 puntos (IQR: 0.50 – 1.71) (histograma en figura 21). El 44.7 % de los pacientes tuvieron un valor de DBI < 1 punto (carga anticolinérgica leve), el 37.0 % tuvieron entre 1 y 2 puntos (carga anticolinérgica moderada), y el 18.3 % tuvieron  $\geq 2$  puntos (carga anticolinérgica elevada).

Para la escala ADS, la mediana por paciente fue de 3.00 puntos (IQR: 2.00 – 4.00) (histograma en figura 22). El 46.8 % de los pacientes no tuvo carga anticolinérgica elevada (< 3 puntos ADS) y el 53.2 % de los pacientes tuvo carga anticolinérgica elevada ( $\geq 3$  puntos).

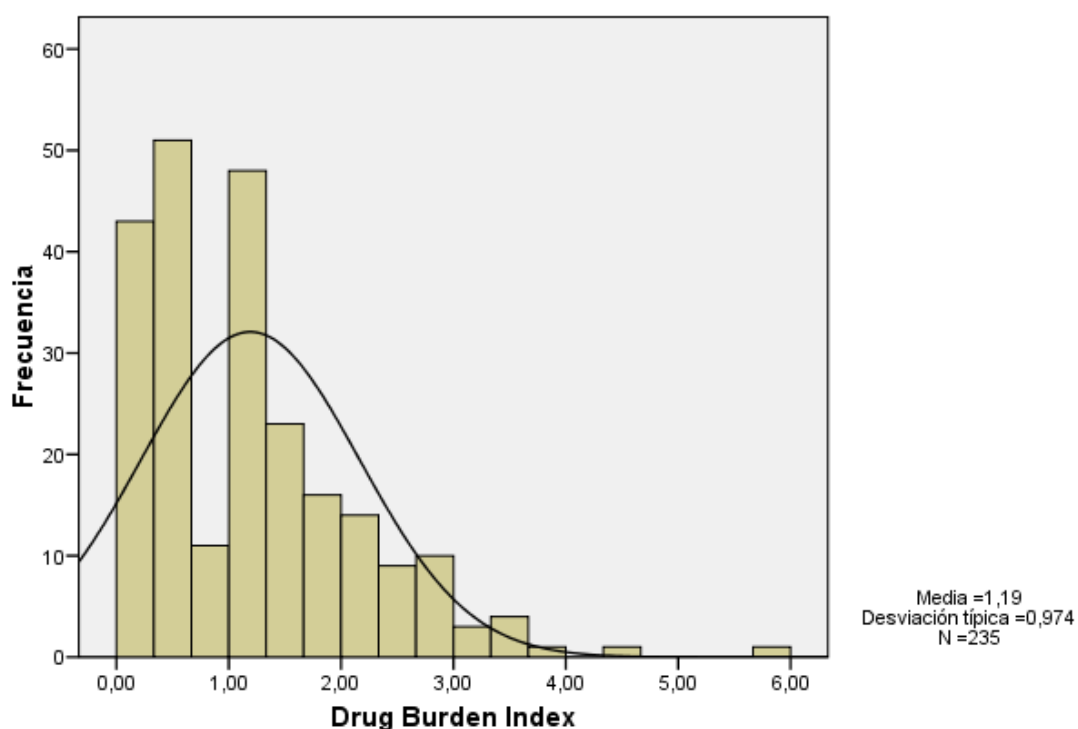


Figura 21: Histograma sobre la frecuencia y número de medicación anticolinérgica según escala DBI.

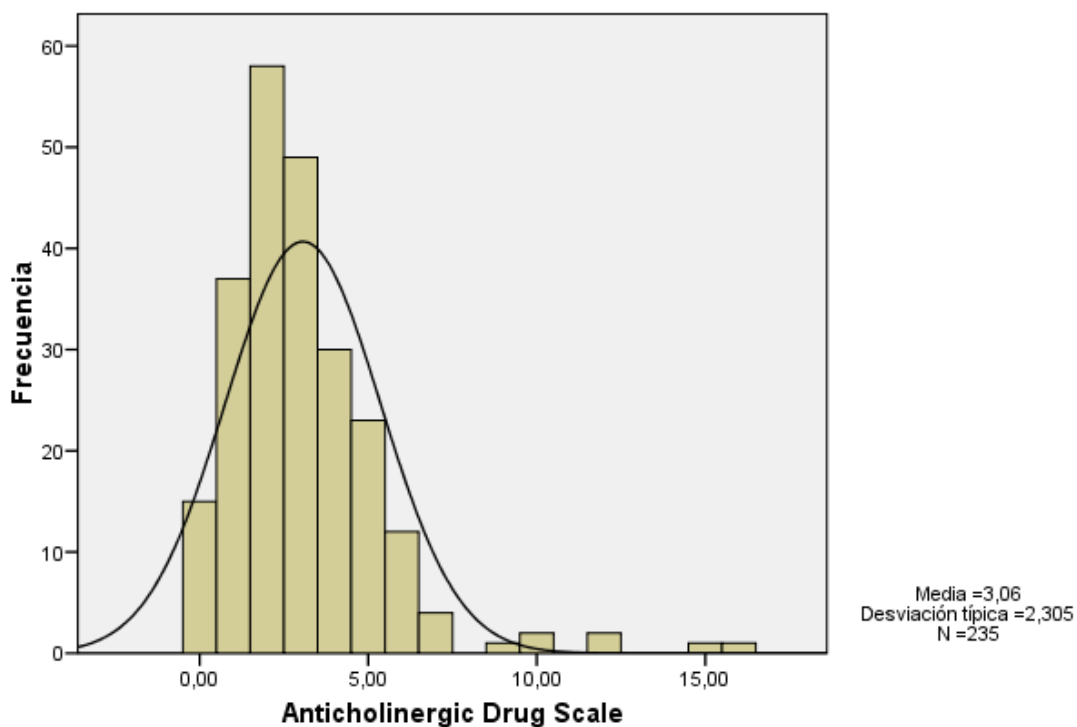


Figura 22: Histograma sobre la frecuencia y número de medicación anticolinérgica según escala ADS.

*Relación de la carga anticolinérgica según escala DBI y variables socio-demográficas y clínicas*

En cuanto a la comparación de los pacientes según la presencia de fármacos anticolinérgicos en base a la escala DBI, y para en las características socio-demográficas y clínicas basales (tabla 61), no existieron diferencias en el sexo ( $p = 0.59$ ), edad ( $p = 0.50$ ), lugar de procedencia ( $p = 0.21$ ), caídas ( $p = 0.17$ ), disfagia ( $p = 0.30$ ), úlceras por presión ( $p = 0.22$ ), disnea ( $p = 0.60$ ), hipoacusia ( $p = 0.72$ ), disminución visual ( $p = 0.50$ ), malnutrición ( $p = 0.45$ ), incontinencia urinaria ( $p = 0.31$ ), deterioro cognitivo ( $p = 0.57$ ), condición de enfermedad crónica avanzada según NECPAL ( $p = 0.47$ ) ni hospitalizaciones previas ( $p = 0.62$ ).

Sin embargo, existieron diferencias en cuanto al dolor ( $p = 0.027$ ), estreñimiento ( $p = 0.036$ ), insomnio ( $p < 0.001$ ) y síndrome ansioso-depresivo ( $p < 0.001$ ), con mayor presencia de medicación anticolinérgica si existían estos síndromes. También hubo diferencias en la funcionalidad según índice de Barthel ( $p = 0.02$ ), con mayor presencia de pacientes sin medicación anticolinérgica cuando tenían condiciones basales de mayor dependencia funcional.

Dentro de la comparación del nivel de carga anticolinérgica más elevada según escala DBI (tabla 62), y en referencia a los pacientes con menor carga anticolinérgica, no hubo diferencias en cuanto a la edad ( $p = 0.14$ ), procedencia ( $p = 0.28$ ), úlceras ( $p = 0.56$ ), estreñimiento ( $p = 0.11$ ), hipoacusia ( $p = 0.72$ ), disminución visual ( $p = 0.87$ ), malnutrición ( $p = 0.25$ ), incontinencia urinaria ( $p = 0.56$ ), presencia de deterioro cognitivo ( $p = 0.057$ ), deterioro funcional según índice de Barthel ( $p = 0.17$ ), según condición de enfermedad crónica avanzada según NECPAL ( $p = 0.92$ ) ni hospitalizaciones previas ( $p = 0.74$ ).

Sin embargo, existieron diferencias en cuanto al sexo ( $p = 0.025$ ), con mayor presencia de una elevada carga anticolinérgica en las mujeres. También hubo diferencias en las caídas ( $p = 0.008$ ), disfagia ( $p = 0.049$ ), dolor ( $p < 0.001$ ), insomnio ( $p < 0.001$ ) y síndrome ansioso-depresivo ( $p < 0.001$ ), con mayor carga anticolinérgica en los pacientes que presentaban estas condiciones. En cambio, existió una menor carga anticolinérgica en los pacientes con disnea ( $p = 0.025$ ).

#### *Relación de la carga anticolinérgica según escala ADS y variables socio-demográficas y clínicas*

Para la escala ADS (tabla 61), tampoco existieron diferencias de presencia de medicación anticolinérgica según el sexo ( $p = 0.92$ ), edad ( $p = 0.81$ ), lugar de procedencia ( $p = 0.27$ ), caídas ( $p = 0.95$ ), disfagia ( $p = 0.95$ ), dolor ( $p = 0.11$ ), úlceras por presión ( $p = 0.34$ ), estreñimiento ( $p = 0.46$ ), hipoacusia ( $p = 0.27$ ), disminución visual ( $p = 0.63$ ), malnutrición ( $p = 0.56$ ), incontinencia urinaria ( $p = 0.12$ ), deterioro cognitivo ( $p = 0.91$ ), condición de enfermedad crónica avanzada según NECPAL ( $p = 0.46$ ), hospitalizaciones previas ( $p = 0.26$ ).

En cambio, sí que existieron diferencias, con mayor presencia de medicación anticolinérgica en los pacientes con presencia de insomnio ( $p = 0.003$ ) y síndrome ansioso-depresivo ( $p < 0.001$ ). Por otra parte, y a diferencia de la escala DBI, la escala ADS sí halló diferencias en cuanto a la presencia de disnea ( $p = 0.026$ ), pero no las halló en la funcionalidad según índice de Barthel ( $p = 0.56$ ).

Dentro de la comparación del nivel de carga anticolinérgica más elevada según escala ADS (tabla 62), y en referencia a los pacientes con menor carga, no existieron diferencias en cuanto a la edad ( $p = 0.49$ ), sexo ( $p = 0.16$ ), procedencia ( $p = 0.70$ ), caídas ( $p = 0.086$ ), disfagia ( $p = 0.68$ ), úlceras ( $p = 0.81$ ), estreñimiento ( $p = 0.92$ ), disnea ( $p = 0.10$ ), hipoacusia ( $p = 0.77$ ), disminución visual ( $p = 0.43$ ), malnutrición ( $p = 0.43$ ), incontinencia urinaria ( $p = 0.58$ ), deterioro cognitivo ( $p = 0.43$ ), deterioro funcional según índice de Barthel ( $p = 0.78$ ), según condición de enfermedad crónica avanzada según NECPAL ( $p = 0.28$ ) ni hospitalizaciones previas ( $p = 0.15$ ).

Sin embargo, existieron diferencias en cuanto el dolor ( $p < 0.001$ ), insomnio ( $p < 0.001$ ), síndrome ansioso-depresivo ( $p < 0.001$ ), con mayor presencia de carga anticolinérgica elevada cuando los pacientes presentaban estas condiciones.

Variable	BDI – Burden Drug Index		ADS – Anticholinergic Drug Scale		Total
	Sin presencia de medicación anticolinérgica	Con presencia de medicación anticolinérgica	Sin presencia de medicación anticolinérgica	Con presencia de medicación anticolinérgica	
Número pacientes	42	193	15	220	235
Edad (años)	87.31 (DE 4.87)	86.70 (DE 5.48)	87.13 (DE 5.50)	86.79 (DE 5.37)	86.80 (DE 5.37)
Sexo					
Hombres	16 (38.1 %)	65 (33.7 %)	5 (33.3 %)	76 (34.5 %)	81 (34.5 %)
Mujeres	26 (61.9 %)	128 (66.3 %)	10 (66.7 %)	144 (65.5 %)	154 (65.5 %)
Lugar Procedencia					
Domicilio	31 (73.8 %)	122 (63.2 %)	12 (80.0 %)	141 (64.1 %)	153 (65.1 %)
Residencia	11 (26.2 %)	71 (36.8 %)	3 (20.0 %)	79 (35.9 %)	82 (34.9 %)
Inestabilidad y riesgo de caídas	15 (35.7 %)	93 (48.2 %)	7 (46.7 %)	101 (45.9 %)	108 (46.0 %)
Disfagia	16 (38.1 %)	92 (47.7 %)	7 (46.7 %)	101 (45.9 %)	108 (46.0 %)
Dolor	7 (16.7 %)	67 (34.7 %)	2 (13.3 %)	72 (32.7 %)	74 (31.5 %)
Úlceras por presión	13 (31.0 %)	42 (21.8 %)	5 (33.3 %)	50 (22.7 %)	55 (23.4 %)
Disnea	15 (35.7 %)	79 (40.9 %)	1 (6.7 %)	93 (42.3 %)	94 (40.0 %)
Hipoacusia	13 (31.0 %)	66 (34.2 %)	7 (46.7 %)	72 (32.7 %)	79 (33.6 %)
Estreñimiento	20 (47.6 %)	126 (65.3 %)	8 (53.3 %)	138 (62.7 %)	146 (62.1 %)
Disminución visual	10 (23.8 %)	49 (25.4 %)	3 (20.0 %)	56 (25.5 %)	59 (25.1 %)
Malnutrición	10 (23.8 %)	59 (30.6 %)	3 (20.0 %)	66 (30.0 %)	69 (29.4 %)
Insomnio	4 (9.5 %)	134 (69.4 %)	1 (6.7 %)	137 (62.3 %)	138 (58.7 %)
Síndrome ansioso-depresivo	5 (11.9 %)	106 (54.9 %)	0 (0.0 %)	111 (50.5 %)	111 (47.2 %)
Incontinencia urinaria	35 (83.3 %)	144 (74.6 %)	14 (93.3 %)	165 (75.0 %)	179 (76.2 %)
Deterioro cognitivo	28 (66.7 %)	138 (71.5 %)	11 (73.3 %)	155 (70.5 %)	166 (70.6 %)
Deterioro cognitivo					
Sin deterioro	14 (33.3 %)	55 (28.5 %)	4 (26.7 %)	65 (29.5 %)	69 (29.4 %)
Leve	6 (14.3 %)	27 (14.0 %)	2 (13.3 %)	31 (14.1 %)	33 (14.0 %)
Moderado	6 (14.3 %)	40 (20.7 %)	4 (26.7 %)	42 (19.1 %)	46 (19.6 %)
Grave	16 (38.1 %)	71 (36.8 %)	5 (33.3 %)	82 (37.3 %)	87 (37.0 %)

Tabla 61: Características de la medicación anticolinérgica según escalas DBI y ADS en función de las variables socio-demográficas, clínicas y polifarmacia.

Variable (continuación)	BDI – Burden Drug Index		ADS – Anticholinergic Drug Scale		Total
	Sin presencia de medicación anticolinérgica	Con presencia de medicación anticolinérgica	Sin presencia de medicación anticolinérgica	Con presencia de medicación anticolinérgica	
Índice de Barthel					
IB 0 – 15	14 (33.3 %)	48 (24.9 %)	6 (40.0 %)	56 (25.5 %)	35 (14.9 %)
IB 20 – 35	1 (2.4 %)	50 (25.9 %)	1 (6.7 %)	50 (22.7 %)	34 (14.5 %)
IB 40 – 55	13 (31.0 %)	40 (20.7 %)	4 (26.7 %)	49 (22.3 %)	53 (22.6 %)
IB 60 – 75	7 (16.7 %)	27 (14.0 %)	2 (13.3 %)	32 (14.5 %)	51 (21.7 %)
IB 80 – 100	7 (16.7 %)	28 (14.5 %)	2 (13.3 %)	33 (15.0 %)	62 (26.4 %)
NECPAL +					
Enfermedad demencia	22 (52.4 %)	102 (52.8 %)	9 (60.0 %)	115 (52.3 %)	124 (52.8 %)
Enfermedad orgánica	12 (28.6 %)	67 (34.7 %)	3 (20.0 %)	76 (34.5 %)	79 (33.6 %)
Enfermedad onco-hematológica	8 (19.0 %)	24 (12.4 %)	3 (20.0 %)	29 (13.2 %)	32 (13.6 %)
Hospitalizaciones previas (mediana, IQR)	1.00 (0 – 2)	1.00 (0 – 2)	0 (0 – 1)	1 (0 – 2)	1.00 (0 – 2)
Media de fármacos (DE)	7.10 (DE 3.37)	9.97 (DE 3.66)	5.00 (DE 3.4)	9.76 (DE 3.60)	9.46 (3.77)
Oligofarmacia (0 – 4 fármacos)	10 (23.8 %)	9 (4.7 %)	7 (46.7 %)	12 (5.5 %)	19 (8.1 %)
Polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos)	22 (52.4 %)	84 (43.5 %)	6 (40.0 %)	100 (45.5 %)	106 (45.1 %)
Polifarmacia excesiva (≥ 10 fármacos)	10 (23.8 %)	100 (51.8 %)	2 (13.3 %)	108 (49.1 %)	110 (48.0 %)

Tabla 61: Características de la medicación anticolinérgica según escalas DBI y ADS en función de las variables socio-demográficas, clínicas y polifarmacia.



Variable	Carga anticolinérgica según DBI – Drug Burden Index			Carga anticolinérgica según ADS – Anticholinergic Drug Scale	
	Leve (< 1 punto)	Moderada (1 – 2 puntos)	Elevada (≥ 2 puntos)	No elevada (< 3 puntos)	Elevada (≥ 3 puntos)
Número pacientes	105	87	43	110	125
Edad (años)(DE)	87.38 (4.75)	86.60 (5.90)	85.84 (5.63)	87.06 (5.54)	86.58 (5.22)
Sexo					
Hombres	46 (43.8 %)	24 (27.6 %)	11 (25.6 %)	43 (39.1 %)	38 (30.4 %)
Mujeres	59 (56.2 %)	63 (72.4 %)	32 (74.4 %)	67 (60.9 %)	87 (69.6 %)
Lugar Procedencia					
Domicilio	74 (70.5 %)	52 (59.8 %)	27 (62.8 %)	73 (66.4 %)	80 (64.0 %)
Residencia	31 (29.5 %)	35 (40.2 %)	16 (37.2 %)	37 (33.6 %)	45 (36.0 %)
Inestabilidad y riesgo de caídas	37 (35.2 %)	45 (51.7 %)	26 (60.5 %)	44 (40.0 %)	64 (51.2 %)
Disfagia	39 (37.1 %)	47 (54.0 %)	22 (51.2 %)	49 (44.5 %)	59 (47.2 %)
Dolor	20 (19.0 %)	32 (36.8 %)	22 (51.2 %)	21 (19.1 %)	53 (42.4 %)
Úlceras por presión	28 (26.7 %)	18 (20.7 %)	9 (20.9 %)	25 (22.7 %)	30 (24.0 %)
Disnea	52 (49.5 %)	28 (31.0 %)	15 (34.9 %)	38 (34.5 %)	56 (44.8 %)
Hipoacusia	33 (31.4 %)	32 (36.8 %)	14 (32.6 %)	38 (34.5 %)	41 (32.8 %)
Estreñimiento	59 (56.2 %)	55 (63.2 %)	32 (74.4 %)	68 (61.8 %)	78 (62.4 %)
Disminución visual	28 (26.7 %)	21 (24.1 %)	10 (23.3 %)	25 (22.7 %)	34 (27.2 %)
Malnutrición	26 (24.8 %)	31 (35.6 %)	12 (27.9 %)	35 (31.8 %)	34 (27.2 %)
Insomnio	37 (35.2 %)	65 (74.7 %)	36 (83.7 %)	46 (41.8 %)	92 (73.6 %)
Síndrome ansioso- depresivo	24 (22.9 %)	53 (60.9 %)	34 (79.1 %)	34 (30.9 %)	77 (61.6 %)
Incontinencia urinaria	77 (73.3 %)	67 (77.0 %)	35 (81.4 %)	82 (74.5 %)	97 (77.6 %)
Deterioro cognitivo	66 (62.9 %)	68 (78.2 %)	32 (74.4 %)	75 (68.2 %)	91 (72.8 %)
Deterioro cognitivo					
Sin deterioro	39 (37.1 %)	19 (21.8 %)	11 (25.6 %)	35 (31.58 %)	34 (27.2 %)
Leve	15 (14.3 %)	13 (14.9 %)	5 (11.6 %)	14 (12.7 %)	19 (15.2 %)
Moderado	18 (17.1 %)	17 (19.5 %)	11 (25.6 %)	16 (14.5 %)	30 (24.0 %)
Grave	33 (31.4 %)	38 (43.7 %)	16 (37.2 %)	45 (40.9 %)	42 (33.6 %)
Índice de Barthel					
IB 80 – 100	20 (19.0 %)	32 (36.8 %)	10 (23.3 %)	25 (22.7 %)	37 (29.6 %)
IB 60 – 75	21 (20.0 %)	18 (20.7 %)	12 (27.9 %)	24 (21.8 %)	27 (21.6 %)
IB 40 – 55	28 (26.7 %)	14 (16.1 %)	11 (25.6 %)	27 (24.5 %)	26 (20.8 %)
IB 20 – 35	17 (16.2 %)	11 (12.6 %)	6 (14.0 %)	16 (14.5 %)	18 (14.4 %)
IB 0 – 15	19 (18.1 %)	12 (13.8 %)	4 (9.3 %)	18 (16.4 %)	17 (13.6 %)
NECPAL +					
Enf. demencia	54 (51.4 %)	46 (52.9 %)	24 (55.8 %)	60 (54.5 %)	64 (51.2 %)
Enf. orgánica	37 (35.2 %)	30 (34.5 %)	12 (27.9 %)	32 (29.1 %)	47 (37.6 %)
Enf. onco-hemato	14 (13.3 %)	11 (12.6 %)	7 (16.3 %)	18 (16.4 %)	14 (11.2 %)
Hospitalizaciones previas (mediana, IQR)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)

Tabla 62: Características de la medicación anticolinérgica según categorías de las escalas DBI y ADS en función de las variables socio-demográficas, clínicas y de polifarmacia.

### *Relación de la carga anticolinérgica según escala DBI y polifarmacia y factores de riesgo asociados*

En cuanto a la comparación de los pacientes según las características de polifarmacia (tabla 61), y en base a la presencia o no de fármacos anticolinérgicos mediante la escala DBI, existieron diferencias en la media de fármacos por paciente, entre aquellos que tenían medicación anticolinérgica (media de 9.97 fármacos/paciente) respecto a los que no tenían medicación anticolinérgica (media de 7.10 fármacos/paciente) ( $p < 0.001$ ).

En los diferentes niveles de polifarmacia, los pacientes con medicación anticolinérgica presentaron mayor presencia de polifarmacia excesiva respecto a los pacientes sin medicación anticolinérgica ( $p < 0.001$ ).

En el análisis de regresión logística univariante, la presencia de polifarmacia excesiva se determinó como factor de riesgo para la presencia de medicación anticolinérgica según la escala DBI (OR 3.44 IC 95 % 1.60 – 7.38;  $p = 0.002$ ), pero no así la polifarmacia moderada (OR 1.20 IC 95 % 0.39 – 3.97;  $p = 0.70$ ), tomando como referencia a los pacientes con oligofarmacia. Mientras, en el modelo de regresión logística multivariante (ajustado por todas las variables que individualmente presentaron diferencias estadísticamente significativas), los factores de riesgo que permanecieron como significativos para la presencia de medicación anticolinérgica fueron el insomnio (OR 17.88 IC 95 % 5.85 – 54.64,  $p < 0.001$ ) y el síndrome ansioso-depresivo (OR 6.18 IC 95 % 2.03 – 18.77,  $p = 0.001$ ).

De una forma global, existió una correlación baja pero estadísticamente significativa (regresión lineal), entre el número de principios activos y el valor DBI ( $R\text{-Spearman } 0.16$ ,  $p < 0.001$ ) (figura 23).

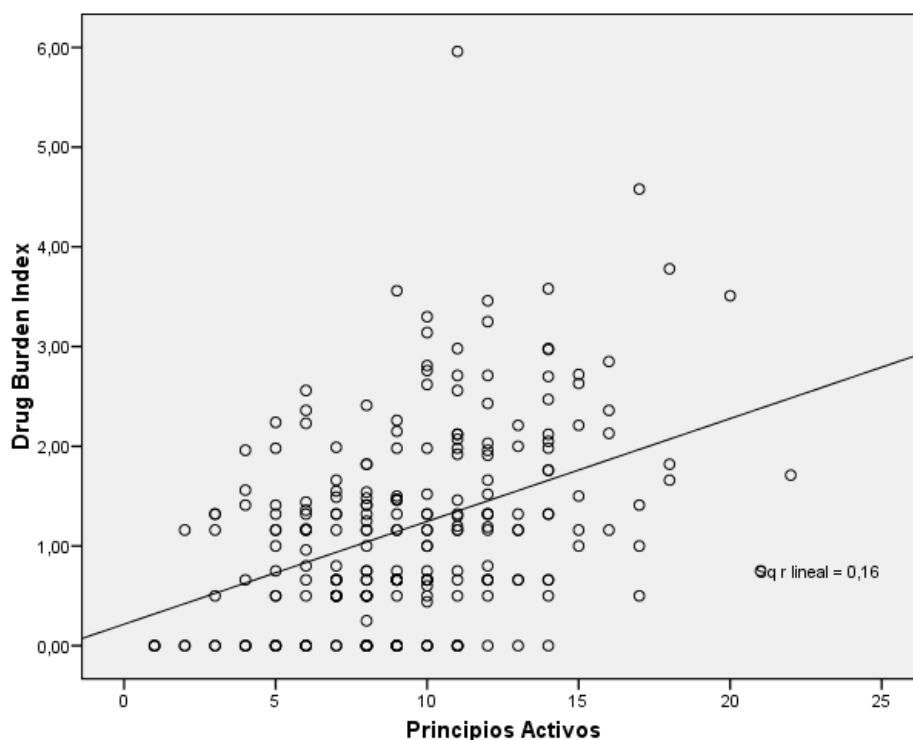


Figura 23: Correlación entre número de fármacos y medicación anticolinérgica según DBI.

En la comparación de los diferentes niveles de carga anticolinérgica según la escala DBI y en relación a las características farmacológicas (tabla 63), existieron diferencias en el uso medio de fármacos por paciente. Así, y en relación a los pacientes con carga anticolinérgica leve (uso medio de 8.29 fármacos/paciente) existió un mayor uso de fármacos en los pacientes con carga anticolinérgica moderada (uso medio 9.61 fármacos/paciente,  $p = 0.012$ ), así como en los pacientes con carga anticolinérgica elevada (uso medio 12.02 fármacos/paciente,  $p < 0.001$ ).

En cuanto a los diferentes niveles de polifarmacia, los pacientes con mayor carga anticolinérgica presentaron mayor polifarmacia excesiva en comparación con los pacientes con oligofarmacia ( $p < 0.001$ ). En el modelo de regresión logística univariante, tomando como referencia a los pacientes con oligofarmacia, la presencia de polifarmacia moderada no se halló como factor de riesgo para la presencia de carga anticolinérgica elevada (OR 1.17 IC 95 % 0.32 – 4.23), mientras que la polifarmacia excesiva sí lo fue (OR 6.54 IC 95 % 2.87 – 14.89).

En el modelo de regresión logística multivariante (ajustado por todas las variables que individualmente presentaron diferencias estadísticamente significativas), únicamente permanecieron como significativos, como factores de riesgo para la presencia de carga

anticolinérgica elevada según la escala DBI, la presencia de insomnio (OR 3.30 IC 95 % 1.22 – 8.89,  $p = 0.018$ ) y el síndrome ansioso-depresivo (OR 5.08 IC 95 % 2.02 – 12.79,  $p = 0.001$ ).

Variable	Carga anticolinérgica según DBI – <i>Drug Burden Index</i>			Carga anticolinérgica según ADS – <i>Anticholinergic Drug Scale</i>	
	Leve (< 1 punto)	Moderada (1 – 2 puntos)	Elevada ( $\geq 2$ puntos)	No elevada (< 3 puntos)	Elevada ( $\geq 3$ puntos)
Número pacientes	104	87	43	110	125
Media de fármacos (DE)	8.29 (3.31)	9.61 (3.88)	12.02 (3.29)	7.65 (3.10)	11.05 (3.59)
Oligofarmacia ( $\leq 4$ fármacos)	12 (11.4 %)	7 (8.0 %)	0 (0.0 %)	17 (15.5 %)	2 (1.6 %)
Polifarmacia moderada (5 – 9 fármacos)	60 (57.1 %)	38 (43.7 %)	8 (18.6 %)	64 (58.2 %)	42 (33.6 %)
Polifarmacia excesiva ( $\geq 10$ fármacos)	33 (31.4 %)	42 (48.3 %)	35 (81.4 %)	29 (26.4 %)	81 (64.8 %)

Tabla 63: Características de los niveles de medicación anticolinérgica según escalas DBI y ADS en relación a la polifarmacia.

#### *Relación de la carga anticolinérgica según escala ADS y polifarmacia y factores de riesgo asociados*

En lo que se refiere a la comparación de los pacientes según la presencia de fármacos anticolinérgicos en base a la escala ADS, y para las características de polifarmacia (tabla 61), existieron diferencias en la media de fármacos por paciente, entre aquellos que tenían medicación anticolinérgica (media de 9.76 fármacos/paciente) respecto a los que no tenían medicación anticolinérgica (media de 5.00 fármacos/paciente) ( $p < 0.001$ ).

En los diferentes niveles de polifarmacia (tabla 61), los pacientes con oligofarmacia tuvieron menos tasas de medicación anticolinérgica, y en el caso opuesto, para los pacientes con polifarmacia excesiva, tuvieron una mayor presencia de medicación anticolinérgica.

En el análisis de regresión logística univariante, la presencia de polifarmacia excesiva se determinó como factor de riesgo para la presencia de medicación anticolinérgica según ADS (OR 6.26 IC 95 % 1.38 – 28.42;  $p = 0.017$ ), pero no así la polifarmacia moderada (OR 1.83 IC 95 % 0.38 – 8.82;  $p = 0.44$ ), en la comparativa con los pacientes con oligofarmacia.

Por su parte, en el análisis de regresión multivariante (ajustado por todas las variables que individualmente presentaron diferencias estadísticamente significativas), permanecieron como factores de riesgo la presencia de medicación anticolinérgica, el insomnio (OR 14.54 IC 95 % 1.80 – 117.25,  $p = 0.012$ ) y la disnea (OR 8.48 IC 95 % 1.03 – 69.49,  $p = 0.046$ ).

De una forma global, existió una correlación baja pero estadísticamente significativa (regresión lineal), entre el número de principios activos y valor ADS ( $R\text{-Spearman } 0.20, p < 0.001$ ) (figura 24).

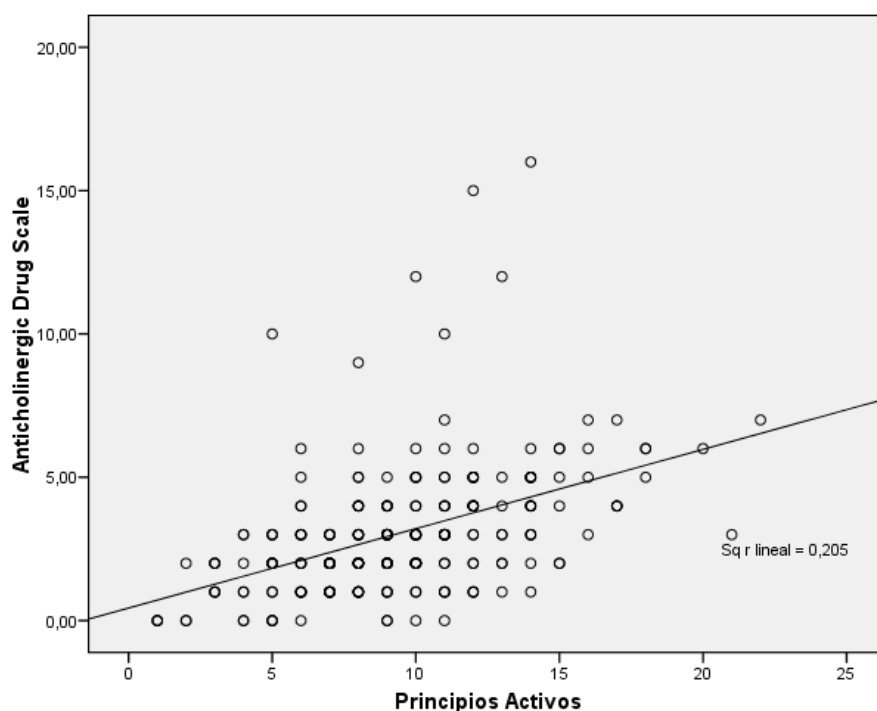


Figura 24: Correlación entre el número de fármacos y medicación anticolinérgica según ADS.

En la comparación de los diferentes niveles de carga anticolinérgica según la escala ADS y en relación a las características farmacológicas (tabla 63), existieron diferencias en el uso medio de fármacos por paciente. Así, los pacientes con elevada carga anticolinérgica tuvieron un uso medio de 11.05 fármacos/paciente, mientras que los pacientes baja carga anticolinérgica tuvieron un uso medio de 7.65 fármacos/paciente ( $p < 0.001$ ).

De forma similar, cuando se compararon los diferentes niveles de polifarmacia, los pacientes con polifarmacia excesiva tuvieron mayor carga anticolinérgica, en comparación con los pacientes con oligofarmacia que tuvieron menor carga anticolinérgica ( $p < 0.001$ ).

En el análisis de regresión logística univariante, y tomando como referencia a los pacientes con oligofarmacia, la presencia de polifarmacia excesiva resultó ser un factor de riesgo para la presencia de medicación anticolinérgica elevada según escala ADS (OR 5.14 IC 95 % 2.93 – 9.01,  $p < 0.001$ ) pero no la polifarmacia moderada (OR 0.64 IC 95 % 0.24 – 1.68,  $p = 0.36$ ).

Por último, y para el modelo de regresión logística multivariante (ajustado por todas las variables que individualmente presentaron diferencias estadísticamente significativas), permanecieron

como significativos, como factores de riesgo para la presencia de carga anticolinérgica elevada según la escala ADS, el insomnio (OR 3.21 IC 95 % 1.72 – 5.96,  $p < 0.001$ ), el síndrome ansioso-depresivo (OR 2.41 IC 95 % 1.30 – 4.46,  $p = 0.005$ ), el dolor (OR 2.88 IC 95 % 1.47 – 5.65,  $p = 0.02$ ) y, la polifarmacia excesiva (OR 3.83 IC 95 % 2.07 – 7.07,  $p < 0.001$ ).

#### *Resultados clínicos asociados a la carga anticolinérgica según escalas DBI y ADS*

En cuanto a la comparación de los resultados clínicos, según la presencia o no, de medicación anticolinérgica mediante la escala DBI, no existieron diferencias en los días de estancia hospitalaria ( $p = 0.94$ ) ni en la destinación al alta hospitalaria y/o mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0.58$ ) (tabla 64). Tampoco existieron diferencias para las mismas variables, cuando se consideraba el hecho de tener o no medicación anticolinérgica según la escala ADS (días estancia hospitalaria  $p = 0.60$ ; destinación alta hospitalaria y/o mortalidad intrahospitalaria  $p = 0.35$ ) (tabla 64).

Estas igualdades se mantuvieron para los diferentes niveles de carga anticolinérgica, en la comparación de los pacientes con elevada carga anticolinérgica respecto a los de menor carga anticolinérgica, tanto para el caso de la escala DBI como para el caso de la escala ADS (tabla 64), con la única excepción de los pacientes con elevada carga anticolinérgica según escala ADS, que tuvieron significativamente un menor destino al alta hospitalaria hacia los recursos de atención intermedia ( $p = 0.026$ ).

Variable	Días de estancia hospitalaria (mediana, IQR)	Destinación alta hospitalaria (nº de pacientes y %)		
		Domicilio	Atención Intermedia	Defunción
Medicación anticolinérgica según escala DBI:				
SIN fármacos anticolinérgicos	6.00 (4 – 8)	18 (42.9 %)	19 (45.2 %)	5 (11.9 %)
CON fármacos anticolinérgicos	6.00 (4 – 8)	93 (48.2 %)	71 (36.8 %)	29 (15.0 %)
Grupos de carga anticolinérgica según escala DBI:				
Carga Leve (DBI < 1 punto)	6.0 (4 – 9)	44 (41.9 %)	49 (46.7 %)	12 (11.4 %)
Carga moderada (DBI 1 – 2 puntos)	6.0 (3 – 8)	44 (50.6 %)	27 (31.0 %)	16 (18.4 %)
Carga elevada (DBI ≥ 2 puntos)	6.0 (4 – 8)	23 (53.5 %)	14 (32.6 %)	6 (14.0 %)
Medicación anticolinérgica según escala ADS:				
SIN fármacos anticolinérgicos	6.00 (4 – 8)	5 (33.3 %)	8 (53.3 %)	2 (13.3 %)
CON fármacos anticolinérgicos	6.00 (4 – 8)	106 (48.2 %)	82 (37.3 %)	32 (14.5 %)
Grupos de carga anticolinérgica según escala ADS:				
Carga baja (ADS < 3 puntos)	6.0 (4 – 8.25)	45 (40.9 %)	55 (50.0 %)	10 (9.1 %)
Carga elevada (ADS ≥ 3 puntos)	6.0 (4 – 8)	66 (52.8 %)	35 (28.0 %)	24 (19.2 %)

Tabla 64: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los grupos de medicación anticolinérgica según las escalas DBI y ADS.

### *Análisis de supervivencia en función de la carga anticolinérgica*

En cuanto al análisis de la supervivencia de la muestra a los 365 días, en función de la presencia de medicación anticolinérgica según la escala DBI, no existieron diferencias entre tener o no tener fármacos anticolinérgicos (HR 1.005 IC 95 % 0.65 – 1.53,  $p = 0.98$ ) (figura 25). Tampoco existieron diferencias entre los diferentes niveles de carga anticolinérgica considerados en referencia a los pacientes con carga anticolinérgica leve (carga anticolinérgica moderada HR 0.79 IC 95 % 0.55 – 1.14,  $p = 0.21$ ; carga anticolinérgica elevada HR 0.68 IC 95 % 0.42 – 1.10,  $p = 0.12$ ) (figura 26)

En el caso de considerar la escala ADS, tampoco existieron diferencias de supervivencia en función de tener o no tener fármacos anticolinérgicos (HR 1.47 IC 95 % 0.72 – 3.01,  $p = 0.28$ ) (figura 27), ni en caso de considerar aquellos pacientes con carga anticolinérgica elevada (HR 1.009 IC 95 % 0.72 – 1.40,  $p = 0.95$ ) (figura 28).

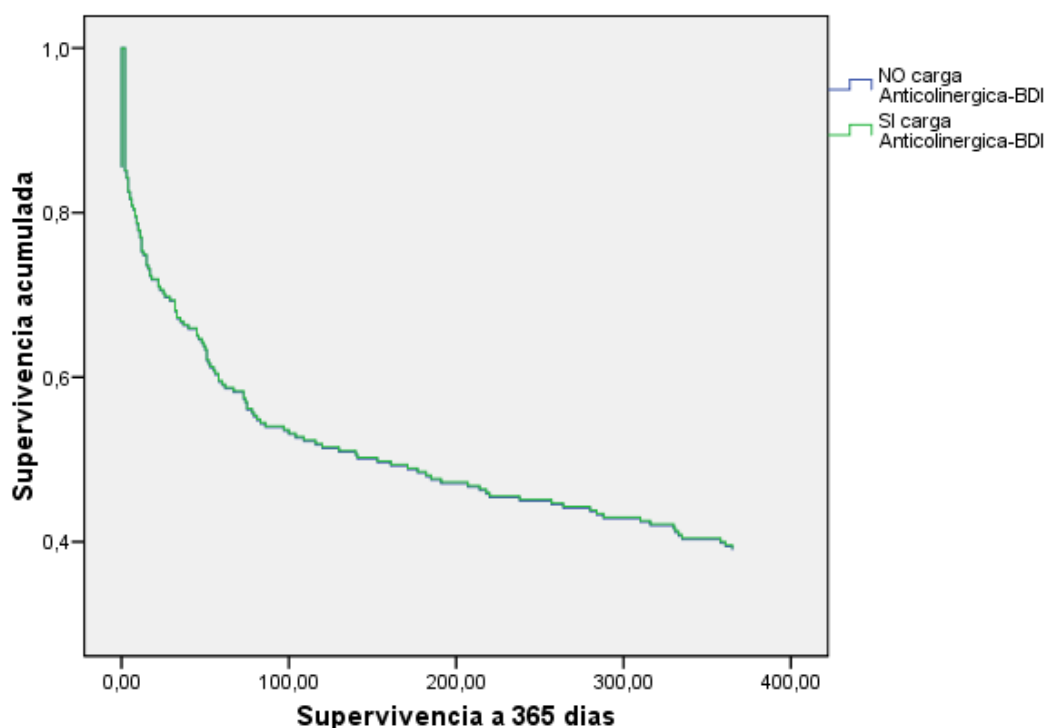


Figura 25: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia de medicación anticolinérgica según escala DBI.

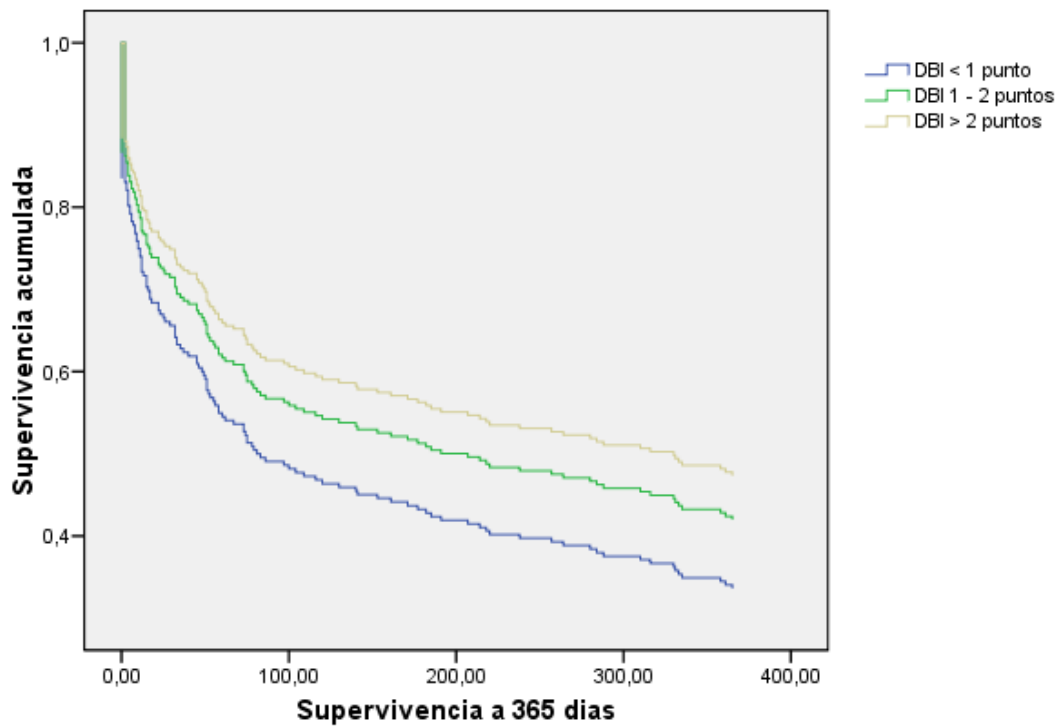


Figura 26: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de los diferentes niveles de medicación anticolinérgica según escala DBI.

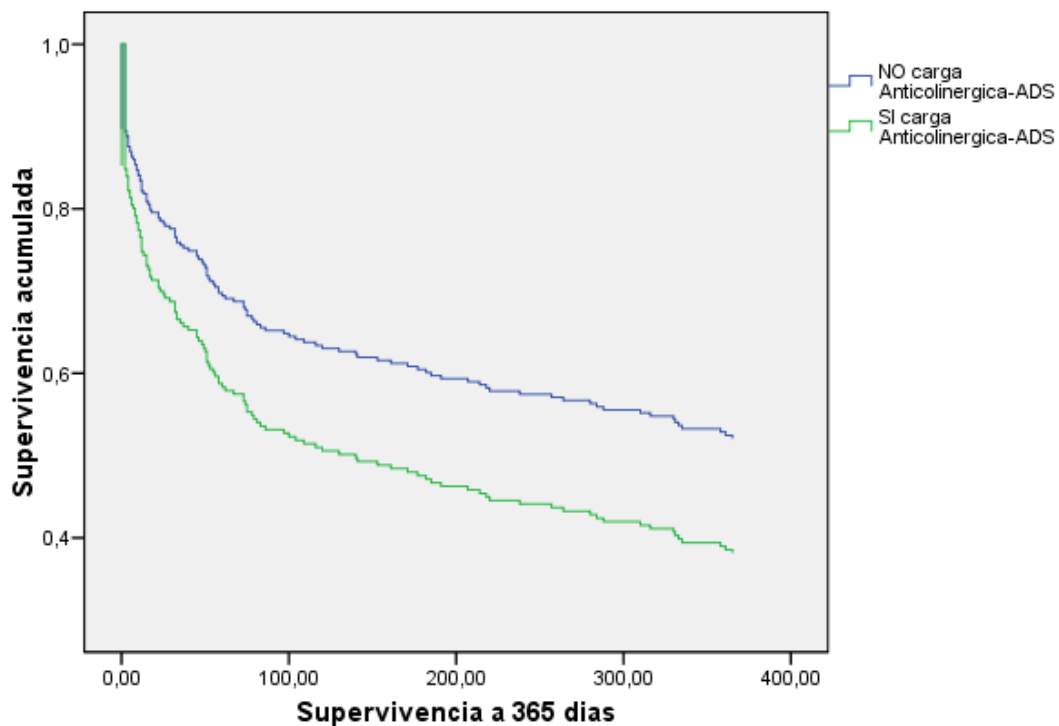


Figura 27: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de la presencia de medicación anticolinérgica según escala ADS.



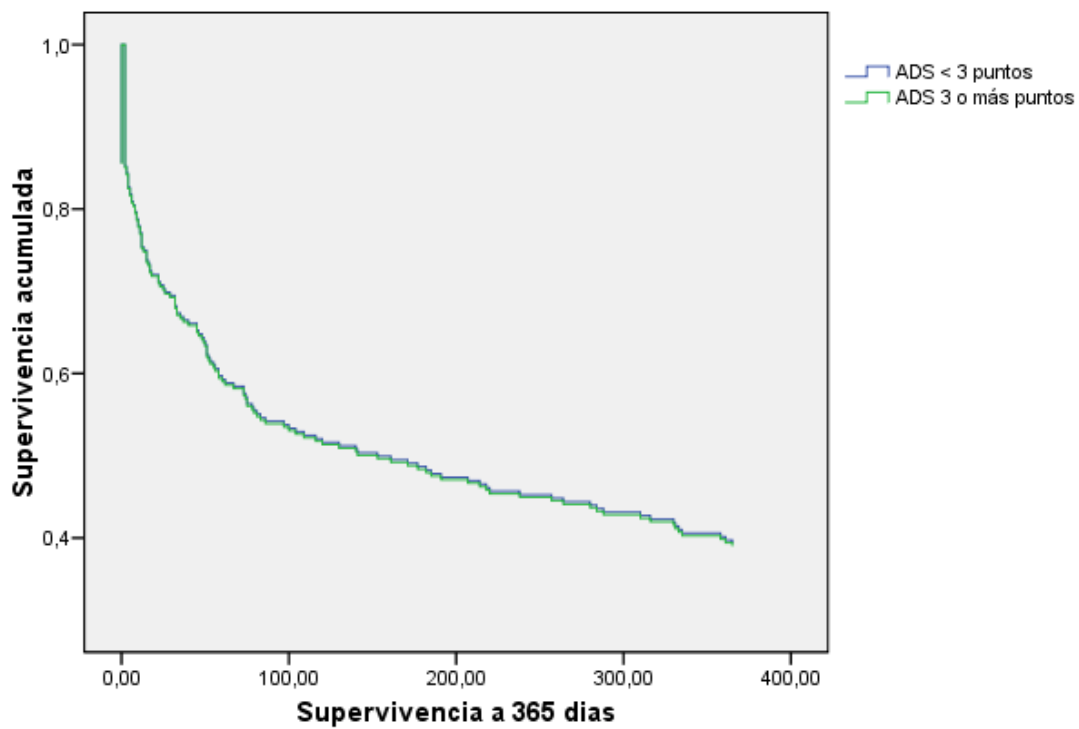


Figura 28: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de los diferentes niveles de medicación anticolinérgica según escala ADS.

#### 5.3.4. Complejidad terapéutica

##### *Características generales de la complejidad terapéutica según escala MRCI*

Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una media de 38.00 puntos (DE: 16.54; rango 2 – 98.50) en la escala de complejidad terapéutica de MRCI. La distribución de la muestra según la frecuencia y número (histograma) puede observarse en la figura 29.

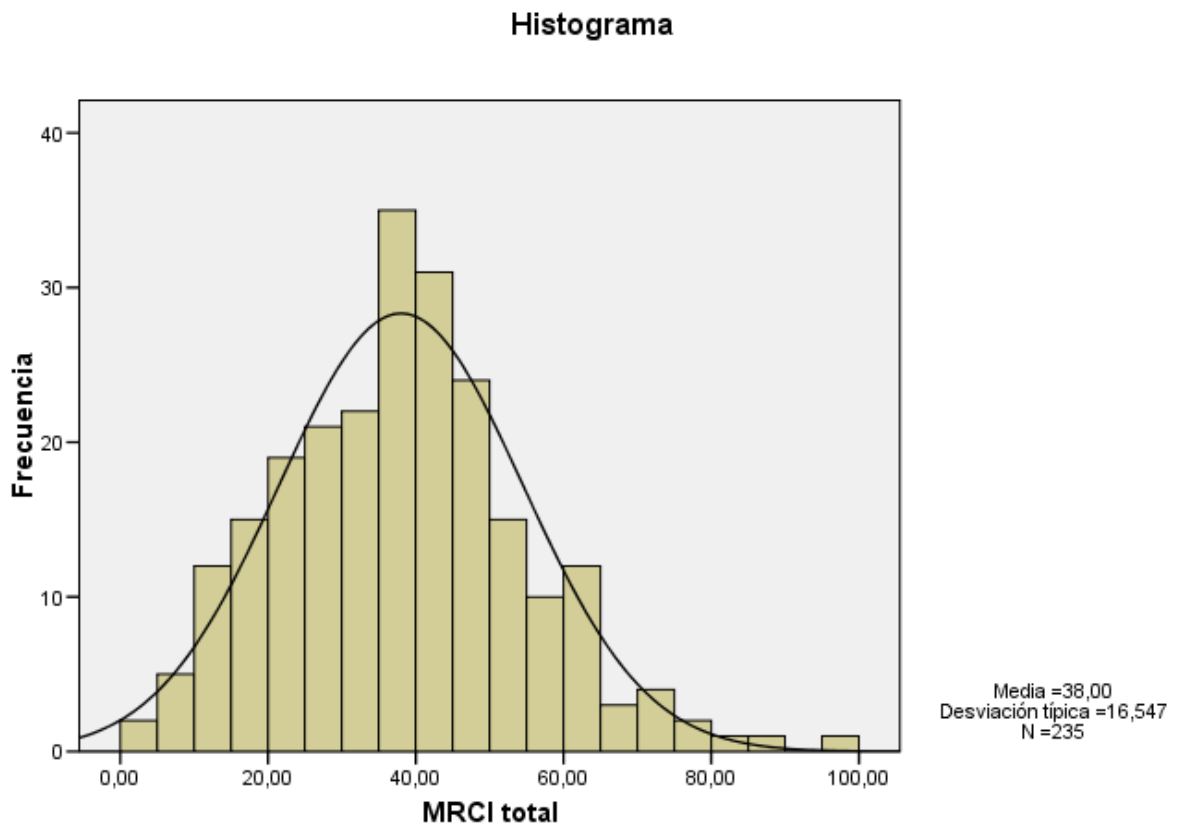


Figura 29: Histograma sobre la frecuencia y número de complejidad terapéutica según MRCI.

Los 3 subtipos de características que conforman el MRCI son:

- Forma farmacéutica: media 13.61 (DE 6.54; rango 1 – 35)
- Posología: media 14.95 (DE 6.98; rango 0.5 – 41.50)
- Instrucciones específicas: media 9.42 (DE 4.42; rango 0.0 – 22.0)

*Relación de la complejidad terapéutica según escala MRCI y variables socio-demográficas y clínicas*

Existió una mayor complejidad terapéutica, de forma estadísticamente significativa, cuando la procedencia de los pacientes era el domicilio habitual y, en los pacientes con síndromes geriátricos como el dolor, estreñimiento, disnea, disminución visual, síndrome ansioso-depresivo e incontinencia urinaria (tabla 65).

Sin embargo, existió a una menor complejidad terapéutica, cuando los pacientes presentaban disfagia, hipoacusia o deterioro cognitivo (en referencia a los pacientes con deterioro cognitivo avanzado respecto a los pacientes sin deterioro cognitivo). De forma similar, y en la comparación con los estados de mayor dependencia (índice de Barthel  $\leq 15$ ), los estados de dependencia moderados (IB 60 – 75) o leves o sin dependencia (IB 80 – 100), presentaron una mayor complejidad terapéutica (tabla 65).

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>MRCI (DE)</b>	<b>p (significación estadística en la comparación de grupos)</b>
<b>Sexo</b>			
Mujeres	154	37.53 (16.67)	0.555
Hombres	81	38.88 (6.35)	
<b>Procedencia (domicilio)</b>			
Domicilio	153	40.01 (17.07)	0.011
Residencia	82	34.25 (14.88)	
<b>Inestabilidad y riesgo de caídas</b>			
Si	108	37.67 (16.77)	0.781
NO	127	38.27 (16.41)	
<b>Disfagia</b>			
Si	108	34.92 (16.93)	0.008
NO	127	40.61 (15.80)	
<b>Dolor</b>			
Si	74	43.44 (15.61)	0.001
NO	161	35.50 (16.40)	
<b>Úlceras por presión</b>			
Si	55	34.57 (13.21)	0.816
NO	180	38.14 (14.46)	
<b>Estreñimiento</b>			
Si	146	40.33 (17.84)	0.005
NO	89	34.17 (13.38)	
<b>Disnea</b>			
Si	94	45.27 (15.61)	< 0.001
NO	141	33.15 (15.37)	

Tabla 65: Diferencias en la complejidad terapéutica en función de variables socio-demográficas y clínicas.

Variable ( <i>continuación</i> )	N	Media de fármacos (DE)	p (significación estadística en la comparación de grupos)
Hipoacusia			
Si	156	34.51 (16.58)	0.021
NO	79	39.76 (16.29)	
Disminución visual			
Si	59	41.97 (18.02)	0.033
NO	176	36.67 (15.85)	
Malnutrición			
Si	69	35.79 (15.26)	0.188
NO	166	38.91 (17.01)	
Insomnio			
Si	138	38.94 (15.23)	0.298
NO	97	36.65 (18.25)	
Síndrome ansioso-depresivo			
Si	111	42.08 (15.78)	< 0.001
NO	124	34.34 (16.41)	
Incontinencia urinaria			
Si	179	36.73 (16.78)	0.035
NO	56	42.05 (15.20)	
Deterioro cognitivo			
Si	166	35.11 (15.60)	< 0.001
NO	69	44.95 (16.78)	
Deterioro cognitivo			
Ausente	69	44.95 (16.78)	Referencia
Leve	33	41.90 (17.39)	0.399
Moderado	46	39.69 (14.77)	0.087
Avanzado	87	30.10 (13.64)	< 0.001
Índice de Barthel			
IB 0 – 15	35	33.25 (15.87)	Referencia
IB 20 – 35	34	35.85 (14.94)	0.377
IB 40 – 55	53	39.80 (18.46)	0.043
IB 60 – 75	51	43.94 (14.61)	0.002
IB 80 – 100	62	41.04 (16.64)	0.025
Hospitalizaciones previas			
Si	142	40.47 (16.32)	0.004
NO	93	34.22 (16.25)	
Grupo NECPAL +			
Enf. demencia	124	33.41 (14.83)	Referencia
Enf. orgánica	79	45.43 (15.62)	< 0.001
Enf. onco-hematológica	32	37.42 (18.80)	0.200

Tabla 65: Diferencias en la complejidad terapéutica en función de variables socio-demográficas y clínicas.

También existieron diferencias en cuanto a la categoría de patología avanzada que categoriza el grupo NECPAL, existiendo una mayor complejidad terapéutica en los pacientes con enfermedad orgánica avanzada (en referencia a los pacientes con demencia avanzada).

En cuanto a las hospitalizaciones previas, aquellos pacientes que habían tenido al menos una, y en comparación con aquellos pacientes que el año previo no habían tenido ningún ingreso hospitalario, también existió de una forma estadísticamente significativa, una mayor complejidad terapéutica (tabla 65).

Sin embargo, no existieron diferencias para el resto de variables, como el sexo, síndromes geriátricos como las caídas, úlceras por presión, malnutrición o insomnio (tabla 65).

#### *Relación de los diferentes niveles de complejidad terapéutica según escala MRCI y variables socio-demográficas y clínicas*

Dentro de la comparación de los diferentes cuartiles de complejidad terapéutica según la herramienta MRCI, y en comparación con el cuartil menor (menor complejidad terapéutica), no existieron diferencias de complejidad en características como el sexo, caídas, úlceras por presión, hipoacusia, disminución visual, malnutrición, insomnio o deterioro funcional, para los cuartiles superiores (mayor complejidad terapéutica) (tabla 66).

Sí que existieron diferencias en el estreñimiento ( $p = 0.03$ ), la incontinencia urinaria ( $p = 0.015$ ), dolor ( $p = 0.012$ ), disnea ( $p = 0.010$ ) y síndrome ansioso-depresivo ( $p = 0.018$ ), ya que en comparación con el cuartil menor (menor complejidad terapéutica), los pacientes de los cuartiles superiores (mayor complejidad terapéutica), tuvieron mayor presencia de estos síndromes. También fueron significativas las diferencias en los niveles de complejidad, aunque en un sentido inverso, para los pacientes con disfagia ( $p = 0.019$ ) y deterioro cognitivo ( $p < 0.001$ ), ya que los pacientes de los cuartiles inferiores (menor complejidad terapéutica) tuvieron mayor presencia de estos síndromes. Así mismo, los pacientes con una edad media más elevada presentaron menor complejidad terapéutica. Y, en el caso de la procedencia, los pacientes con mayor complejidad terapéutica (cuartil mayor) presentaron mayor procedencia de domicilio (en comparación con los pacientes con menor complejidad o cuartil menor,  $p = 0.021$ ) (tabla 66).

Por último, los pacientes con mayor complejidad terapéutica (cuartil superior) presentaron de forma significativa más hospitalizaciones previas en el año anterior ( $p < 0.001$ ), en su comparación con los pacientes con menor complejidad terapéutica (cuartil inferior) (tabla 66). Así mismo, los pacientes con mayor complejidad terapéutica fueron principalmente con enfermedad orgánica avanzada (pocos pacientes con esta clasificación NECPAL tuvieron una baja complejidad terapéutica;  $p < 0.001$ ), situación inversa a la hallada en los pacientes con demencia avanzada.

Variable	Cuartil 1º	Cuartil 2º	Cuartil 3º	Cuartil 4º
Número pacientes	56	58	57	64
Valor MRCI	< 25	25 – 37.5	38 – 46.5	≥ 47
Edad (años)(DE)	88.80 (4.74)	87.16 (5.09)	85.72 (6.35)	85.72 (4.72)
Sexo				
Hombres	16 (38.6 %)	18 (31.0 %)	20 (35.1 %)	27 (42.2 %)
Mujeres	40 (71.40 %)	40 (69.0 %)	37 (64.9 %)	37 (57.8 %)
Lugar Procedencia				
Domicilio	31 (55.4 %)	32 (55.2 %)	41 (71.9 %)	49 (76.6 %)
Residencia	25 (44.6 %)	26 (44.8 %)	16 (28.1 %)	15 (23.4 %)
Inestabilidad y riesgo de caídas	30 (53.6 %)	24 (41.4 %)	23 (40.4 %)	31 (48.4 %)
Disfagia	36 (64.3 %)	24 (41.4 %)	24 (42.1 %)	24 (37.5 %)
Dolor	10 (17.9 %)	20 (34.5 %)	14 (24.6 %)	30 (46.9 %)
Úlceras por presión	10 (17.9 %)	19 (32.8 %)	13 (22.8 %)	13 (20.3 %)
Disnea	5 (8.9 %)	27 (46.6 %)	32 (38.6 %)	40 (62.5 %)
Hipoacusia	26 (46.4 %)	19 (32.8 %)	19 (28.1 %)	18 (28.1 %)
Estreñimiento	31 (55.4 %)	35 (60.3 %)	32 (56.1 %)	48 (75.0 %)
Disminución visual	13 (23.2 %)	12 (20.7 %)	12 (21.1 %)	22 (34.4 %)
Malnutrición	15 (26.8 %)	23 (39.7 %)	18 (31.6 %)	13 (20.3 %)
Insomnio	27 (48.2 %)	35 (60.3 %)	32 (56.1 %)	44 (68.38 %)
Síndrome ansioso-depresivo	17 (30.4 %)	25 (43.1 %)	26 (45.6 %)	43 (67.2 %)
Incontinencia urinaria	50 (89.3 %)	44 (75.9 %)	40 (70.2 %)	45 (70.3 %)
Deterioro cognitivo (si/no)	49 (87.5 %)	45 (77.6 %)	37 (64.9 %)	35 (54.7 %)
Deterioro cognitivo				
Sin deterioro	7 (12.5 %)	13 (22.4 %)	20 (35.1 %)	29 (29.4 %)
Leve	6 (10.7 %)	8 (13.8 %)	8 (14.0 %)	11 (17.2 %)
Moderado	8 (14.3 %)	13 (22.4 %)	10 (17.5 %)	15 (19.6 %)
Grave	25 (62.5 %)	24 (41.4 %)	19 (33.3 %)	9 (14.1 %)
Índice de Barthel				
80 – 100	22 (39.3 %)	10 (17.2 %)	19 (33.3 %)	11 (17.2 %)
60 – 75	14 (25.0 %)	17 (29.3 %)	9 (15.8 %)	11 (17.2 %)
40 – 55	11 (19.6 %)	15 (25.9 %)	12 (21.1 %)	15 (23.4 %)
20 – 35	4 (7.1 %)	7 (12.1 %)	8 (14.0 %)	15 (23.4 %)
0 – 15	5 (8.9 %)	9 (15.5 %)	9 (15.8 %)	12 (18.8 %)
NECPAL +				
Enf. demencia	41 (73.2 %)	32 (55.2 %)	29 (50.9 %)	22 (34.4 %)
Enf. orgánica	4 (7.1 %)	20 (34.5 %)	25 (43.9 %)	30 (46.9 %)
Enf. onco-hematológica	11 (19.6 %)	6 (10.3 %)	3 (5.3 %)	12 (18.8 %)
Hospitalizaciones previas (mediana, IQR)	0.0 (0 – 1)	1.0 (0 – 2)	1.0 (0 – 2)	2 (0 – 3)
Media de fármacos (DE)	4.96 (1.83)	8.24 (1.26)	10.26 (1.56)	13.78 (2.72)
Oligofarmacia	19 (33.9 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Polifarmacia moderada	37 (66.1 %)	50 (86.2 %)	18 (31.6 %)	1 (1.6 %)
Polifarmacia excesiva	0 (0.0 %)	8 (13.8 %)	39 (68.4 %)	63 (98.4 %)

Tabla 66: Características de los cuartiles de complejidad terapéutica según escala MRCI en función de las variables socio-demográficas, clínicas y de polifarmacia.

### Relación de la complejidad terapéutica según escala MRCI con la polifarmacia y factores de riesgo asociados

En relación con la polifarmacia, el MRCI tuvo una relación estadísticamente significativa con el número de fármacos por paciente (regresión lineal, *R-Pearson* 0.87,  $p < 0.001$ ) (figura 30). De hecho, y de forma significativa ( $p < 0.001$ ), los niveles de polifarmacia elevados como la polifarmacia excesiva, pero también la polifarmacia moderada, tuvieron una mayor complejidad terapéutica, en comparación con los pacientes con oligofarmacia. Así, los pacientes con complejidad más baja (cuartil 1º) únicamente tenían oligofarmacia, mientras que los pacientes con complejidad más elevada (cuartil 4º) prácticamente tenían sólo polifarmacia excesiva (tabla 66).

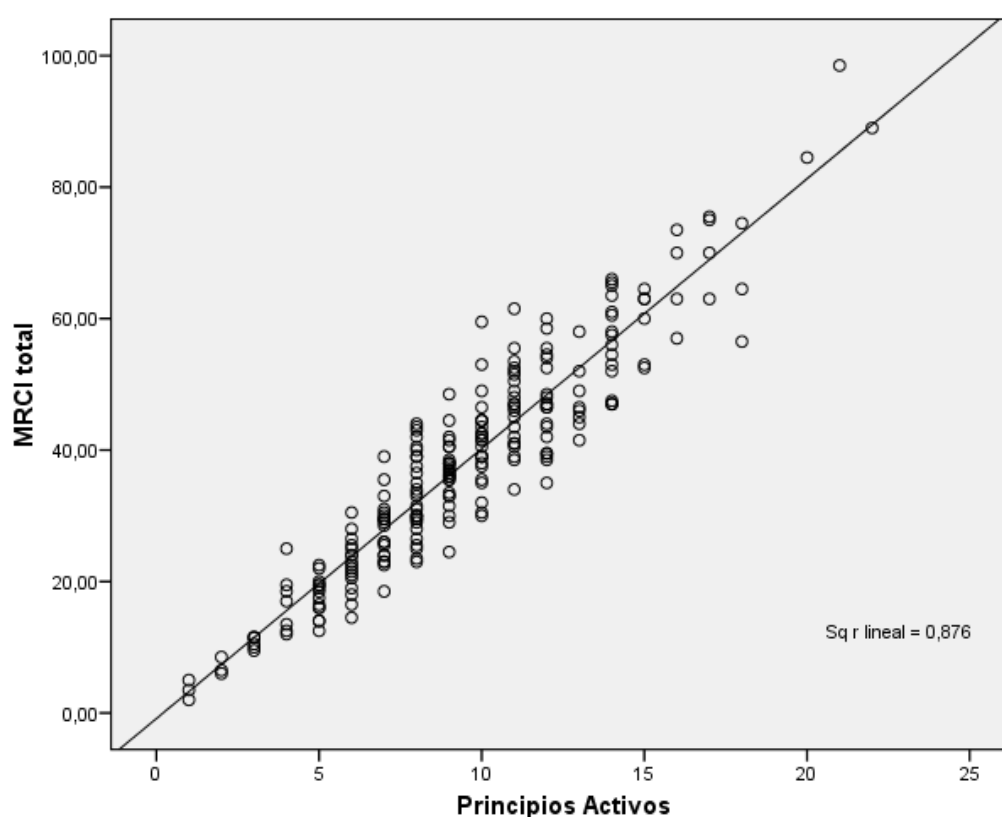


Figura 30: Correlación entre el número de fármacos y la complejidad terapéutica según MRCI.

En el modelo de regresión lineal multivariante, únicamente permanecieron como significativos como factores de riesgo para tener una elevada complejidad terapéutica (superior a la media de la muestra y en comparación a los pacientes con una baja complejidad terapéutica), las hospitalizaciones previas (OR 1.75 IC 95 % 1.03 – 2.99,  $p = 0.038$ ) y la polifarmacia excesiva (OR 96.53 IC 95 % 31.76 – 293.38,  $p < 0.001$ ).

### Resultados clínicos asociados a la complejidad terapéutica según escala MRCI

En cuanto a los resultados clínicos, no hubo diferencias en los días de estancia hospitalaria, el destino al alta hospitalaria y/o mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0.22$ ) en la comparación de los cuartiles superiores en relación al cuartil inferior (tabla 67).

Variable	Días de estancia hospitalaria (mediana, IQR)	Destinación alta hospitalaria (nº de pacientes y %)		
		Domicilio	Atención Intermedia	Defunción
Estratificación de pacientes según cuartiles de MRCI:				
Cuartil 1º	6.0 (3.25 – 8.0)	27 (48.2 %)	21 (37.5 %)	8 (14.3 %)
Cuartil 2º	5.0 (3.75 – 8.0)	22 (37.9 %)	29 (50.0 %)	7 (12.1 %)
Cuartil 3º	6.0 (4.0 – 9.0)	26 (45.6 %)	23 (40.4 %)	8 (14.0 %)
Cuartil 4º	7.0 (5.0 – 9.75)	36 (56.3 %)	17 (26.6 %)	11 (17.2 %)

Tabla 67: Resultados clínicos en días de estancia hospitalaria y destino al alta hospitalaria en función de los cuartiles de complejidad terapéutica mediante la escala MRCI.

### Análisis de supervivencia en función de la complejidad terapéutica

En cuanto al análisis de supervivencia de la muestra según los diferentes cuartiles de complejidad terapéutica según MRCI, no existieron diferencias para ninguno de los cuartiles considerados en referencia al grupo de menor complejidad terapéutica (cuartil 1º) (cuartil 2º: HR 1.20 IC 95 % 0.75 – 1.91,  $p = 0.43$ ; cuartil 3º: HR 0.95 IC 95 % 0.59 – 1.54,  $p = 0.85$ ; cuartil 4º: HR 0.93 IC 95 % 0.59 – 1.49,  $p = 0.78$ ) (figura 31).



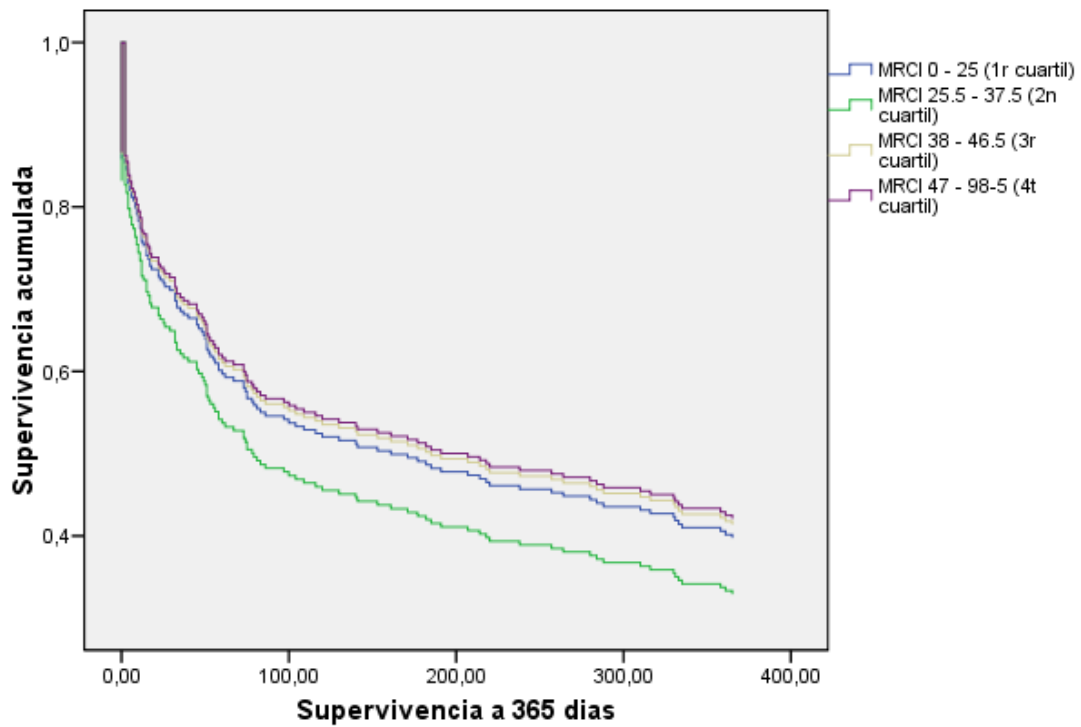


Figura 31: Curva de supervivencia de la población de estudio en función de los cuartiles de complejidad terapéutica según escala MRCI.

## 6. DISCUSIÓN



## **6.1. Discusión por objetivos**

### **6.1.1. Objetivos principales**

#### **6.1.1.1. Características sociodemográficas y clínicas basales.**

Los objetivos principales de esta Tesis Doctoral han sido concebidos en torno a la caracterización y el impacto de los AAM en pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos. Estos objetivos principales han sido la identificación, clasificación, cuantificación de los AAM, así como evaluar la causalidad, gravedad y evitabilidad de los mismos. Además, se ha procedido a la identificación de los posibles factores de riesgo asociados a su ocurrencia. Este estudio se ha realizado en una unidad de geriatría de agudos de un hospital de segundo nivel mediante un equipo multidisciplinar compuesto por un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria con perfil clínico y médicos geriatras.

Como se ha referenciado en la introducción, el conocimiento de todas estas características relativas a los AAM, ha sido ampliamente estudiado en diferentes ámbitos, como la atención primaria, residencias de ancianos, servicios de urgencias o en diferentes unidades de hospitalización. También ha sido estudiado en diversos tipos de población, como aquellos estudios sin restricción de edad, o aquellos restringidos a grupos específicos de pacientes, como los de edad avanzada, generalmente realizados en unidades específicas de hospitalización (como las UGA). Además, la metodología utilizada en todos estos estudios previos, también contiene un amplio abanico de diferencias: estudios retrospectivos o prospectivos, unicéntricos o multicéntricos, realizados o no por farmacéuticos con la revisión posterior o no de médicos, etc. Todas estas diferencias originan a su vez diferentes resultados. No obstante, no hemos podido identificar que previamente se hayan estudiado los AAM según las características diferenciales de este estudio. Esta es principalmente, que el criterio de inclusión fuesen pacientes con condiciones crónicas avanzadas en situación de final de vida, y que ingresaran en una UGA.

Las características de nuestra población de estudio, de 235 pacientes, es la de una población con una edad media muy avanzada, de 86.80 años y una relativa homogeneidad (DE 5.37). Esta edad es superior a la esperanza de vida media para el país (Instituto Nacional de Estadística de España 2014: hombres 80.1 años, mujeres 85.6 años [330]), y puede ser un indicador primario e intuitivo de la evolución y características de los pacientes incluidos.

Aunque, la edad por sí sola, no debe ser considerada únicamente como un factor de riesgo en salud, no cabe duda que cuanto mayor es una persona, peor puede ser su respuesta frente a una situación adversa, más si se tiene en cuenta la carga patológica y de multimorbilidad que presenta la población de estudio.

Por otra parte, las mujeres fueron el sexo mayoritario en la muestra de pacientes, situación que no debería de sorprender, dado que tienen una mayor esperanza de vida como se ha comentado anteriormente y porque es coherente con las pirámides poblacionales del país [330]. Otra de las características socio-demográficas de los pacientes incluidos, es que el 34.90 % fueron habitantes procedentes de un entorno residencial, lo cual también nos puede indicar de forma primaria, la dependencia funcional y/o cognitiva así como el grado de evolución de enfermedad que padecen los pacientes. Aunque los habitantes de una residencia pueden tener un motivo de estancia no únicamente relacionado con la salud (existen los motivos sociales), bien es cierto que una parte importante de estos residentes se encuentran en una situación de final de vida [324].

En otros estudios, que utilizaron un ámbito que podría ser asimilable al de este estudio, por realizarse en el ámbito hospitalario, y más concretamente en una UGA, muestran resultados semejantes. Así, *Kanagaratnam L et al* en el 2014, estudiaron en Francia los AAM de 293 pacientes con demencia ingresados en una UGA [36], presentando una edad media de 82 años (DE 8), un 61.4 % de mujeres y el 30.7 % de los pacientes provenían de residencias de ancianos. *Conforti A et al* en el año 2012 [37], en una muestra de 1.023 pacientes que ingresaron en tres unidades de geriatría, presentaron una edad media de 81.9 años y un 50.83 % fueron mujeres (no se informa de los pacientes que provienen de residencias de ancianos). También en el año 2012, *Tangiisuran B et al* [11] analizaron los AAM en una muestra de 560 pacientes, con una edad media de 87.1 años (DE 4.6), un 63 % de mujeres y un 11 % de procedencia residencial. En el estudio de *Somers A et al* en el año 2010 [40], en una muestra de 110 pacientes que ingresaron en una UGA, la edad media fue de 82.7 años (DE 7.5), un 62.72 % de mujeres y un 20 % provenían del ámbito residencial (un dato significativamente inferior a la población de nuestro estudio). *Franceschi M et al* en el año 2008 [41], en un estudio con 1.756 pacientes de Italia, tuvieron una edad media de 77.2 años, un 58.82 % eran mujeres y únicamente el 5.0 % procedían del ámbito residencial, siendo estos resultados sustancialmente diferentes a los de nuestro estudio. *Laroche ML et al* en el año 2007 en Francia, analizaron durante 49 meses 2.028 pacientes que ingresaron en una UGA [42], con una edad media de 85.2 años, 69.03 % de mujeres y un 23.12

% de origen residencial (siendo de nuevo, este último dato, inferior a lo detectado en nuestro estudio). *Doucet J et al* en el año 2002 en Francia [43], incluyeron 2.691 pacientes de una UGA, con una edad media de 82.4 años (DE 7.8) sin que en este caso se informara de la proporción total de mujeres, ni de cuantos pacientes procedían de residencia.

Si consideramos el estudio de *Gustafsson M et al* [35], en el que se valoraron específicamente los AAM en una población con demencia o deterioro cognitivo (característica presente en el 70.60 % de nuestra población), de nuevo las características socio-demográficas fueron similares a la población de nuestra investigación (edad media 82.4 – 83.8 años, en función del grupo considerado; 62.44 % de mujeres y 55.89 % procedentes de residencias de ancianos).

Así pues, las características basales de la población de nuestro estudio son similares en cuanto a edad y sexo, pero tienen de forma general una mayor procedencia del ámbito residencial. Este hecho podría explicarse, por el criterio de selección de la muestra (pacientes con enfermedad crónica avanzada con pronóstico limitado de vida), los cuales son mayoritarios en estos ámbitos, pero también por las posibles diferencias regionales entre los diferentes países en donde se han realizado los estudios. Disponemos de un estudio realizado en 2001, en el ámbito de una UGA en España (*Alcalde Tirado P et al* [56]), pero no se informa de estas características basales de la población, por lo que los resultados de este trabajo pueden aportar cierta información al respecto en el ámbito estatal.

Las características clínicas basales de la muestra se pueden resumir en 5 apartados: i) los síndromes geriátricos, ii) la función cognitiva, iii) la funcionalidad (motora), iv) la patología predominante de ser considerada enfermedad crónica avanzada (NECPAL positivo) y v) el total de patologías y diagnósticos basales.

En cuanto a los síndromes geriátricos, la población del estudio mostró una elevada presencia de los mismos. Desde los más comunes, como la incontinencia urinaria (que afectaba a más del 75 % de los pacientes) o el estreñimiento (afectando prácticamente a dos terceras parte de la muestra), hasta los menos habituales como fueron la presencia de úlceras por presión o la disminución visual. La valoración de la función cognitiva mostró como un 70.60 % de la población presentaba algún tipo de deterioro cognitivo, y que el 37 % de los casos presentó deterioro cognitivo grave.

A su vez, y para la valoración de la funcionalidad, el 73.62 % de la población presentó un cierto grado de dependencia, y en el 14.91 % de los pacientes, la dependencia fue total. Estos datos nos aportan una visión acerca del estado basal de la muestra, y que es acorde, en parte, con el

criterio de pacientes con enfermedad crónica avanzada, ya que la gran mayoría de los pacientes presentan gran número de síndromes geriátricos, y deterioro cognitivo y funcional.

No obstante, una parte de los pacientes, pueden ser considerados como pacientes con necesidad de cuidados paliativos, sin necesidad de cumplir estas 3 características previas (elevada presencia de síndromes geriátricos, deterioro cognitivo y deterioro funcional). En nuestra población, los pacientes con enfermedad por demencia avanzada y/o fragilidad extrema, fueron los que más contribuyeron a la inclusión (con el 52.80 %). Por el contrario, los grupos de enfermedad orgánica avanzada y los de enfermedad onco-hematológica avanzada, tuvieron menor representación. Es en estos dos últimos grupos, donde la presencia de síndromes geriátricos, o deterioro cognitivo o funcional no influyen a la hora de que los pacientes sean clasificados como pacientes NECPAL positivo (bloque de indicadores clínicos específicos de severidad y progresión, anexo 1), mientras que los pacientes con gran número de síndromes geriátricos y deterioro cognitivo o funcional, aunque no posean una enfermedad principal de gravedad, son lo suficientemente importantes para ser clasificados como pacientes NECPAL positivo (bloque de indicadores clínicos generales de severidad y progresión, anexo 1). En este sentido, y dentro de los pacientes con enfermedad orgánica avanzada, los que fueron por causa hepática tuvieron una representación testimonial, ya que sólo representaron el 0.40 % de la muestra final. Este hecho puede ser explicado por el criterio de inclusión de que los pacientes NECPAL positivo fuesen pertenecientes a la UGA. Así pues, para que un paciente ingrese en esta unidad debe tener 85 años o más o, siendo más joven, presentar algún tipo de deterioro cognitivo. Sin embargo, los pacientes con enfermedad crónica avanzada de origen hepático suelen ser más jóvenes (generalmente por hepatopatías alcohólicas o víricas) y no ingresan específicamente en el servicio de UGA, sino en unidades de medicina interna o de digestivo. Este hecho puede representar un sesgo en los resultados presentados.

En cuanto a los diagnósticos clínicos en la situación basal, las enfermedades del sistema cardiovascular fueron las de mayor importancia (aproximadamente afectó a una tercera parte de la muestra), seguida de las endocrinológicas (principalmente diabetes mellitus) o del sistema genito-urinario (principalmente insuficiencia renal crónica en diferentes grados). Estos hallazgos no deben sorprender dadas las características basales de los pacientes y el principal criterio de inclusión. Aunque ciertamente, un paciente podría ser considerado como NECPAL positivo por la presencia de una única condición clínica, pero con la gravedad suficiente como para cumplir criterios, el hecho de tratarse de pacientes con una edad elevada, hace que frecuentemente se

encuentren con una situación de comorbilidad, lo cual queda reflejado en todos estos diferentes diagnósticos clínicos basales.

En referencia a los estudios comentados previamente, respecto a la comparación de la edad, sexo y procedencia por presentar presumiblemente una población de características similares a la nuestra, algunos de ellos no informaron sobre los síndromes geriátricos, valoración cognitiva, valoración funcional o diagnósticos basales en los resultados [11,37,40,41,43,56]. En el caso del estudio de *Gustafsson M et al* [35], en el que el motivo de ingreso fueron pacientes con deterioro cognitivo, se informó de una población con un deterioro cognitivo de base de 19.8 puntos de media en la escala de MMSE (déficit cognitivo moderado) así como de las comorbilidades de base, siendo las cardiovasculares las predominantes (insuficiencia cardíaca 30.78 %, arritmia 28.60 %), seguidas de las endocrinológicas (diabetes mellitus 26.20 %). Por su parte, *Kanagaratnam L et al* [36] relataron la presencia de insuficiencia renal en el 68 % de su población y un deterioro cognitivo grave en el 31.6 %. *Laroche ML et al* [42] informaron de presencia de demencia en diferentes grados en el 19.07 %, insuficiencia renal en el 69.77 %, insuficiencia cardíaca en el 26.36 % y de diabetes mellitus en el 10.80 %. A pesar de todo, estos tres estudios no aportan datos al respecto de síndromes geriátricos ni tampoco de la valoración funcional, características que sí aporta nuestro estudio.



#### 6.1.1.2. Incidencia, causalidad, gravedad y evitabilidad de los AAM

Nuestro estudio ha detectado un total de 76 AAM de la causalidad más elevada (probable en el 76.31 % de los casos y probada en el 23.69 % de los casos), afectando a 58 pacientes diferentes. Es decir, el 24.68 % de la muestra incluida presentó un AAM (variable principal del estudio) en el momento del ingreso hospitalario y en relación al uso o ausencia de uso, de un medicamento previo al ingreso hospitalario. Los AAM que se consideraron de mayor gravedad, es decir, que fueron la causa del ingreso hospitalario, afectaron a un total de 20 pacientes, lo que equivale al 8.51 % de la muestra incluida. Mientras, los AAM que no se consideraron graves (únicamente acompañaban al ingreso hospitalario), afectaron al 18.72 % de la muestra, es decir, a 44 pacientes. Este estudio se planteó inicialmente con un tamaño muestral preespecificado para poder detectar un 20 % de AAM, independientemente de su gravedad (fuesen o no, el motivo del ingreso hospitalario) y en el total se detectó un porcentaje ligeramente superior (24.68 %).

La cifra de AAM que son la causa del ingreso hospitalario, es relativamente similar a las comunicadas por otros estudios realizados en el ámbito de las unidades de geriatría y con metodologías de detección y valoración de la causalidad parecidas. Así, *Kanagaratnam L et al* [36] refirieron como el 24 % de los pacientes que ingresaban en una UGA padecían AAM. Aunque no se detalla si los AAM son o no directamente el motivo de ingreso, o en qué porcentaje contribuyen, es una cifra muy similar al total de AAM hallados en nuestro estudio. En dicho estudio, el 50 % de las AAM fueron de tipo serio. Este estudio se realizó de forma prospectiva e incluyó pacientes específicamente con demencia, utilizando la definición de la OMS para la determinación de AAM, y a diferencia del nuestro, no utilizaron algoritmos de causalidad para los AAM hallados, sino que utilizó se realizó revisión por parte de dos investigadores. Así pues, la metodología utilizada podría haber constituido un sesgo en la identificación de los AAM, donde los AAM fuesen sobreestimados, y por lo tanto, con una incidencia superior (en el caso de considerar que todos los AAM hallados fuesen el motivo del ingreso hospitalario).

Por su parte, *Tangiisuran B et al* [11] refirieron una incidencia de AAM del 13.2 % en los pacientes que ingresan en una UGA. Aunque no se hace referencia a si son o no el motivo de ingreso hospitalario, o qué porcentaje son los que “acompañan el ingreso”, se consideró que el 3.61 % fueron ‘peligrosos para la vida’, el 68.67 % ‘seriosos’ y el 27.72 % como ‘significantes’. De los AAM hallados, el 23 % fueron considerados de causalidad probada, el 49 % como probables y 28 % como posibles. Este estudio únicamente incluyó pacientes que tuviesen una edad

superior a 80 años y presenta similitudes metodológicas con nuestro estudio, como el hecho de utilizar la clasificación ICD para determinar los diagnósticos, utilizar sistemas de alerta tipo *trigger*, la revisión posterior por otros investigadores y el uso de algoritmos de causalidad como el de *Hallas*, incluyendo a diferencia de nuestro estudio, los AAM de causalidad posible, y por lo tanto, pudiendo sobreestimar los AAM hallados en relación a nuestro estudio. De hecho, la incidencia de AAM hallados es ligeramente superior a la nuestra. Además, a nivel metodológico existen diferencias que también han podido originar resultados diferentes en las incidencias halladas, como el hecho de que se utiliza la definición de AAM de *Edward-Aronson* [16] y se clasifican los AAM según la terminología de *Rawlin-Thompson* [17].

En el estudio de *Somers A et al* [40], se notificó que el 12.7 % de los ingresos en una UGA eran por causa directa de los AAM y, que existía un 8.2 % adicional de pacientes en que los AAM era un motivo añadido en el ingreso hospitalario. Es decir, que el 20.9 % de los pacientes que ingresaron tuvieron algún tipo de relación con un AAM. En este caso, la incidencia de ingresos relacionados con los AAM fue menor en nuestro estudio (8.51 % vs 12.7 %), pero en cambio existieron de forma significativa más AAM tipificados como ‘añadidos’ (18.72 % vs 8.2 %). No obstante, y de forma global, la incidencia de AAM totales se podría considerar similar. En el estudio de *Somers A et al* [40], el 88.57 % de los AAM tuvieron una causalidad probable, y el restante 11.43 % fueron definitivos, y de forma similar a nuestro estudio, los de causalidad posible no se tuvieron en cuenta. Este estudio utilizó la definición de la OMS para los AAM, y se utilizaron algoritmos de causalidad como el de la OMS o el de *Hallas* para los casos de fracaso terapéutico.

En el estudio de *Franceschi M et al* [41], se especificó que el 5.80 % de los ingresos en la UGA tienen relación directa con un AAM. En este caso, se clasificaron de causalidad certera el 6.8 % de los AAM y de tipo probable el 91.2 % de los AAM. En este estudio, se utilizó la definición de AAM de *Edward-Aronson* [16] y la causalidad se evaluó mediante el algoritmo de *Naranjo*. La evitabilidad también se halló mediante el test de *Hallas* [307].

Los resultados hallados por *Laroche ML et al* en el año 2007 [42] informan que en total, un 19 % de los ingresos de una UGA presentaban un AAM, y que en el 43.69 % de los casos, un 8.30 % del total, fueron la causa directa del ingreso, una cifra muy similar a la de nuestro estudio. También de forma similar a nuestro estudio, únicamente se consideraron como AAM aquellos que tenían una causalidad probada o probable, y se desestimaron los casos posibles (no obstante, no se informan del porcentaje que representa cada caso). Además, este estudio utilizó

la definición de la OMS de AAM, un algoritmo de causalidad específico de Francia [331] y se realizó revisión de los AAM por dos médicos diferentes.

Por último, y situado en el ámbito español, el estudio de *Alcalde Tirado P et al* en el año 2001 [56], mostró que el motivo de ingreso de pacientes en una UGA fue en un 7.2 % de causa por un AAM. El estudio no señaló qué causalidad considera como válida para considerar los AAM ni informó de los porcentajes. Además, se utilizó la definición de la OMS de AAM y también un algoritmo de causalidad como el de *Karch-Lasagna* [332].

Así pues, se puede observar que las incidencias de ingresos por AAM hallada en nuestro estudio, un 8.51 %, se sitúa entre las notificadas según los estudios previos con mayores similitudes a nivel metodológico, ya que se reportan valores comprendidos entre un 8.30 % y un 12.7 %. Más dispar pueden ser los AAM acompañantes en el motivo del ingreso, en parte, por la escasa información relacionada con esta variable que se aporta en los estudios.

Fuera del ámbito específico de los pacientes que ingresan en una UGA y, para aquellos estudios que podrían tener algún tipo de metodología similar a la presentada por esta investigación, la incidencia de AAM que son motivo de ingreso hospitalario es variable.

Para los estudios realizados fuera de España, como el de *Pirmohamed et al* en el año 2004 [7], en que se reclutaron 18.820 pacientes, se utilizó la terminología de *Rawlin-Thompson* y se usó dos algoritmos de causalidad (el de *Naranjo* y el de *Jones* [333]). Se estimó que el 6.5 % de los pacientes tuvo un ingreso a consecuencia de un AAM, y que el 0.65 – 1.87 % tuvieron una causalidad definitiva, el 61.38 – 68.73 % probable y que el 29.38 – 38.52 % una relación posible. Así pues, y pese a tener más casos susceptibles de AAM por incluir en el estudio los casos de causalidad ‘posible’, la incidencia final de AAM como motivo de ingreso fue menor que la nuestra.

En el caso de *Hofer-Dueckelmann et al* en el año 2011 [61], se mostraron los resultados de un estudio con una incidencia del 4.57 % de ingresos hospitalarios a causa de un AAM. En este caso se utilizó la terminología de *Edward-Aronson* y la determinación de la causalidad mediante algoritmo de *Naranjo*, hallándose que el 13 % tenían una causalidad definitiva, un 74 % era probable y un 13 % era posible.

Por su parte, *Leendertse AJ et al* en el año 2008 [64], en una muestra de 12.793 ingresos hospitalarios, determinaron que el 5.6 % se debía a un AAM. En este estudio se utilizó la terminología de la OMS, la identificación de los AAM de una forma similar a la de nuestro estudio, es decir, mediante el uso de *triggers* conjuntamente con revisión multidisciplinar, y se

evaluó la causalidad mediante el algoritmo de *Kramer* [334]. También en el año 2008, *Zopf Y et al* [105], analizaron una muestra de 907 pacientes, determinándose que el 38.03 % presentaba algún tipo de AAM en el momento del ingreso hospitalario. Se utilizó la definición de la OMS y el estudio de la causalidad se hizo según el algoritmo de *Naranjo* (4.7 % definitivos, 61.5 % probables, 33.4 % posibles). En un último estudio del 2008, *Alexopoulou A et al* [106] utilizaron una muestra de 548 ingresos de pacientes de unidades de medicina interna, presentando el 12.58 % un ingreso relacionado con un AAM. En este estudio se utilizó la terminología de la OMS, y se evaluó la causalidad mediante el algoritmo de *Naranjo*, determinándose que el 74.3 % de los AAM eran definitivos o probables, y que en el 25.7 % restante, la causalidad fue posible.

Para *Onder G et al* en el año 2002 [44], y con una muestra de 28.411 pacientes, el 3.4 % de los ingresos fue a causa de un AAM. Se utilizó la terminología de la OMS y el algoritmo de *Naranjo* para establecer la causalidad (siendo el 62 % probable o definitivo, el 32 % posible y el 4 % dudoso). Esta incidencia fue relativamente baja e inferior a otros estudios.

Por último, y en relación a la comparación de la incidencia hallada en nuestro estudio, con los metanálisis publicados al respecto de AAM como motivo de ingresos hospitalarios, puede observarse que el metanálisis de *Beijer H et al* en el año 2002 [5], mostró una incidencia de ingresos hospitalarios relacionados con los AAM más baja que la de nuestro estudio, del 4.9 %, pero que, cuando se consideraron los pacientes geriátricos la incidencia aumentó hasta el 16.6 %, mayor a la hallada en este estudio.

En la comparación con las incidencias halladas en los estudios prospectivos del entorno de España, fuera del ámbito de las UGA, *Martín MT et al* en el año 2002 [55], reportaron una incidencia de ingresos por AAM ligeramente superior a la nuestra, del 11.9 %. Sin embargo, esta incidencia se situó en el 7.7 %, un resultado más parecido al de nuestro estudio, cuando únicamente se consideraron los casos de causalidad probada y probable (igual que en nuestro estudio). Este estudio se realizó mediante una metodología similar a la nuestra, de forma prospectiva y con el uso de algoritmos de causalidad como el *Karch-Lasagna* o el *Hallas*, pero presentando una población que fue más joven que la nuestra, de 68.4 años de media.

El estudio de *Otero-López MJ et al* en el año 2006 [52], mostraron una incidencia relativamente similar a la de nuestro estudio, aunque ligeramente inferior, del 6.7 %. Los AAM de causalidad definitiva fueron el 8.9 %, los probables fueron los mayoritarios con el 82.7 % y los de causalidad posible fueron el 8.4 %. Este estudio, a su vez, presentó una metodología de detección muy similar a la nuestra, el uso de algoritmos de causalidad como el *Karch-Lasagna* o el *Hallas* y con

definiciones de AAM iguales a la nuestra. Sin embargo y a diferencia, su población fue en el 52.80 % de los casos inferior a los 75 años.

El estudio de *Pedrés C et al* en el año 2014 [46], identificó una prevalencia de AAM que tuvieron relación con el ingreso hospitalario, aproximadamente de la mitad a la hallada en nuestro estudio, del 4.2 %. Este estudio también se realizó con el uso de algoritmos de causalidad (*Karch-Lasagna*) sin informar de cuales se seleccionaban como válidos ni que porcentajes (únicamente se informa de que un farmacólogo realiza la revisión), además, se utilizaron definiciones de AAM diferentes, y el rango intercuartil de edades se situó entre los 40 y los 92 años (más amplio que el de nuestra investigación). El mismo equipo investigador, en un estudio en que se utilizó una base de datos de farmacovigilancia, por lo tanto, con una metodología muy diferente a la nuestra, halló una incidencia incluso más baja de AAM como motivo de ingreso hospitalario, de tan solo del 3.3 % [45].

En cuanto a los AAM que tuvieron una especial relevancia en términos de gravedad, es decir, aquellos que fueron fatales, para nuestro estudio no existió ningún caso. En comparación con los estudios expuestos con anterioridad, y aquellos relacionados con el ámbito de la atención geriátrica de agudos, existieron investigaciones que no presentaron casos de fallecimiento relacionados con los AAM o no se reportaron [11,35–37,40,41,56]. En un único caso, para un estudio situado en una UGA, se identificó la mortalidad a causa de los AAM, en este caso (el estudio de *Laroche ML et al* [42]), el 9.35 % de los pacientes con AAM (y a causa de los AAM) fueron *exitus*. Estos casos se debieron a situaciones de intoxicación digitalica, deshidratación, hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda, hemorragia, neutropenia e hipoglicemia, todas ellos ejemplos de AAM hallados en nuestro estudio pero que sin embargo no reportaron la misma gravedad.

La mortalidad para los estudios no situados en el ámbito de la UGA y con cierta similitud metodológica, muestran tasas de mortalidad atribuible a los AAM que son variables aunque generalmente bajas, como en el caso de *Pirmohamed et al* [7] que tiene una tasa del 2.3 % (un 0.15 % de todos los ingresos), el de *Pedrés C et al* [46] que tiene una tasa de mortalidad de AAM del 3.2 % (0.13 % de todos los ingresos) o el de *Zopf Y et al* [105] que tuvo una mortalidad del 0.57 % de los AAM (0.22 % de todos los ingresos). En algunos otros casos o bien no ha existido casos de mortalidad atribuible a los AAM [61,106] o bien no se ha valorado [5,44,52,55,64].

En cuanto a los resultados clínicos de los pacientes, expresados como días de estancia hospitalaria o destinación al alta hospitalaria o mortalidad intrahospitalaria (atribuible o no a los casos de AAM), no existieron diferencias entre la población que presentó AAM, tanto si eran el motivo de ingreso hospitalario como si eran AAM adicionales al ingreso hospitalario, y la población que no presentó AAM. De nuevo, estas son algunas características que no se han valorado previamente en algunos de los estudios focalizados en el ámbito de las UGA [36,41,56] o, que de forma similar a nuestro estudio, no han hallado diferencias significativas, como el caso de los estudios de *Somers A et al* [40] o el de *Laroche ML et al* [42] en relación a los días de estancia hospitalaria. Estos datos contrastan con los presentados por *Tangiisuran B et al* [11], en el que la estancia media de los pacientes que habían sufrido un AAM se alargó de media 2 días.

En cuanto a la última de las características de los AAM, es decir, la evitabilidad, y según el test de *Schumock-Thornton* existió una elevadísima proporción de AAM evitables o prevenibles, del 94.45 %. Aunque pueda sorprender tan elevado resultado, estudios anteriores han reportado también tasas elevadas, como el caso de *Tangiisuran B et al* [11], en donde se consideró como prevenibles el 63 % de los AAM, los estudios de *Pérez Menéndez-Conde C et al.* [335] con un 65 % de casos evitables, de *Martín MT et al* [55] con un 68.4 % de casos evitables, el de *Onder G et al* [44] con una tasa de AAM evitables del 70 % y el *Laroche ML et al* [42], que consideraron que el 78.4 % eran prevenibles. Por su parte, algunos estudios han reportado tasas muy elevadas y cercanas a las halladas en este estudio, como el caso del metanálisis de *Beijer H et al.* que para la población geriátrica la evitabilidad alcanzó el 88 % [5], el estudio de *Pedrés C et al* [46] con un 92 % de evitabilidad, el de *Alexopoulou A et al* que se situó en el 89.2 % [106] o los de *Pirmohamed et al* [7] o *Hofer-Dueckelmann C et al* [61], en que en ambos se consideró que eran evitables el 95 % de los AAM. Sin embargo, y para algunos estudios similares en el ámbito de las UGA, es una característica que no se ha estudiado [35,36,40,56,105], por lo este estudio aporta un valor añadido respecto a algunos publicados previamente.

Así pues, y salvando las diferencias metodológicas, que por otra parte pueden ser normales y esperables entre los diferentes estudios publicados, la incidencia, causalidad, gravedad y evitabilidad de los AAM hallados en nuestro estudio, es similar a los estudios realizados en los ámbitos de UGA. Aunque a priori se pudiera haber el hecho el planteamiento, de que la población incluida podría ser más susceptible de padecer AAM por el simple hecho de ser

pacientes con enfermedad crónica avanzada y situación de final de vida, esta hipótesis no se cumple. De la misma manera, una hipótesis inicial, que pudiera ser que los pacientes en situación de final de vida tienen un peor desenlace a causa de los AAM, ya sea en forma de mortalidad o días de estancia, tampoco se confirma. Además, puede considerarse que los resultados son parcialmente similares a los estudios no ambientados en UGA, como son los casos de pacientes ingresados en otras unidades de hospitalización, pero en los cuales se ha utilizado una metodología similar en cuanto a la terminología, identificación, causalidad o evitabilidad. Sin embargo, y como era de esperar, cuando se comparan con estudios de ámbitos y metodologías diferentes, la notificación de AAM como motivo de ingreso en nuestro estudio sí que se puede considerar como distintas.

### 6.1.1.3. Fármacos asociados a los AAM y factores de riesgo identificados

El 75.0 % de los AAM hallados se correspondieron con seis tipos diferentes de AAM. Estos fueron las descoagulaciones excesivas, las hiperglicemias e hipoglicemias, las alteraciones metabólicas-electrolíticas, la insuficiencia renal aguda, el estreñimiento y las intoxicaciones. Por su parte, cinco fueron las familias que ocasionaron el 73.68 % de los AAM, y que se corresponden en su mayoría con el 75 % de los AAM. Estas familias fueron los antitrombóticos, los corticoides, los diuréticos, los analgésicos y los antiinflamatorios. Estos AAM hallados y los fármacos que los provocan, son los que habitualmente se han visto involucrados en otros estudios (ver tabla 1, en la introducción).

Podría resultar llamativo, que los principales causantes de AAM fuesen fármacos que podrían no estar alineados con el objetivo terapéutico global de los pacientes del estudio. Es decir, la población incluida se caracteriza por su estado frágil de salud y con una expectativa de vida limitada, y en la cual se deberían de utilizar primordialmente fármacos con un objetivo sintomático. Así pues, el uso de analgésicos, antiinflamatorios o corticoides, que se usan con el objetivo de aliviar síntomas, puede resultar lógico que sean de los fármacos que más incidentes causan, además si se tiene en cuenta su potencial toxicidad. Sin embargo, los antitrombóticos (anticoagulantes y antiagregantes) que se utilizan como fármacos preventivos, tanto en prevención primaria como secundaria, pueden no estar alineado con los objetivos terapéuticos de estos pacientes [336].

También sería el caso, aunque con una menor incidencia, del uso de estatinas y la hipocolesterolemia que puede causar. Así, se trata de fármacos usados en prevención primaria y secundaria, lo que en el tipo de pacientes incluidos en este estudio, puede ser cuestionable.

En este mismo sentido, también se ha podido observar casos de toxicidad asociada al uso de quimioterapia (anemia y neutropenia), en pacientes con enfermedades oncológicas. De nuevo, esta es una intervención que ha demostrado ser potencialmente dañina y sin aportar grandes beneficios (supervivencia global o calidad de vida) a este tipo de pacientes en final de vida [337]. No obstante, el uso de fármacos con fines sintomáticos y la presencia de AAM asociados, podría haberse disminuido con una correcta actuación. Así, el uso de opiáceos y el estreñimiento que causan, ha originado numerosos casos de estreñimiento (o de obstrucción intestinal en el caso más grave), cuando existe la necesidad de asociar el uso de opiáceos con laxantes [158].



En el caso concreto de estudios similares que se han realizado en diferentes UGA, y en el caso de *Kanagaratnam L et al* [36], al incluir únicamente pacientes con demencia, el perfil de AAM hallado fue ciertamente diferente al de nuestro caso. Así, los AAM que afectaban al sistema nervioso y los efectos psiquiátricos, como el extrapiramidalismo o la desorientación y el delirium, fueron los mayoritarios (31.3 %) y, los fármacos de la familia del sistema nervioso (clasificación ATC-1 tipo N) los más implicados, como son los antidepresivos, neurolépticos y los ansiolíticos/hipnóticos. Por su parte *Tangiisuran B et al* [11], identificaron que los fármacos cardiovasculares eran responsables del 34 % de los AAM, los analgésicos del 18 % y los antidiabéticos orales del 10 %, siendo de esta forma unos hallazgos más similares a los de nuestro estudio. En el estudio de *Somers A et al* [40] los fármacos que se asociaron a los AAM fueron principalmente los del sistema nervioso central, los del sistema cardiovascular y los antiinflamatorios. Para el estudio de *Laroche ML et al* [42], los principales AAM hallados fueron los que afectaron al sistema cardiovascular (31.5 %), el sistema renal y/o alteraciones electrolíticas (24.3 %) y las afectaciones neuropsiquiátricas (13.7 %). En el estudio de *Franceschi M et al* [41], los fármacos con mayor afectación fueron los AINES (23.5 %), los anticoagulantes orales (20.6 %), el AAS (13.7 %) y la digoxina (12.7 %). Para el caso del estudio de *Alcalde Tirado P et al* [56], los AAM que se encontraron con mayor frecuencia fueron las anemias/hemorragias, la insuficiencia renal y la neutropenia.

Sin embargo, cuando se realiza el análisis para conocer si el uso concreto de algunos de estos fármacos puede ser por si solo, un factor de riesgo para la presencia de AAM, tanto los que generan ingresos hospitalarios, como en el caso de considerarlos todos, no se halló significación estadística. Esto fue así para todos los grupos de fármacos que a priori pudieron ser relacionados con los AAM hallados, como por ejemplo los anticoagulantes orales, antiagregantes (y sus combinaciones), los AINEs, IECAs/ARA-II, diuréticos y suplementos minerales, los opiáceos y los corticoides.

Esta situación difirió de lo hallado en algunos estudios previos, en los que el uso o no uso de ciertos grupos farmacológicos, sí se determinó como un factor de riesgo por si solo para la ocurrencia de AAM. Así y para estudios realizados en UGA, *Kanagaratnam L et al* [36] determinaron que el uso de IECAs/ARA-II incrementaba el riesgo de tener un AAM (OR 2.1 IC 95 % 1.2 – 3.7), siendo incluso mayor cuando se consideraba los AAM graves (OR 2.8 IC 95 % 1.4 – 5.9). Por su parte, *Tangiisuran B et al* [11] hallaron que el uso de antidiabéticos orales constituía un factor de riesgo independiente, que incrementaba el riesgo de tener un AAM (OR 2.19 IC 95 % 1.07 – 4.48). Bien es cierto, que este tipo de análisis no se realiza en muchos estudios, tanto

en los focalizados en ámbitos de UGA [40–42,56], como en aquellos no específicos y que son más generalistas, tanto nacionales [46,52,55], como internacionales [5,7,44,61,64,66,104–106,112,120], así como en revisiones sistemáticas focalizadas exclusivamente en el estudio de las familias de fármacos que ocasionan los ingresos hospitalarios por AAM [108]. Por lo que, a pesar de no haber hallado un factor de riesgo asociado al uso de un determinado grupo de fármacos, se ha realizado un análisis que no siempre se ha realizado en investigaciones previas.

Dentro de los factores de riesgo que hemos podido hallar y que se asocian a los AAM, están diversas características farmacológicas. Así, y de una forma cuantitativa, la polifarmacia excesiva, es decir, la presencia simultánea de 10 o más fármacos, ha resultado ser un factor de riesgo directo, tanto para la presencia de AAM totales como para la presencia de AAM graves que causan el ingreso hospitalario. La fuerza de esta relación en el modelo multivariante es tres (OR 3.02) para el caso de AAM totales y, de casi tres veces y media (OR 3.36) para el caso de AAM que originan ingreso hospitalario. Así pues, y a diferencia de lo hallado para ciertos grupos farmacológicos de riesgo, el número de principios activos sí es un factor decisivo para tener o no un AAM. Sin embargo, esta relación no se ha encontrado cuando consideramos como límite de polifarmacia los cinco fármacos, es decir, la polifarmacia moderada. Esto ha sido así tanto para los AAM totales como para los AAM más graves que causan el ingreso hospitalario.

Algunos estudios realizados en el ámbito de una UGA ya han puesto de manifiesto esta situación. Así, *Kanagaratnam L et al* [36] establecieron que tomar cinco o más fármacos suponía un riesgo adicional para sufrir un AAM (OR 5.6 IC 95 % 1.7 – 18.8), un límite o punto de corte para la polifarmacia no hallada por nuestro estudio. Esta investigación, sin embargo, no estudia el efecto de considerar como factor de riesgo la polifarmacia excesiva, de la misma forma, e igual que nuestros resultados, no halla asociación entre polifarmacia moderada y AAM graves (OR 3.6 IC 95 % 0.8 – 15.5). Por su parte, *Tangiisuran B et al* [11] concluyeron que el incremento de fármacos supone un riesgo de padecer un AAM (OR 1.14 IC 95 % 1.07 – 1.21), pero no hace referencia a un límite a partir del cual se pueda considerar como peligroso. También, el estudio de *Laroche ML et al* [42], estableció que en función de ciertos niveles de polifarmacia existe un riesgo para la presencia de un AAM. Así, y en comparación con aquellos pacientes que tienen tres o menos fármacos, los pacientes que usan de cuatro a seis fármacos se incrementaba el riesgo (OR 3.4 IC 95 % 2.1 – 5.5), una relación incluso mayor cuando se consideraron los pacientes que usaban de siete a nueve fármacos (OR 4.6 IC 95 % 2.8 – 7.4) y los que usaban 10 o más fármacos (OR 5.9 IC 95 % 3.6 – 9.9). Es decir, para un mismo límite establecido y una

población relativamente comparable, esta investigación halla casi el doble de asociación que nuestra investigación, si bien, nuestra comparación ha sido con un uso menor de cinco fármacos y ellos lo establecen en tres o menos. Además, en la investigación de *Laroche ML et al* [42] no se establece la relación entre los AAM en función de su gravedad, es decir, si son totales o si son los más graves que causan el ingreso hospitalario. Sin embargo, otras investigaciones realizadas en una UGA, no han realizado este tipo de análisis, como el caso de *Somers A et al* [40], de *Franceschi M et al* [41] o de *Alcalde Tirado P et al* [56]. Otros estudios realizados con pacientes similares a los de este estudio, como el caso de la publicación de *Gustafsson M et al* [35], que incluyó pacientes hospitalizados con demencia, muestra como el número de fármacos al ingreso es un factor de riesgo para la presencia de problemas relacionados con los medicamentos (OR 1.06 IC 95 % 1.004 – 1.119), pero sin embargo, no se establece un límite a partir del cual se puede considerar como de riesgo.

Fuera del ámbito de las UGA y para los estudios con una metodología similar, también se ha podido demostrar la asociación entre los AAM y la polifarmacia. Así, *Leendertse AJ et al* [64] hallaron como el hecho de tener cinco o más fármacos incrementaba el riesgo (OR 2.7 IC 95 % 1.6 – 4.4) de padecer un AAM que generase un ingreso hospitalario. Por su parte, *Onder G et al* [44], establecieron que por cada fármaco adicional se incrementa el riesgo de AAM totales (OR 1.24 IC 95 % 1.20 – 1.27) y los AAM graves (OR 1.18 IC 95 % 1.11 – 1.25), pero sin establecer un límite o punto de corte a partir del cual considerar como un riesgo para los pacientes. Para el estudio de *Zopf Y et al* [105], y mediante el uso de curvas ROC, se estableció el límite de 10 fármacos como factor de riesgo para el ingreso hospitalario por un AAM (OR 1.11 IC 95 % 1.07 – 1.15). En el caso de *Alexopoulou A et al* [106] sí que se halló asociación en caso de considerar la polifarmacia moderada, aunque fue con una escasa intensidad (OR 1.06 IC 95 % 1.01 – 1.10).

En el ámbito español, *Pedrés C et al* [46] determinaron que el uso de tres a cinco fármacos suponía un riesgo adicional (OR 5.07 IC 95 % 2.71 – 9.59) para la presencia de un AAM que originase un ingreso hospitalario, siendo superior si el uso era de seis a nueve (OR 5.90 IC 95 % 3.16 – 11.0) o de más de 10 fármaco (OR 8.94 IC 95 % 4.73 – 16.89). Así pues, y comparado con este último estudio, nuestra investigación halla una relación de menor importancia en cuanto a la contribución de la polifarmacia excesiva. Sin embargo, para los estudios de *Pirmohamed et al* [7] o de *Hofer-Dueckelmann et al* [61] (a nivel internacional), o de *Martín MT et al* [55], de *Otero-López MJ et al* [52] (a nivel nacional), la relación entre niveles de polifarmacia y la presencia de

AAM no se ha estudiado. Esta también es una deficiencia que se encuentra incluso en metanálisis, como el de *Beijer H et al* [5].

Así pues, y para una población en concreto, los pacientes con enfermedad crónica avanzada con pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos, se puede establecer un factor de riesgo para la presencia de AAM y de AAM que causa ingreso hospitalario, como es la presencia de polifarmacia excesiva y, estos valores se sitúan dentro de unos márgenes establecidos por otras publicaciones.

Otro de los factores que a priori puede precipitar la presencia de un AAM, es la presencia de PPI. En esta investigación se ha realizado la medida de la PPI mediante herramientas implícitas (criterios MAI) y herramientas explícitas (criterios STOPP).

Para el caso de los criterios MAI, el hecho de presentar PPI según esta herramienta, en comparación con los pacientes que no presentaron PPI, no se demostró como un factor de riesgo para la presencia de AAM totales ni para los AAM más graves que fueron el motivo de ingreso hospitalario. Si consideramos a los pacientes con mayor presencia de PPI, es decir, aquellos que tienen unos valores MAI elevados (más de 23 puntos) y en comparación con los pacientes que tienen un valor de PPI inferior a este límite, la situación fue ligeramente diferente, ya que sí que se pudo establecer como un factor de riesgo para la presencia de AAM totales. No obstante, esta condición de factor de riesgo no se pudo mantener cuando se consideraron los AAM motivo de ingreso hospitalario, ni tampoco para cualquier tipo de AAM independientemente de su gravedad, en el modelo de análisis multivariante. En cuanto a la aportación relativa de cada ítem del cuestionario MAI, dos de ellos, sí que se comportaron como factores de riesgo con su presencia, como fueron las cuestiones referidas a la efectividad del fármaco y a las interacciones fármaco-fármaco relevantes. En este sentido, y a pesar de que estos dos factores no fueron significativos para los AAM motivo de ingreso hospitalario, algunos de los ejemplos relacionados con estos ítems son las hemorragias/anemias por el uso AAS como tratamiento preventivo en pacientes con fibrilación auricular, una práctica que puede ser discutida [338], así como la presencia de la interacción acenocumarol con azitromicina, que originó una descoagulación excesiva.

Sin embargo y a diferencia de nuestro estudio, algunas publicaciones sí que han relacionado la presencia de PPI según criterios MAI con AAM. Estos fueron los casos de *Hellström LM et al* [339], de *Gillespie UM et al* [136], de *Somers A et al* [137], de *Hellström LM et al* [339] o de *Lund BC et al* [140]. Por otra parte, la valoración de la PPI mediante los criterios MAI, no ha sido

estudiada como un factor de riesgo potencial de AAM en los pacientes de UGA tanto nacionales como internacionales [11,36,40–42,56], por lo que este estudio aporta unos resultados no reportados con anterioridad.

Por lo que refiere a la presencia de PPI según criterios explícitos mediante la herramienta STOPP en su segunda versión, los resultados fueron dispares en función de la cantidad de criterios considerados. Así, para su presencia, es decir, tener o no tener cualquier tipo de criterio STOPP, no se pudo hallar asociación ni con los AAM totales ni con los AAM motivo de ingreso hospitalario. En cambio, cuando consideramos la presencia de dos o más criterios o, de tres o más criterios, si se halló una significación directa. Sin embargo, cuando se consideraron las otras variables significativas, es decir, en el modelo multivariante, no existió ningún tipo de significación para ninguna categoría de pacientes que presentase criterios STOPP. La situación fue igual, es decir, sin significancia, cuando únicamente se consideraron los AAM motivo de ingreso hospitalario.

Esta situación difiere de algunas publicaciones en donde sí se muestra esta relación. *Brown et al* [201] mostraron como la presencia de criterios STOPP incrementaba el riesgo de sufrir un AAM (HR 2.43 IC 95 % 2.24 – 2.63). Sin embargo, este estudio se realizó de forma retrospectiva y con la primera versión de los criterios STOPP. Los resultados de *Van der Stelt et al* [202] fueron similares, ya que la presencia de criterios STOPP incrementó el riesgo de AAM que motivase ingreso hospitalario ( OR 2.30 IC 95 % 1.30 – 4.07). *Hedna et al* [10] hallaron una relación muy similar (OR 2.47 IC 95 % 1.65 – 3.69) entre la presencia de criterios STOPP y la ocurrencia de AAM. Por su parte, *Wallace E et al* [203] y *Hamilton et al. K*, determinaron relaciones de menor magnitud con la presencia de criterios STOPP, como un factor de riesgo de AAM (OR 1.29 IC 95 % 1.03 – 1.60; OR 1.84 IC 95 % 1.50 – 2.26; respectivamente). No obstante, estos estudios difieren en cuanto a la población incluida con respecto a nuestro estudio y, además, utilizan la primera versión de los criterios STOPP, mientras que en nuestra investigación se utilizan los criterios en su segunda versión, los cuales difieren sustancialmente tanto de forma cuantitativa como cualitativa. Además, y con respecto los estudios de AAM realizados en el ámbito de las UGA, es una variable que no ha sido estudiada formalmente [11,36,40–42,56], por lo que esta investigación añade una evidencia hasta el momento no disponible.

En cuanto a la aportación de tener fármacos anticolinérgicos y sus efectos en los AAM, hemos podido observar como su presencia no implica ser un factor de riesgo para la aparición de AAM totales o AAM motivo de ingreso hospitalario, tanto con la medida de la escala DBI como con la

escala ADS. En lo que concierne la relación entre los pacientes con elevada carga anticolinérgica y la aparición de AAM, para la escala DBI no se pudo hallar ninguna relación, mientras que sí la hubo para el caso de la escala ADS, aunque únicamente para el caso de AAM totales (OR 2.32 IC 95 % 1.13 – 4.78) y no para los AAM que motivasen ingreso hospitalario (OR 2.38 IC 95 % 0.69 – 8.14). No obstante, y pese a la significación estadística de esta relación, hay que ser cauteloso con la asociación causa-efecto. De hecho, entre los AAM hallados no se encontraron los clásicos efectos secundarios de los anticolinérgicos, en la asociación directa entre fármaco anticolinérgico y AAM. Así, y para los únicos casos sospechosos, como podría ser el estreñimiento, estos casos se debieron al uso de opiáceos. Para el resto de efectos adversos periféricos de los anticolinérgicos, como la xerostomía, retención urinaria o alteración visual no se hallaron casos con la suficiente causalidad para ser considerados como AAM.

Para el caso de los eventos de origen central, como podrían ser los casos de síndrome confusional agudo o caídas/fracturas, se realizó un análisis por separado. Así, para el caso de las caídas y/o fracturas, no se pudo hallar relación con la medicación anticolinérgica, para ninguna de las dos escalas consideradas (DBI y ADS). Sin embargo, para el caso de la presencia de SCA al ingreso hospitalario sí se pudo hallar una relación con la carga anticolinérgica. De esta forma, la presencia de medicación anticolinérgica fue un factor de riesgo en un modelo multivariante para el caso de la escala DBI (OR 2.34), incluso en presencia de deterioro cognitivo de base. En el caso de presentar una elevada carga anticolinérgica, únicamente la escala DBI ( $\geq 2$  puntos) volvió a ser significativa en el modelo multivariante ajustado por la presencia de deterioro cognitivo, como un factor de riesgo relacionado con la presencia de SCA (OR 2.54).

Estos resultados son diferentes a algunos hallados por otras investigaciones. Así, por ejemplo, *Chatterjee S et al* [227] concluyeron que los pacientes con consumo de fármacos anticolinérgicos tenían un riesgo adicional de tener fracturas (OR 1.14 IC 95 % 1.11 – 1.17), mientras que *Marcum Z et al* [228] hallaron una relación de riesgo para los pacientes con consumo de estos fármacos y la presencia de caídas recurrentes (dos o más). No obstante, estos estudios han sido realizados a través del estudio de base de datos poblacionales, y con poca relación metodológica con la de nuestro estudio. Otras investigaciones realizadas en el ámbito hospitalario y con pacientes geriátricos, como el caso de *Dauphinot V et al* [230], hallaron como los pacientes con incremento de la carga anticolinérgica aumentaba el riesgo de caídas (OR 2.9 IC 95 % 1.14 – 7.12). No obstante, y como se ha referido en la introducción, existe controversia al respecto, con estudios que no han conseguido demostrar esta asociación [236–238], como es nuestro caso.

En el caso de la presencia de SCA, el ingreso hospitalario en pacientes geriátricos (más de 75 años) asociado al uso de fármacos anticolinérgicos, ya había sido descrito previamente por *Naja M et al* [244]. En este estudio se utilizó la escala ADS, herramienta con la cual no hemos podido demostrar asociación. En el estudio de *Kalisch Ellett LM et al* [243] y también con el uso de la escala ADS, se encontró que el uso de dos o más anticolinérgicos incrementaba el riesgo de hospitalización por *delirium* (OR 2.58 IC 95 % 1.91 – 3.48). Sin embargo, y a pesar de la diferencia de resultados, una característica que podemos destacar, es que la relación entre fármacos anticolinérgicos y AAM, no ha sido estudiada formalmente en los estudios focalizados en el ámbito de la UGA y que anteriormente se han mencionado [11,36,40,42,56], por lo que esta investigación añade una evidencia hasta el momento no disponible.

El último de los factores de riesgo de origen farmacológico contemplado, ha sido el de la complejidad terapéutica medida según la escala MRCI. En el caso de los pacientes que tuvieron AAM como los que tuvieron AAM motivo de ingreso hospitalario, presentaron una mayor complejidad terapéutica. De hecho, para aquellos pacientes con un MRCI elevado (superior a 38 puntos) se estableció como un factor de riesgo de AAM totales (OR 2.90 IC 95 % 1.44 – 5.83) y también para los AAM motivo de ingreso hospitalario (OR 3.66 IC 95 % 1.12 – 11.92). La valoración de esta característica como factor de riesgo asociado a los AAM es novedosa, ya que ninguno de los estudios ambientados en la UGA lo realiza [11,36,40,42,56], así como otros estudios diferentes [7,44,61,64,105,106], por lo que de nuevo, esta investigación añade una evidencia hasta el momento no disponible. Y aunque sí que existen diferentes estudios en que se mide la variable MRCI como factor de riesgo de diferentes efectos, como problemas de conciliación de la medicación [340], el tiempo hasta hospitalización, número y días de ingreso hospitalario [274], o la destinación al alta hospitalaria [277], o incluso la mortalidad [273], pocos se han focalizado en el estudio de su relación con los AAM. *Schoonover H et al* [278] determinaron que la presencia de valores de MRCI superior a 21 puntos incrementaba el riesgo de sufrir un AAM (OR 4.03 IC 95 % 1.84 – 8.82). Estos valores son superiores a los hallados en nuestra investigación, pero se basan en un límite de diferenciación diferente (21 vs 38). En nuestro estudio, y al no existir como en el caso de la polifarmacia, grupos poblacionales establecidos, se decidió por utilizar una estrategia habitual en estas ocasiones, como es dividir la población en función de los cuartiles resultantes para la variable en cuestión. Por su parte *Willson MN et al* [279] también pudieron observar como los pacientes con complejidad elevada



según MRCI presentaban mayores reingresos por AAM (OR 2.57 IC 95 % 1.40 – 4.70), aunque de nuevo la población de estudio distó bastante de la nuestra (edad media 50 años).

#### 6.1.1.4. Análisis de supervivencia

Una característica que aporta este estudio, y que otros estudios previos focalizados en el ámbito de las UGA [11,36,40–42,56] o fuera de ellas [7,44,61,64,105,106] no realizan, es el análisis de supervivencia de la muestra, tanto de forma global, como en relación a la variable principal del estudio, que es la presencia de AAM.

En este sentido, el 60.9 % de los pacientes incluidos en el estudio, fueron *exitus* al año de considerar su inclusión. Este dato puede reflejar de forma fiel, hasta qué punto la población incluida puede considerarse como pacientes con enfermedad crónica avanzada con pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos. En especial, hay que considerar los pacientes que son catalogados NECPAL positivo por la presencia de enfermedad oncológica, ya que respecto a los otros grupos de pacientes tuvieron una mayor mortalidad al año.

Sin embargo, la presencia de AAM, tanto de forma global, como de aquellos más graves que fueron el motivo del ingreso hospitalario, no pudo determinarse como un factor decisivo en la supervivencia a corto o medio plazo (90 días) de los pacientes. Tampoco se hallaron diferencias entre los grupos de pacientes que pudieran tener más riesgo, como son los pacientes con polifarmacia excesiva.

Este hecho podría explicarse por varios motivos. Entre ellos y el principal, es que la propia patología dominante que cataloga a los pacientes como NECPAL positivo, es el principal factor decisivo en la mortalidad de estos pacientes. Así pues, el hecho de padecer un AAM no implica más complicaciones que las propias generadas por el ingreso (en el caso de considerar un AAM motivo de ingreso hospitalario) y además, no existen diferencias de mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes que han padecido o no un AAM. Por otra parte, las consecuencias que pudiesen ser atribuidas a un AAM más allá del propio ingreso, como una recuperación tórpida después del alta hospitalaria (a causa del propio AAM) y con ello una mortalidad más temprana que el resto de pacientes que no sufren AAM, no se ve refrendado por los resultados obtenidos. Así pues, el hecho de padecer un AAM en este tipo de pacientes, no condiciona diferencias de supervivencia.



## 6.1.2. Objetivos secundarios

### 6.1.2.1. Polifarmacia

Los 235 pacientes incluidos en el estudio han presentado un nivel medio de polifarmacia de 9.46 fármacos por pacientes, un valor que podría considerarse elevado. Además, el 46.80 % de la población presentó polifarmacia excesiva, es decir, 10 o más fármacos. Adicionalmente, el 45.10 % de la muestra presentó polifarmacia moderada, es decir, de cinco a nueve fármacos. Por lo que únicamente el 8.10 % de los pacientes tenía oligofarmacia (menos de cinco fármacos).

Esta situación puede resultar a priori, y sin tener en cuenta la situación del paciente incluido en el estudio, como relativamente habitual para la edad de la población, si lo comparamos con algunos estudios poblacionales existentes y con la evolución de incremento de polifarmacia experimentada en los últimos 20 años. Por ejemplo, para los datos del año 2010 de Escocia [8], aproximadamente el 24 % de la población de 85 años o más presentaba polifarmacia excesiva, y el 44 % polifarmacia moderada, es decir, que únicamente el 32 % de la población presentaría oligofarmacia. Aunque este porcentaje sería prácticamente cuatro veces más que el de nuestro estudio, hay que considerar que estos datos poblacionales están referidos a toda la población general, y no en un grupo exclusivo de pacientes en situación crónica avanzada como es la muestra de esta investigación, por lo que en parte se podrían justificar estas diferencias.

Otra investigación realizada en Escocia [79] estima el nivel de polifarmacia ajustado por la cantidad de condiciones crónicas presentes. Así, y para aquellos pacientes con seis o más condiciones crónicas, los pacientes con polifarmacia excesiva representaron aproximadamente el 42 % de la población y los pacientes con polifarmacia moderada el 47 %. Estos datos se asemejan bastante a nuestra población de estudio, pese a que en la investigación poblacional no se hace referencia a la gravedad de las condiciones crónicas, y teniendo en cuenta la carga de multimorbilidad que padecen nuestros pacientes, podría considerarse como un reflejo aceptable.

En el caso de la población de Bélgica [341], los pacientes con polifarmacia excesiva (aunque en este caso se consideró la presencia de nueve o más fármacos) para el grupo de edad de más de 80 años fue del 42 %, y para el caso de polifarmacia moderada (de cinco a ocho fármacos) del 38.0 %, por lo que de nuevo, y de forma similar al segundo caso escocés, nuestra muestra se asemejaría a estos datos.

En el caso concreto de pacientes de residencias, una revisión sistemática con 215.000 pacientes estimó que los pacientes con cinco o más fármacos fue del 91 %, mientras que, en nuestra población, de la cual el 34.90 % provenía de residencias, fue muy similar (del 91.8 %).

En la comparación más concreta con otros estudios de AAM realizados en el ámbito de las UGA y para cuando los datos globales fueron descritos, los resultados fueron dispares. *Tangiisuran B et al* [11] y *Somers A et al* [40] refieren medianas de uso de fármacos más bajas que las de nuestra población, de cinco (IQR 3 – 7) en el primer caso y de seis en el segundo caso. Por su parte, *Franceschi M et al* [41] informaron que aproximadamente el 30 % de los pacientes usaba siete o más fármacos. *Kanagaratnam L et al* [36] mostraron resultados más parecidos a los de nuestra investigación con una media de ocho fármacos por paciente (DE 3).

Así pues, y a pesar de que nuestra población de estudio incluyó únicamente pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de final de vida, presentó una polifarmacia media elevada pero que se sitúa en niveles parecidos a los mostrados por algunos estudios con una población que podría asemejarse en algunas características. No obstante, este hecho no justifica que este nivel de polifarmacia sea aceptable, más teniendo en cuenta que la polifarmacia es uno de los factores de riesgo para la presencia de AAM totales y AAM que ocasionan ingresos hospitalarios.

De hecho, y para este tipo de población se ha establecido como objetivo farmacológico alcanzar la situación de oligofarmacia [77]. Así, tal y como expresa *O'Mahony D et al* para los pacientes catalogados como de final de vida, entendiéndolo aquel que acumula problemas de salud que un corto plazo de tiempo (meses) conlleva a una situación irreversible de camino hacia la muerte (una definición que encajaría con la población de nuestro estudio), hay que conseguir ciertos objetivos farmacológicos. Entre estos se sitúan:

- i) No usar fármacos que alarguen la vida
- ii) No utilizar fármacos en prevención primaria
- iii) Favorecer el uso de fármacos para el control sintomático
- iv) Una revaloración estricta de los fármacos en prevención secundaria
- v) Favorecer la simplicidad terapéutica (tomas únicas)
- vi) Evitar prescribir más de cinco fármacos ya que supone un riesgo de sufrir AAM.

Así pues, y tomando como ejemplo estas recomendaciones, se puede considerar que en general, la adecuación de la polifarmacia en la población de estudio de pacientes en final de vida es mejorable. Aunque algunos criterios no se han estudiado específicamente, como distinguir el uso terapéutico en prevención primaria o secundaria de los fármacos, este hecho se puede intuir en algunos principios activos, como los antiagregantes o los anticoagulantes. No obstante, una de las premisas que no hemos podido ver reflejado es el hecho de poner el límite en los cinco fármacos, ya que, en nuestra muestra los pacientes con polifarmacia moderada no tuvieron más episodios de AAM, mientras que los de polifarmacia excesiva sí.

Por otra parte, la distribución de la polifarmacia no fue equitativa entre los diferentes pacientes en función de su categoría NECPAL. Así, los pacientes con enfermedad orgánica avanzada fueron los que tuvieron mayor carga de medicación. Esta situación puede ser comprensible en parte, porque estos pacientes, como serían los casos de insuficiencias cardíacas avanzadas o EPOC avanzados, presentan un amplía batería de medicamentos si se cumplen de forma estricta las guías clínicas y sus recomendaciones. En cambio, los pacientes con demencia avanzada, en donde el arsenal farmacológico puede ser más limitado, presentaron mayor presencia de oligofarmacia. Además, otras características se asociaron al hecho de presentar polifarmacia excesiva, como fueron la presencia de síndromes geriátricos como el insomnio o el síndrome ansioso-depresivo. En cambio, la presencia de una edad muy avanzada, se mostró como un factor protector ya que disminuyó la presencia de polifarmacia excesiva. Además, y a parte de los resultados en salud como los episodios de AAM, los pacientes con polifarmacia excesiva, presentaron de forma significativa mayor estancia hospitalaria, un motivo añadido a intentar conseguir que estos pacientes no presenten tan elevada carga medicamentosa.

En cuanto al análisis de supervivencia de la población en función de la polifarmacia, los resultados a 365 días no arrojan diferencias. Aunque existió una cierta tendencia a una mayor mortalidad en los pacientes con polifarmacia moderada, esta no resultó significativa en el modelo multivariable. Por otro lado, hay que considerar que, pese a no ser significativo, los pacientes con oligofarmacia muestran una mayor tendencia a la supervivencia, lo que justificaría en parte conseguir este objetivo terapéutico, más si se tiene en cuenta su no relación con los AAM.

Esta situación podría justificarse desde el punto de vista que este estudio no ha sido diseñado específicamente para detectar estas diferencias dado que se tratan de objetivos secundarios, y por lo tanto, el tamaño muestral puede ser insuficiente para hallar diferencias. Además, hay que

considerar que la supervivencia de la población no depende principalmente de una cuestión farmacológica, sino que es la enfermedad principal la que puede ser capital en la evolución clínica del paciente. Además no se han considerado las posibles variaciones en el tiempo respecto a esta variable, es de decir, se ha realizado un análisis de supervivencia en base a un momento concreto (el del ingreso hospitalario y en función de la medicación previa a su ingreso), pero las variables basales pueden haberse modificado con el tiempo, dada la evolución dinámica de este tipo de población, consideraciones que no se han contemplado al realizar este análisis de supervivencia.

### 6.1.2.2. Prescripción potencialmente inapropiada

Para los 235 pacientes incluidos en el estudio, existió una elevada presencia de PPI. Así, y según los criterios MAI, el 97.4 % de los pacientes presentó alguna condición no correcta y, según los criterios STOPP fue del 88.5 %.

Algunos estudios han refrendado valores de PPI muy elevada, de forma similar a la presentada por la población de nuestro estudio. En el caso de los criterios MAI, *Lund BC et al* [140] notificaron la presencia de criterios MAI en el 98.7 %, de la muestra, 532 pacientes con una edad media de 74.6 años (DE 5.4), aunque con unos valores de media inferiores a los de nuestro estudio (10.6 puntos vs 25.97 puntos). Para el caso de *Denneboom W et al* [135] el valor también fue muy elevado, del 98 %. En el estudio de *Bregnhøj L et al* [132] la presencia de PPI según criterios MAI fue del 94.3%, para *Steinman et al* [133] del 82 % y para *Fajreldines A et al* [131] fue del 80 %. Así pues, aunque la presencia de PPI según criterios MAI sea muy elevada, prácticamente de la totalidad de los pacientes, no son datos que resulten extraños, ya que otras publicaciones ya han mostrado valores similares.

Además hay que tener en cuenta el contexto de este trabajo, donde los pacientes tienen una condición de enfermedad crónica avanzada y con situación de final de vida. Así pues, la indicación de la medicación o la duración de la misma puede ser más que injustificada, a raíz de recomendaciones previas [77], y que estas son dos condiciones recogidas dentro de los 10 apartados que contemplan los criterios MAI. A la hora de determinar el peso de los diferentes ítems del cuestionario MAI, se puede observar, y en consonancia con las afirmaciones anteriores, que la indicación para la medicación con un 73.2 % de los pacientes, como la duración aceptable del tratamiento con un 90.6 % de los pacientes fueron los más significativos. Sin embargo, otras cuestiones como la dosis utilizada (un 21.7 %) tuvieron muy poca importancia, remarcando si cabe aún más, la importancia propiamente dicha de la prescripción del fármaco y su duración o validez, no tanto el cómo se usa, una vez está prescrito.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que, aunque algunos de estos criterios sean significativos, su utilidad clínica siempre hay que determinarla. Así pues, *Denneboom W et al* [135] determinó que únicamente el 30 % de los casos de los pacientes con criterios MAI positivos eran de relevancia clínica. Otra situación que puede encontrarse es que, la determinación de PPI no pueda implicar necesariamente una mejora de la prescripción, por ejemplo, en el manejo de las interacciones fármaco-fármaco. Así, y para el ejemplo de nuestra población, en donde más del 90 % de los pacientes tienen cinco o más fármacos, la probabilidad de interacciones

medicamentosas es elevada y se incrementa de forma proporcional con la presencia de más fármacos [342], por lo que la probabilidad de encontrar este ítem MAI como positivo (medicación incorrecta) es muy elevada. Otro caso concreto para analizar, es que prácticamente el 80 % de los pacientes presentan algún fármaco que tiene una opción más eficiente. Este concepto hace referencia al uso de moléculas novedosas, pero de familias farmacológicas habituales, los conocidos como *me-too*, y también aplica a fármacos con elevado conocimiento de los mismos, pero de los cuales continúa existiendo una alternativa terapéutica mejor [343].

Otras de las características a remarcar, de las relacionadas con los criterios MAI, es que los pacientes con mayor importancia de PPI fueron más jóvenes. Así pues, los pacientes de más edad, pueden tener una cierta protección en cuanto a la presencia de PPI. Así mismo, y como podría ser esperable, los pacientes con polifarmacia excesiva tuvieron una mayor presencia de PPI según criterios MAI, siendo un factor de riesgo adicional para su presencia (OR 6.26).

Por su parte, no existieron diferencias de resultados clínicos, medidos como días de estancia hospitalaria, destinación al alta hospitalaria o mortalidad intrahospitalaria, en función de los criterios MAI. Igualmente, no existieron diferencias en el análisis de mortalidad según los diferentes grupos de PPI según criterios MAI.

Para el caso de la medicación inapropiada según los criterios STOPP, el porcentaje de pacientes con medicación inapropiada también fue elevado, aunque inferior al notificado según los criterios MAI. En este caso, y a diferencia de los criterios MAI, los porcentajes de PPI hallados en otras investigaciones son notoriamente inferiores. Para algunas poblaciones que podrían ser asimilables, como el caso del estudio de *Frankenthal D et al* [344], que se realizó en una UGA, se determinó un 39.3 % de pacientes con PPI, y en otro estudio [345] en que el motivo de selección fueron pacientes de elevada vulnerabilidad (según escala *Vulnerable Elders Survey*) la prevalencia de PPI fue del 42 %. En el caso de residencias de ancianos, en pacientes catalogados como paliativos (esperanza de vida estimada inferior a un año) se determinó un 39 % de PPI [187].

Entre los motivos que pueden justificar el hecho de que los pacientes de este estudio presenten una PPI tan elevada según los criterios STOPP en referencia a otras publicaciones, consta el hecho diferencial y novedoso, de que se ha utilizado la versión 2 de dichos criterios. En esta versión de los criterios STOPP se incluye el nuevo apartado “criterios de indicación del fármaco” (concretamente aquellos utilizados sin una indicación basada en la evidencia) y que supusieron el principal criterio hallado. Esto se debe principalmente a la falta de evidencia conocida al

respecto del uso de fármacos crónicos [123], en especial en pacientes con una enfermedad crónica avanzada, donde las indicaciones iniciales de los fármacos dejan de tener utilidad, para convertirse en PPI, de forma similar a como ocurre con el caso de los criterios MAI. Algunos estudios sobre medicación inapropiada en pacientes paliativos [346,347] ponen de manifiesto esta situación, en especial en fármacos antihipertensivos, antidiabéticos o reguladores del metabolismo lipídico. Otro caso a destacar sobre el uso de fármacos sin indicación es el elevado uso detectado de fármacos ‘gastroprotectores’ (el 35 % de los fármacos sin indicación), los cuales no están exentos de riesgos [348,349].

De entre la PPI hallada según los criterios STOPP, también destacan los fármacos que afectan al sistema nervioso y aquellos que afectan a personas con riesgo de caídas. Esta situación, que ya ha sido previamente observada en distintos estudios [174,196–200], pone de manifiesto como entre los factores de riesgo para tener PPI, están la presencia de síndromes geriátricos como el insomnio o el síndrome ansioso-depresivo, dado que condicionan la prescripción de fármacos que afectan al sistema nervioso y/o suponen un riesgo en pacientes con riesgo de caídas (por ejemplo: benzodiazepinas). Estas condiciones suponen un riesgo adicional de tener PPI entre 3.84 y 4.88 veces, situación que ya había sido pronosticada como factor de riesgo por otras investigaciones [174,196–199]. Además, condiciones como el dolor, también se halla como un factor de riesgo en nuestra población. Sin embargo, es de destacar la baja incidencia del criterio STOPP “uso de neurolépticos en pacientes con trastorno de comportamiento asociado a la demencia excepto si son graves y no responden a tratamientos no farmacológicos”. Esto es debido a la naturaleza del propio estudio, ya que, a pesar de que el 70.6 % de la muestra presenta algún grado de deterioro cognitivo, una parte importante presentan *delirium* al ingreso, situación que justificaría su uso, y porque la valoración de la indicación de un tratamiento de estas características en el momento de un ingreso hospitalario por un proceso intercurrente, puede no ser preceptivo ni valorable.

Por otra parte, uno de los factores de riesgo que predicen la presencia de PPI es la existencia de polifarmacia, en especial cuando se considera de una forma excesiva ( $\geq 10$  fármacos). Así, la presencia de polifarmacia excesiva supone un riesgo adicional (OR 2.80) para la presencia de uno o más criterios STOPP, situación que se repite cuando se considera tener dos o más criterios STOPP (OR 2.45) y todavía más, si se consideran tres o más criterios STOPP (OR 4.21). Por otra parte, si se considera la presencia de cinco o más fármacos como el punto de corte para clasificar a un paciente como polimedicado [74], no se ha podido demostrar como factor

predicador de PPI, a diferencia de otros estudios donde sí se ha podido demostrar esta asociación [194].

En cuanto a las consecuencias clínicas asociadas al uso de PPI según criterios STOPP, no hemos podido demostrar diferencias en los días de estancia hospitalaria o la mortalidad intrahospitalaria asociada a la PPI. Únicamente existieron diferencias en cuanto a la destinación al alta hospitalaria para aquellos pacientes con elevado número de criterios STOPP. Si bien puede resultar paradójico, ya que se podría asumir que a mayor presencia de PPI, mayor complejidad del paciente y que, por tanto, este requiriese de un recurso sanitario adicional (como un ingreso temporal adicional en la atención intermedia), esta premisa no se cumple. Entre las hipótesis que pueden justificar este hecho, cabe contemplar la multifactorialidad de la cual depende la destinación al alta de un ingreso hospitalario (factores clínicos como la gravedad y el pronóstico, los factores sociales, etc), y que no se debe únicamente al hecho de presentar una mayor prevalencia de PPI.

Por último, en cuanto al análisis de supervivencia en función de las características de PPI según criterios STOPP, no existieron diferencias entre tener o no tener PPI. Esta situación fue igual en caso de considerar aquellos grupos con mayor presencia de PPI. Así pues, una presunción inicial, que sería considerar a los pacientes con PPI como pacientes de mayor riesgo de mortalidad, no se cumpliría.

Algunas son las justificaciones que podrían explicar este hecho. Por un lado, y como se ha referido en el caso de la supervivencia según los episodios de AAM o de la polifarmacia, la evolución natural de estos pacientes, no únicamente depende de la cuestión farmacológica, sino que es la enfermedad principal la que determina la evolución clínica del paciente. Así pues, considerar las diferentes características farmacológicas, como factores exclusivos en la supervivencia del paciente debe ser considerado un error, dado que no han existido diferencias. Además, al tratarse de objetivos secundarios, el tamaño muestral del estudio no se ha realizado con el objetivo de poder demostrar estas posibles diferencias, por lo que en caso de que realmente existiesen diferencias entre los diferentes grupos, este estudio no estaba preparado para demostrar tal efecto.



### 6.1.2.3. Carga anticolinérgica

Para los 235 pacientes incluidos en el estudio, existió presencia de medicación anticolinérgica en el 82.1 % de los pacientes según la escala DBI y el 93.6 % según la escala ADS. Son valores de una elevada magnitud, si lo comparamos con datos poblacionales que sitúan su prevalencia en torno al 10 % - 45 % [217–219,221]. Sí que existen poblaciones de mayor riesgo que han demostrado un uso elevado de fármacos anticolinérgicos, como los pacientes con demencia [222], en que hasta el 77 % utilizaba estos fármacos, una situación que sería más acorde con los resultados que hemos obtenido.

Entre las circunstancias que pueden explicar esta elevada presencia, destaca el hecho de las herramientas de medida. Como se ha expuesto con anterioridad, existe una amplia variedad de herramientas para determinar los fármacos anticolinérgicos [207,209–216], muchas de las cuales, y a pesar de que no siempre son coincidentes [208], consideran fármacos de uso habitual como anticolinérgicos, como podrían ser las benzodiazepinas (nuestra población tiene una elevada prevalencia de insomnio), diuréticos como la furosemida o anticoagulantes dicumarínicos (anexo 3). Sin embargo, si únicamente tenemos en cuenta los pacientes con una elevada carga anticolinérgica, ya sea mediante la escala DBI (sería un 18.3 %) o mediante la escala ADS (sería un 53.2 %), los valores en el uso de anticolinérgicos serían más similares a los reportados por los estudios epidemiológicos previos.

Entre los factores de riesgo para la presencia de medicación anticolinérgica se hallaron el insomnio, el síndrome ansioso-depresivo o la polifarmacia excesiva. Esta relación se ha demostrado parcialmente parecida a la ocurrida en el caso de considerar los factores de riesgo para la existencia de PPI.

En cuanto a las consecuencias asociadas al uso de medicación anticolinérgica, y sin tener en cuenta los AAM que se han comentado previamente, de nuevo, y de forma parecida a como ha ocurrido con la presencia PPI, la presencia de medicación anticolinérgica o incluso en los niveles más elevados, no se ha asociado a consecuencias respecto a los días de estancia o mortalidad intrahospitalaria. Únicamente en los pacientes con elevada carga anticolinérgica según escala ADS tuvieron un destino al alta hospitalaria mayor hacia el domicilio habitual del paciente. De forma similar a como sucede respecto a este resultado en los criterios STOPP, puede parecer paradójico que los pacientes con mayor carga anticolinérgica no sean destinados al alta hospitalaria a un centro de atención intermedia, por ejemplo a una unidad de psicogeriatría, haciendo la premisa de que estos pacientes (con mayor carga anticolinérgica) tienen una mayor

necesidad de cuidados psicogerítricos. Sin embargo, esta premisa se ha demostrado errónea. Así, hay que contemplar la multifactorialidad de la que depende la destinación al alta hospitalaria (tanto los factores clínicos como los sociales) y no únicamente el hecho de presentar una mayor carga anticolinérgica. Sin embargo, no ha sido objetivo de este estudio determinar si la medicación anticolinérgica es un factor de riesgo independiente para definir el destino al alta de los pacientes con enfermedad crónica avanzada, por lo que estas hipótesis se deberían de contrastar en una investigación realizada con tal objetivo.

Por último, y en cuanto al análisis de supervivencia en función de las características anticolinérgicas, no existieron diferencias entre tener o no tener esta medicación, tanto si considera la escala ADS como la escala DBI. Esta situación fue igual en caso de considerar aquellos grupos con mayor presencia de carga anticolinérgica. Sin embargo, y a pesar de no ser estadísticamente significativo, el grupo de pacientes con DBI  $\geq 2$  puntos, tuvieron una menor tendencia a la mortalidad, hecho que puede resultar paradójico. Al igual que en las variables farmacológicas consideradas con anterioridad (polifarmacia y PPI), estos resultados pueden justificarse desde el punto de vista del diseño del estudio (no se ha diseñado específicamente para detectar estos resultados) así como por la evolución clínica de los pacientes, que es la que determina sus resultados, no únicamente las características farmacológicas de su medicación.

#### 6.1.2.4. Complejidad terapéutica

La última de las características farmacológicas valorada en los 235 pacientes del estudio ha sido la complejidad terapéutica según la escala MRCI. La muestra presentó una media de 38 puntos, y estuvo en consonancia (existió una fuerte asociación) con la polifarmacia de los pacientes. Este hecho ya ha sido previamente descrito en otros trabajos [277]. Entre las características a mencionar, destaca como de una forma significativa, los pacientes sin deterioro cognitivo o con menor edad presentaban mayor complejidad terapéutica. Esta situación ya había sido previamente notificada como un factor de riesgo según *Wimmer B et al* [275], para aquellos pacientes con una elevada complejidad, establecida como > 20 puntos (es decir, inferior a la media de nuestra población). En nuestra población también hubo mayor complejidad terapéutica cuando no existía disminución en la funcionalidad, de nuevo una situación reflejada por *Herson M et al* [276]. Entre nuestros resultados y no notificados previamente, podemos ver como aquellos pacientes procedentes del domicilio habitual, en comparación con los pacientes de residencias, los pacientes con enfermedad crónica avanzada por enfermedad orgánica o aquellos con hospitalizaciones previas presentaban de forma significativa una mayor complejidad terapéutica. De la misma forma que con la polifarmacia o la medicación inapropiada, los pacientes con algunos síndromes geriátricos como el síndrome ansioso-depresivo o dolor presentaron mayor complejidad terapéutica.

Sin embargo y a diferencia de otros estudios, no se halló asociación con resultados clínicos, como por ejemplo el destino al alta hospitalaria. *Caecilia B et al* [277] hallaron para los pacientes con una elevada complejidad terapéutica (estableciendo el límite en los pacientes con 35 puntos o más), una mayor necesidad de recursos post-hospitalarios, es decir, menor retorno a domicilio habitual. Esta situación no se pudo observar entre nuestra población para ninguno de los dos cuartiles de pacientes con una puntuación superior a la media, de 38 puntos, que fue muy similar al límite expresado por *Caecilia B et al* [277].

Por último, y al igual que en las características farmacológicas previas, la presencia de una elevada complejidad terapéutica no se asoció a unos mayores resultados de mortalidad en el análisis de supervivencia. Estos resultados son diferentes de los presentados por *Wimmer BC et al* [273], en donde una cohorte de 3.378 pacientes seguidos durante tres años, aquellos que presentaron una elevada complejidad terapéutica (MRCI > 22 puntos), tenían sexo masculino o más de 80 años, tenían un riesgo adicional de mortalidad. Como ha sucedido en el análisis de supervivencia de las otras variables farmacológicas, en las que no se ha podido hallar relación

entre polifarmacia, PPI o carga anticolinérgica con la supervivencia de la muestra, en el caso de la complejidad terapéutica, tampoco ha existido esta relación. De nuevo, las justificaciones expuestas previamente (estudio no diseñado con tal propósito, evolución clínica de los pacientes) pueden ser una razón que expliquen el porqué de estos resultados.

## 6.2. Fortalezas y limitaciones

Los resultados de esta investigación arrojan a la luz algunas características que la hace particularmente especial. La primera de ellas es el criterio de inclusión, es decir, pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida, los cuales no habían sido la diana de estudio en las anteriores investigaciones sobre AAM. Bien es verdad y como se ha referido anteriormente, que existen diversas publicaciones al respecto con pacientes que ingresan en una UGA [11,36,40–42,56], pero no se especifica nada al respecto de esta característica. De la misma forma, tampoco se informa de esta característica específica en muchos otros trabajos del área. Así pues, esta investigación aporta evidencia sobre la incidencia, causalidad, evitabilidad, factores de riesgo y análisis de supervivencia en relación a los AAM, conjuntamente con el detalle de algunas características farmacológicas que previamente no han sido descritas.

Además, entre estas características farmacológicas, algunas tampoco son habitualmente estudiadas, como el caso de la complejidad terapéutica, o son novedosas en el tiempo y existe escasa información al respecto, como los criterios STOPP en su segunda versión. En segundo lugar, es de importancia remarcar cuales son los factores de riesgo que condicionan la aparición de un AAM, como son la presencia de polifarmacia excesiva, la elevada carga anticolinérgica o la elevada complejidad terapéutica, por ser potencialmente modificables.

Otras de las características que hacen de relevancia esta investigación ha sido la metodología realizada, que se podría resumir en dos grandes partes: i) el uso de un método integral y sistemático en la identificación, como es el uso del sistema de señales de alerta *trigger tool* y la revisión clínica y, ii) la integración de un equipo multidisciplinar en la valoración de los eventos. Aunque no existe un *gold standard* o patrón reconocido en la identificación y determinación de los AAM, se ha utilizado un sistema de revisión intensiva de las historias clínicas de los pacientes que ingresaban, conjuntamente con la ayuda de un sistema de señales de alerta. Este hecho permite que la identificación de los AAM no dependa exclusivamente de las habilidades de los investigadores, y se estandariza el proceso de identificación mediante una herramienta de amplio uso que posee una elevada sensibilidad y un valor predictivo negativo también elevado, y por lo tanto disminuyendo el riesgo de sobreestimación de AAM [288,289,293,300].

Por otra parte, una de las piedras angulares en la atención farmacéutica, y en especial en el campo del paciente geriátrico, es formar parte de equipos multidisciplinarios que trabajen de forma conjunta [350,351]. Esta metodología de trabajo conjunta ya se ha utilizado previamente

en múltiples estudios de valoración de AAM con resultados que pueden considerarse favorables [47,48,104,111,290,301,352–357]. De hecho, los equipos multidisciplinares con la integración del farmacéutico en el ámbito de las UGA, no únicamente se ha relacionado con la posibilidad de detectar AAM, sino que también se hace extensible a otras actividades como son la revisión y optimización farmacoterapéutica [124,136,358–361] o la reducción de la complejidad terapéutica [362]. Otras de las características que aporta validez interna al estudio ha sido la utilización de algoritmos ampliamente usados en la valoración de la causalidad o la evitabilidad, a pesar de las limitaciones intrínsecas que comportan su uso [304].

No obstante, este estudio también tiene algunas limitaciones en cuanto a la metodología. Por una parte, la selección de la terminología utilizada puede determinar ciertos sesgos en la selección de los AAM y también en la comparación con otros estudios, los cuales han sido la base para la determinación del tamaño muestral. Así pues, se ha utilizado la definición de AAM propuesta por el grupo de trabajo español ‘Ruiz-Jarabo’ [18], definición de ámbito estatal y que puede limitar la comparación de los datos resultantes de esta investigación con los de ámbito internacional. Sin embargo, esta definición de AAM puede resultar más íntegra que otras recogidas por investigaciones previas, como la definición de la OMS, que ha sido ampliamente utilizada. Así mismo, en cuanto al uso de otras herramientas, tanto en la determinación de la causalidad como en la evitabilidad, se han seleccionado algoritmos de trabajo de una forma parcial (algoritmo de *Naranjo* [306], algoritmo de *Hallas* [307], algoritmo de *Schumock-Thornton* [313]) dado que no existe un estándar en cuanto a cual es el mejor algoritmo. Este hecho también puede limitar la estandarización de los resultados con otras investigaciones (en particular con otro algoritmo de causalidad de gran uso como podría ser el de *Karch-Lasagna* [332]).

Por otra parte, la determinación de los AAM la realizó un farmacéutico, y la revisión (validación) se realizó por revisión juntamente con el equipo médico habitual de la UGA. Una de las limitaciones de esta investigación es que no se valoró un índice *kappa* de concordancia en esta revisión de los AAM.

En cuanto a la selección de los pacientes en situación de enfermedad crónica avanzada y situación de necesidad de cuidados paliativos, se ha utilizado el test NECPAL-CCOMS ICO<sup>®</sup>. Aunque este test pueda presentar limitaciones, las herramientas basadas en la ‘pregunta sorpresa’ generalmente poseen una elevada sensibilidad y un alto valor predictivo negativo

[13,323,363,364] y, en el caso concreto del test NECPAL, su uso está avalado por el 'Comité de Bioética de Catalunya'. Sin embargo, se podrían haber utilizado otros mecanismos para la identificación de los pacientes en situación de final de vida, ya sea mediante el uso de otras herramientas de cribaje como el test PALIAR [365] o mediante el uso de algún índice de fragilidad [366]. No obstante, no ha sido objetivo de este trabajo de investigación analizar la validez del test NECPAL como índice pronóstico (el 39.1 % de la población no había fallecido a los 365 días), ni tampoco la de comparar la selección de pacientes en situación de final de vida según diferentes herramientas. No obstante, disponemos de los datos de predicción de mortalidad presentado por los autores del test NECPAL CCOMS ICO<sup>®</sup> presentados a finales del año 2016 [367]. Así, en este estudio observacional y prospectivo se explora la validez de la herramienta NECPAL a los 12 y 24 meses de seguimiento y su relación con la mortalidad (o supervivencia) de la muestra. Para los 1.059 pacientes de los que se pudo obtener los datos, la mortalidad había sido del 38.5 % para los pacientes NECPAL positivo a los 12 meses, y del 45.8 % a los 24 meses. Así pues, la población de nuestro estudio presentó una mortalidad superior (del 60.9 % vs 38.5 %), si bien, esta diferencia podría deberse al hecho que en el estudio de *Gómez-Batiste et al* [367] se incluyeron pacientes de diferentes ámbitos asistenciales como centros de atención primaria, residencias de ancianos y centros de atención intermedia, así como un hospital de agudos. Por lo que, nuestro estudio, al focalizarse en una población que a priori puede presentar una mayor complejidad o gravedad, por el hecho de presentar un ingreso hospitalario, puede ser una causa que justifique el hecho de presentar esta mayor mortalidad. No obstante, tanto nuestra investigación como los resultados de *Gómez-Batiste et al* [367] coinciden en mostrar un patrón de mortalidad por subtipos (o tipología de paciente NECPAL) similar. Así, los pacientes considerados NECPAL positivo a causa de enfermedades onco-hematológicas avanzadas fueron los que tuvieron mayor mortalidad.

No obstante, también hay que considerar que los pacientes NECPAL positivo, únicamente han sido seleccionados en una UGA, por lo que los pacientes que sean NECPAL positivo pero de otras unidades médicas o quirúrgicas, pueden presentar un patrón tanto de supervivencia o de presencia de AAM, o de polifarmacia, PPI, carga anticolinérgica o complejidad terapéutica que no se ha estudiado y que requeriría de nuevas investigaciones.

Otras de las limitaciones de este estudio, y que podrían haber aportado mayor calidad, es que no se han recogido algunas variables que podrían haber sido un factor de riesgo para los AAM. Por ejemplo, dentro de las características socio-demográficas no se ha valorado el nivel cultural o de educación del paciente o del cuidador, así como el nivel económico de los pacientes.

Tampoco se ha realizado una valoración exhaustiva de la función cognitiva mediante un test validado como el caso del MMSE o de la funcionalidad, no únicamente para el caso de las actividades básicas de la vida diaria como se ha realizado (índice de Barthel), sino también con la valoración de las actividades instrumentales (como por ejemplo el índice de *Lawton Brody*). Igualmente, no se ha valorado la comorbilidad de los pacientes mediante un índice de amplio uso en diferentes investigaciones del campo de los AAM, como es el caso del Índice de Charlson. En la valoración de las diversas características farmacológicas, por ejemplo, no se ha valorado de una forma específica la adherencia como un motivo de causa de AAM, situación que se ha relacionado con su aparición [108] o con el número de prescriptores diferentes que tiene el paciente. Esto se debe en parte, a que no ha sido objetivo de esta investigación establecer los motivos concretos de los AAM evitables, es decir, no se ha realizado un estudio completo de los errores de medicación.

En lo que refiere a la valoración de la medicación anticolinérgica, se ha presumido el efecto sumatorio de los diferentes fármacos anticolinérgicos, hecho que se realiza habitualmente pero que no ha demostrado sus efectos clínicos. Así, es de suponer que dos fármacos de categoría 1 en la escala ADS equivalen a un fármaco de categoría 2. Es por ello, que una forma de intentar disminuir este posible sesgo, ha sido la selección arbitraria del grupo de pacientes con mayor carga anticolinérgica, que por otra parte, es difícil de conseguir si no existen fármacos de mayor potencia anticolinérgica.

Otra situación que hubiera aportado mayor calidad a los resultados hubiera sido la realización de un estudio de sensibilidad – especificidad mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) con el objetivo de determinar el punto de corte exacto para variables como la polifarmacia, MAI o MRCI, que son significativos como factores de riesgo de los AAM. Y en cuanto a la valoración de las consecuencias asociadas a los AAM no se ha realizado un análisis del impacto económico directo o indirecto, que suponen estos episodios.

Algunas de las limitaciones que también han podido influir en los resultados obtenidos, ha sido el hecho de tratarse de un estudio unicéntrico y sin un comité revisor externo de los AAM o para alguna de las variables farmacológicas, como el caso de los criterios MAI. Sin embargo, la fiabilidad global e interprofesional, entre farmacéuticos y geriatras, es muy elevada [137]. No obstante, los resultados obtenidos pueden enmarcarse dentro de la normalidad y de lo esperable, por lo que es de suponer que estas deficiencias no han sido cruciales ni determinantes.



Otra de las limitaciones más importantes, es la referente a los resultados de los objetivos secundarios. Como se ha comentado previamente, el tamaño de la muestra no ha sido calculado de una forma específica para estos objetivos. Así pues, hay que tener cautela en cuanto a la interpretación definitiva, tanto de los factores de riesgo como de las consecuencias clínicas y de supervivencia, de la población de estudio en función de características como la polifarmacia, PPI, carga anticolinérgica y complejidad terapéutica. Además, en el caso de la PPI y carga anticolinérgica, hay que tener presente, que existe una asimetría muy elevada de la población con lo que los resultados pueden estar sesgados. Además, esto hecho puede poner de manifiesto que estas herramientas generalistas no siempre son de utilidad en la población en final de vida, y que es necesario establecer algunas condiciones o puntos de corte en estas herramientas para que puedan ser válidas.

### 6.3. Implicaciones de futuro y estrategias de actuación

La investigación realizada en esta Tesis Doctoral puede permitir establecer algunas recomendaciones en base a los resultados obtenidos, a pesar de algunas de las limitaciones comentadas anteriormente y que se refieren a la validez interna de la misma.

Así, se puede establecer que para los pacientes que cumplan las siguientes condiciones: i) pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos, ii) presencia de polifarmacia excesiva ( $\geq 10$  fármacos), iii) carga anticolinérgica elevada según escala ADSs ( $\geq 3$  puntos) y iv) complejidad terapéutica elevada según escala MRCI ( $\geq 38$  puntos), se debería establecer una estrategia de actuación, que podría considerar las siguientes necesidades y que en parte pretenden la confirmación de la validez externa del estudio:

- Identificación precoz de los pacientes que cumplen estas condiciones de riesgo en el ámbito de atención primaria y/o centros sociosanitarios.

Los pacientes de este estudio que tienen un AAM se han originado de forma previa al ingreso hospitalario, por lo que la actuación a un nivel anterior podría ser beneficiosa.

- Revisión del plan farmacoterapéutico de los pacientes catalogados como NECPAL positivo por un equipo multidisciplinar (farmacéutico especialista y médico), con el objetivo de realizar una adecuación terapéutica.

En este trabajo se ha podido determinar que los fármacos hallados como causantes de AAM, son fármacos que tienen un amplio uso (no son específicos del medio hospitalario ni de médicos especialistas), y que el trabajo compartido entre diferentes profesionales puede ser beneficioso.

Una de las hipótesis para futuras líneas de investigación, y para la cual esta Tesis Doctoral podría ser un punto de partida, es que la realización de estas dos consideraciones previas [i) identificación de pacientes en situación de riesgo en el ámbito asistencial de atención primaria y/o centros sociosanitarios y ii) revisión farmacoterapéutica por equipos multidisciplinarios], se derivaría en una disminución de los AAM, tanto de los casos globales, como de aquellos más graves que originan los ingresos hospitalarios. Por otra parte, una revisión farmacoterapéutica según una metodología basada en la prescripción basada en la persona [124], podría ser de utilidad como orientación para estos casos.



## 7. CONCLUSIONES



Los resultados obtenidos durante este trabajo de investigación han permitido obtener las siguientes conclusiones:

1. El 24.68 % de los pacientes con enfermedad crónica avanzada, pronóstico limitado de vida y necesidad de cuidados paliativos (NECPAL positivo), que ingresan en una unidad de geriatría de agudos de un hospital de segundo nivel presenta un AAM.
2. En el 8.51 % del total de pacientes, los AAM son considerados el motivo principal del ingreso hospitalario (casos graves), mientras que el 18.72 % restante, presentan un AAM como motivo adicional o añadido al ingreso hospitalario (casos no graves).
3. Seis tipos de AAM suponen el 75 % de los casos: hiperdescoagulación, hiper e hipoglicemias, alteraciones metabólicas-electrolíticas, insuficiencia renal aguda, estreñimiento e intoxicaciones medicamentosas.
4. Cinco familias de fármacos suponen el 73.68 % de los AAM: antitrombóticos, corticoides, diuréticos, analgésicos y antiinflamatorios.
5. El 94.45 % de los AAM detectados se consideran evitables según el test de Schumock-Thornton.
6. Los factores de riesgo independientes asociados a la existencia de un AAM son la presencia de polifarmacia excesiva, la carga anticolinérgica elevada según escala ADS ( $\geq 3$  puntos) y la complejidad terapéutica elevada según escala MRCI ( $\geq 38$  puntos).
7. Los factores de riesgo independientes asociados a la existencia de un AAM que origina el motivo del ingreso hospitalario son la presencia de polifarmacia excesiva y la complejidad terapéutica elevada según escala MRCI ( $\geq 38$  puntos).
8. Presentar un AAM o un AAM motivo de ingreso hospitalario, no supone diferencias en días de estancia, destino al alta o mortalidad intrahospitalaria, así como de supervivencia a 90 días, con respecto a los pacientes que no presentan un AAM.
9. Existe una elevada polifarmacia excesiva en los pacientes NECPAL positivo, identificándose la presencia de insomnio y síndrome ansioso-depresivo, como factores de riesgo asociados.
10. Existe una elevada PPI según criterios MAI y según criterios STOPP (versión 2) en los pacientes NECPAL positivo, identificándose la presencia de polifarmacia excesiva (para los criterios MAI) y el síndrome ansioso-depresivo (en ambos casos), como factores de riesgo asociados.

11. Existe una elevada presencia de medicación anticolinérgica según las escalas ADS y DBI en los pacientes NECPAL positivo, identificándose la presencia de insomnio y de síndrome ansioso-depresivo, como factores de riesgo asociados a una elevada carga anticolinérgica.
12. Existe una elevada complejidad terapéutica según la escala MRCI en los pacientes NECPAL positivo, identificándose la presencia de hospitalizaciones previas y de polifarmacia excesiva, como factores de riesgo asociados.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS





- [1] Kohn LT, Corrigan JM, Molla S. To Err Is Human: Building a safer Health System. Institute of Medicine (Committee on Quality of Health Care in America). 2000.
- [2] Makary MA, Daniel M. Medical error — the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016;353:i2139.
- [3] Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Heal* 2008;62:1022–9.
- [4] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015;38:437–53.
- [5] Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24:46–54.
- [6] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301–6.
- [7] 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;329:15–9.
- [8] Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995 – 2010. *BMC Med* 2015;13:1–10.
- [9] Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER, Manuscript A. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:57–65.
- [10] Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1525–33.
- [11] Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging* 2012;29:669–79.
- [12] Davies EA, O’Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:796–807.
- [13] Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X, et al. Prevalence and characteristics of patients with advanced chronic conditions in need of palliative care in the general population: A cross-sectional study. *Palliat Med* 2014;28:302–11.
- [14] World Health Organization. WHO Centre for Health Development Ageing and Health Technical Report. A glossary of terms for community health care and services for older persons. 2004.
- [15] European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/04/WC500185536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185536.pdf) (accessed October 30, 2015).
- [16] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255–9.
- [17] Rawlins M, Thompson J. Mechanisms of adverse drugs reactions. *Textb. Advers. drug React.* 4th Ed., Oxford University Press; 1991, p. 16–38.

- [18] Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés-Alonso MJ, Pérez-Encinas M. Errores de medicación: Estandarización de la terminología y clasificación: Resultados de la beca Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp* 2003;27:137–49.
- [19] Hamid A Al, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2013;78:202–17.
- [20] Taché S V, Sönnichsen A, Ashcroft DM, Tache S V, Sonnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2011;45:977–89.
- [21] Bourgeois F, Shannon M, Valim C, Mandl K. Adverse Drug Events in the Outpatient Setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:901–10.
- [22] 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 Intern Med* 2003;289:1107–16.
- [23] Martins ACM, Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:609–20.
- [24] Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Costa-Pereira A. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1139–54.
- [25] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200–5.
- [26] Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA* 2006;296:1858–66.
- [27] Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annest JL. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med* 2005;45:197–206.
- [28] Vallano Ferraz A, Agustí Escasany A, Pedrós Xolvi C, Arnau de Bolós JM a. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit* 2012;26:277–83.
- [29] Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003;21:623–50.
- [30] Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkokber M, Farker K, Salje K, Mueller S, et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:626–34.
- [31] Field TS, Gilman BH, Subramanian S, Fuller JC, Bates DW, Gurwitz JH. The Costs Associated with Adverse Drug Events Among Older Adults in the Ambulatory Setting. *Med Care* 2005;43:1171–6.
- [32] Senst B, Achusim L, Genest R, Cosentino L, Ford C, Little J, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Heal Pharm* 2001;58:1126–32.
- [33] Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:935–41.
- [34] Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse

- drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA J Am Med Assoc* 1997;277:307–11.
- [35] Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövheim H. Drug-related hospital admissions among old people with dementia. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:1143–53.
- [36] Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Novella J-L, Jolly D, Dramé M, Trenque T. Adverse Drug Reactions in Elderly Subjects Hospitalized in a Specialized Dementia Management Unit. *Drugs Aging* 2014;31:769–76.
- [37] Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf* 2012;4:75–80.
- [38] Marcum ZA, Pugh MJ V, Amuan ME, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of potentially preventable unplanned hospitalizations caused by therapeutic failures and adverse drug withdrawal events among older veterans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:867–74.
- [39] 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.
- [40] Somers A, Robays H, Vander Stichele R, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2010;14:477–82.
- [41] Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008;31:545–56.
- [42] Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:177–86.
- [43] Doucet J, Jegou A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, et al. Preventable and Non-Preventable Risk Factors for Adverse Drug Events Related to Hospital Admissions in the Elderly: A Prospective Study. *Clin Drug Investig* 2002;22:385–92.
- [44] Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962–8.
- [45] Pedrós C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:219–26.
- [46] Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:361–7.
- [47] Baena MI, Fajardo PC, Pintor-Mármol A, Faus MJ, Marín R, Zarzuelo A, et al. Negative clinical outcomes of medication resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:79–87.
- [48] Castro I, Guardiola JM, Tuneu L, Sala ML, Faus MJ, Mangués MA. Drug-related visits to the emergency department in a Spanish university hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther*

2013;35:727–35.

- [49] Ramos Linares S, Díaz Ruiz P, Mesa Fumero J, Núñez Daz S, Suárez González M, Callejón Callejón G, et al. Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farm Hosp* 2010;34:271–8.
- [50] Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan MDC, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1257–64.
- [51] Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res* 2010;10:287.
- [52] Otero Lopez MJ, Alonso Hernandez P, Maderuelo Fernandez J a, Ceruelo Bermejo J, Dominguez-Gil Hurlé A, Sanchez Rodriguez A. Prevalence and factors associated with preventable adverse drug events leading to hospital admission. *Farm Hosp* 2006;30:161–70.
- [53] Otero-López J, Alonso-Hernández M, Maderuelo-Fernández PÁ, Garrido-Corro J, Domínguez-Gil B, Sánchez-Rodríguez, et al. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2006;126:81–7.
- [54] Vilà A, José AS, Roure C, Armadans L, Vilardell M. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2003;120:613–8.
- [55] Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002;118:205–10.
- [56] Alcalde Tirado P, Dapena Díaz MD, Nieto de Haro MD, Fontecha Gómez BJ. Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001;36:340–4.
- [57] Rodenburg EM, Stricker BHC, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:95–104.
- [58] 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;40:373–83.
- [59] Ruitter R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifiro G, Ziere G, Stricker BH. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations in Persons Aged 55 Years and Over. *Drugs Aging* 2012;29:225–32.
- [60] Chen Y-C, Fan J-S, Hsu T-F, Chen M-H, Huang H-H, Cheng K-W, et al. Detection of patients presenting with adverse drug events in the emergency department. *Intern Med J* 2012;42:651–7.
- [61] Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, Szymanski J, Fellhofer G, Pichler M, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49:577–86.
- [62] Chen Y-C, Fan J-S, Chen M-H, Hsu T-F, Huang H-H, Cheng K-W, et al. Risk factors associated with adverse drug events among older adults in emergency department. *Eur J Intern Med* 2014;25:49–55.

- [63] Capuano A, Iripino A, Gallo M, Ferrante L, Illiano ML, Rinaldi B, et al. Regional surveillance of emergency-department visits for outpatient adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:721–8.
- [64] Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PML a. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168:1890–6.
- [65] Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana J-M, Bouget J, Trombert B, et al. Emergency Department Visits Caused by Adverse Drug Events. Results of a French Survey. *Drug Saf* 2007;30:81–8.
- [66] Caamaño F, Pedone C, Zuccalà G, Carbonin P. Socio-demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40:45–52.
- [67] Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM, Cosentino M, Giuliani R, Conforti A, et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:333–40.
- [68] Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf* 2012;35:769–81.
- [69] Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 2010;17:571–84.
- [70] Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging* 2015;32:999–1008.
- [71] Karsch-Völk M, Schmid E, Wagenpfeil S, Linde K, Heemann U, Schneider A. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr* 2013;13:92.
- [72] Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:263–303.
- [73] Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab* 2011;12:611–20.
- [74] Gnjjidic 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;65:989–95.
- [75] Fried TR, Leary JO, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:2261–72.
- [76] Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Stichele R Vander, Christiaens T, et al. Mortality, hospitalisation, institutionalisation in community-dwelling oldest old: The impact of medication. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;65:9–16.
- [77] O'Mahony D, O'Connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. *Age Ageing* 2011;40:419–22.
- [78] O'Dwyer M, Peklar J, McCallion P, McCarron M, Henman MC. Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study. *BMJ Open* 2016;6:e010505.

- [79] 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.
- [80] Payne RA, Abel G a, 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;77:1073–82.
- [81] Wastesson JW, Canudas-romo V, Lindahl-jacobsen R, Johnell K. Remaining Life Expectancy With and Without Polypharmacy: A Register-Based Study of Swedes Aged 65 Years and Older. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:31–5.
- [82] 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.
- [83] Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. The King’s Fund. 2013.
- [84] Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group. Polypharmacy Guidance 2nd Edition. 2015.
- [85] Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf* 2016;39:109–16.
- [86] Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M, Bellido-Estévez I. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. undertreatment . Are these two concepts related? *Eur J Clin Pharmacol* 2015:199–207.
- [87] Kuijpers MAJ, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2007;65:130–3.
- [88] Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal Trends in Polypharmacy and Hyperpolypharmacy in Older New Zealanders over a 9-Year Period: 2005-2013. *Gerontology* 2015;61:195–202.
- [89] Kim H, Shin J, Kim M, Park B. Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly. *PLoS One* 2014;9:e98043.
- [90] Martín-Pérez M, López de Andres A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2017;52:2–8.
- [91] Zhang F, Mamtani R, Scott FI, Goldberg DS, Haynes K, Lewis JD. Increasing use of prescription drugs in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:628–36.
- [92] Craftman ÅG, Johnell K, Fastbom J, Westerbotn M, von Strauss E. Time trends in 20 years of medication use in older adults: Findings from three elderly cohorts in Stockholm, Sweden. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;63:28–35.
- [93] 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;5:e008656.
- [94] Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2015;70:989–95.
- [95] Franchi C, Tettamanti M, Pasina L, 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;70:437–43.
- [96] Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy in Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:535.e1-535.e12.
- [97] Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology* 2015;61:301–9.
- [98] Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* 2009;26:1039–48.
- [99] Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gérard S, Rougé-Bugat M-E, Lapeyre-Mestre M, et al. Searching for a Polypharmacy Threshold Associated With Frailty. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:258–61.
- [100] Herr M, Robine J-M, Pinot J, Arvieu J-J, 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.
- [101] Wang R, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80 +: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One* 2015;21:1–8.
- [102] 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;91:521–8.
- [103] Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. *Drugs Aging* 2011;28:547–60.
- [104] Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy* 2013;33:827–37.
- [105] Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf* 2008;31:789–98.
- [106] Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med* 2008;19:505–10.
- [107] Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725–31.
- [108] Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf* 2012;35 Suppl 1:29–45.
- [109] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002–12.
- [110] Chen Y-C, Huang H-H, Fan J-S, Chen M-H, Hsu T-F, Yen DH-T, et al. Comparing Characteristics of Adverse Drug Events Between Older and Younger Adults Presenting to a Taiwan Emergency Department. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e547.
- [111] Meier F, Maas R, Sonst A, Patapovas A, Müller F, Plank-kiegele B, et al. Adverse drug



- events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:176–86.
- [112] Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F, Andrejak M, et al. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: The EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29:106–11.
- [113] Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, et al. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med* 2011;58:270–279.e4.
- [114] Zhang M, Holman CDJ, Preen DB, Brameld K. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:163–70.
- [115] Sonal Sekhar M, Adheena Mary C, Anju PG, Hamsa NA. Study on drug related hospital admissions in a tertiary care hospital in South India. *Saudi Pharm J* 2011;19:273–8.
- [116] Hopf Y, Watson M, Williams D. Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharm World Sci* 2008;30:854–62.
- [117] Capuano A, Motola G, Russo F, Avolio A, Filippelli A, Rossi F, et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res* 2004;50:631–6.
- [118] Bayoumi I, Dolovich L, Hutchison B, Holbrook A. Medication-related emergency department visits and hospitalizations among older adults. *Can Fam Physician* 2014;60:217–22.
- [119] Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol* 2009;9:8.
- [120] Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm B-E, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:65–72.
- [121] Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, Mehta SS, Kshirsagar NA, Gogtay NJ. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol* 2007;7:8.
- [122] Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1–11.
- [123] Beers E, Egberts TCG, Leufkens HGM, Jansen PAF. Information for Adequate Prescribing to Older Patients. An Evaluation of the product information of 53 recently approved medicines. *Drugs Aging* 2013;30:255–62.
- [124] Molist Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Gómez-Batiste X, McIntosh J, et al. Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: A patient-centered approach. *Eur Geriatr Med* 2014;5:66–71.
- [125] 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;9:430–4.
- [126] George CJ, Jacobs LG. Geriatrics medication management rounds: a novel approach to teaching rational prescribing with the use of the medication screening questionnaire. *J*

- Am Geriatr Soc 2011;59:138–42.
- [127] Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045–51.
- [128] Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A, Aránguez Ruiz A, Sánchez Robles GA, Suliman Criado S, Jiménez de Gracia L. Índice de adecuación de los medicamentos: versión española. Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedición y Salud. 2012.
- [129] Fitzgerald LS, Hanlon JT, Shelton PS, Landsman PB, Schmader KE, Pulliam CC, et al. Reliability of a modified medication appropriateness index in ambulatory older persons. *Ann Pharmacother* 1997;31:543–8.
- [130] Spinewine A, Dumont C, Mallet L, Swine C. Medication appropriateness index: reliability and recommendations for future use. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:720–2.
- [131] Fajreldines A, Insua J, Schnitzler E. Prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada de medicamentos en adultos mayores. *Rev Calid Asist* 2016;31:279–84.
- [132] Bregnhøj L, Thirstrup S, Kristensen MB, Bjerrum L, Sonne J. Prevalence of inappropriate prescribing in primary care. *Pharm World Sci* 2007;29:109–15.
- [133] Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care* 2007;45:95–9.
- [134] Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: A randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:658–65.
- [135] Denneboom W, Dautzenberg MGH, Grol R, Smet PAGM De. Analysis of polypharmacy in older patients in primary care using a multidisciplinary expert panel. *Br J Gen Pract* 2006;56:504–10.
- [136] Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M, Mörlin C, Henrohn D, Bertilsson M, et al. Effects of pharmacists' interventions on appropriateness of prescribing and evaluation of the instruments' (MAI, STOPP and STARTs') ability to predict hospitalization--analyses from a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e62401.
- [137] Somers A, Mallet L, van der Cammen T, Robays H, Petrovic M. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:101–9.
- [138] Olsson IN, Runnamo R, Engfeldt P. Medication quality and quality of life in the elderly, a cohort study. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:95.
- [139] Hanlon JT, Sloane RJ, Pieper CF, Schmader KE. Association of adverse drug reactions with drug-drug and drug-disease interactions in frail older outpatients. *Age Ageing* 2011;40:274–7.
- [140] Lund BC, Carnahan RM, Egge J a, Chrischilles E a, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother* 2010;44:957–63.
- [141] 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;151:1825–32.
- [142] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531–6.

- [143] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med* 2003;2010:2716–25.
- [144] 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;60:616–31.
- [145] 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;63:2227–46.
- [146] McLeod PJ, Huang a R, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385–91.
- [147] Shekelle P, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Assessing Care of Vulnerable Elders : Methods for Developing. *Ann Intern Med* 2001;135:647–52.
- [148] Reuben DB, Roth C, Kamberg C, Wenger NS. Restructuring Primary Care Practices to Manage Geriatric Syndromes: The ACOVE-2 Intervention. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1787–93.
- [149] Wenger NS, Roth ACP, Shekelle AP. Assessing care of vulnerable elders-3 quality indicators. *J Am Geriatr Soc* 2007;55 Suppl 2:S464-87.
- [150] Robertson HA, MacKinnon NJ. Development of a list of consensus-approved clinical indicators of preventable drug-related morbidity in older adults. *Clin Ther* 2002;24:1595–613.
- [151] Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese Z a. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:103–7.
- [152] Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Grégoire J-P. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr* 2004;4:9.
- [153] Pugh MJO V, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DANR. Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in the Elderly Veterans Affairs Population Using the HEDIS 2006 Quality Measure ABSTRACT. *J Manag Care Pharm* 2006;12:537–45.
- [154] Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:35–51.
- [155] Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: development of a prescribing indicators tool. *Drugs Aging* 2008;25:777–93.
- [156] Bell JS, Ahonen J, Lavikainen P, Hartikainen S. Potentially inappropriate drug use among older persons in Finland: application of a new national categorization. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:657–64.
- [157] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O’Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72–83.
- [158] O’Mahony D, O’Sullivan DP, Byrne S, O’Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP / START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213–8.
- [159] Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly

- patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:153–9.
- [160] Holt S, Schmiedl S, Thürmann P a. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:543–51.
- [161] Kim DS, Heo SI, Lee SH. Development of a list of potentially inappropriate drugs for the korean elderly using the delphi method. *Healthc Inform Res* 2010;16:231–52.
- [162] Chang C, Yang S, Lai H, Wu R, Liu H, Hsu H, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1269–79.
- [163] Dreischulte T, Grant AM, McCowan C, McAnaw JJ, Guthrie B. Quality and safety of medication use in primary care: consensus validation of a new set of explicit medication assessment criteria and prioritisation of topics for improvement. *BMC Clin Pharmacol* 2012;12:5.
- [164] Tosato M, Settanni S, Antocicco M, Battaglia M, Corsonello A, Ruggiero C, et al. Pattern of medication use among older inpatients in seven hospitals in Italy: results from the CRiteria to assess Appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project. *Curr Drug Saf* 2013;8:98–103.
- [165] Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M, Pharmacology C, Faculty Mannheim M, Processing I, et al. 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;31:131–40.
- [166] Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* 2016;33:447–9.
- [167] Hannou S, Rousseau A, Rybarczyk-Vigouret M-C, Michel B. Medication in nursing homes in Alsace: a preferential list of drugs obtained by consensus. *Springerplus* 2014;3:1–12.
- [168] Van der Linden L, Decoutere L, Flamaing J, Spriet I, Willems L, Milisen K, et al. Development and validation of the RASP list (Rationalization of Home Medication by an Adjusted STOPP list in Older Patients): A novel tool in the management of geriatric polypharmacy. *Eur Geriatr Med* 2014;5:175–80.
- [169] Cooper JA, Ryan C, Smith SM, Wallace E, Bennett K, Cahir C, et al. The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. *BMC Health Serv Res* 2014;14:484.
- [170] Caughey GE, Ellett LMK, Wong TY. Development of evidence-based Australian medication-related indicators of potentially preventable hospitalisations: a modified RAND appropriateness method. *BMJ Open* 2014;4:e004625.
- [171] 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.
- [172] Fried TR, Niehoff K, Tjia J, Redeker N, Goldstein MK. A Delphi process to address medication appropriateness for older persons with multiple chronic conditions. *BMC Geriatr* 2016;16:67.
- [173] 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;68:936–47.
- [174] 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;71:1415–27.
- [175] Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol* 2013;77:201–10.
- [176] 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;69:543–52.
- [177] Grace AR, Briggs R, Kieran RE, Corcoran RM, Romero-Ortuno R, Coughlan TL, et al. A Comparison of Beers and STOPP Criteria in Assessing Potentially Inappropriate Medications in Nursing Home Residents Attending the Emergency Department. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:830–4.
- [178] Ruggiero C, Aquila GD, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, et al. Potentially Inappropriate Drug Prescriptions and Risk of Hospitalization among Older, Italian, Nursing Home Residents. The ULISSE Project. *Drugs Aging* 2010;27:747–58.
- [179] Chen LL, Tangiisuran B, Shafie AA, Mohamed, Hassali MAA. Evaluation of potentially inappropriate medications among older residents of Malaysian nursing homes. *Int J Clin Pharm* 2012;34:596–603.
- [180] Cool C, Cestac P, Laborde C, Lebaudy C, Rouch L, Lepage B, et al. Potentially Inappropriate Drug Prescribing and Associated Factors in Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:850.e1-850.e9.
- [181] Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, de Andrés-Lazaro AM, Torres-Allezpuz R, Soldevila-Llagostera M, Codina-Jane C. Potentially inappropriate medication on admission to a medium-stay unit according to STOPP and START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47:155–7.
- [182] Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Muzio M Di, et al. Potentially Inappropriate Medications and Functional Decline in Elderly Hospitalized Patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1007–14.
- [183] 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;61:453–9.
- [184] Liu C-L, Peng L-N, Chen Y, Lin M-H, Liu L, Chen L. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55:148–51.
- [185] Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Frequency of inappropriate medication prescription in hospitalized elderly patients in Italy. *PLoS One* 2013;8:e82359.
- [186] 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;15:156.
- [187] Heppenstall CP, Broad JB, Boyd M, Hikaka J, Zhang X, Kennedy J, et al. Medication use and potentially inappropriate medications in those with limited prognosis living in residential aged care. *Australas J Ageing* 2016;35:E18-24.
- [188] 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 Ageing* 2007;36:632–8.

- [189] 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;67:1175–88.
- [190] Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37:673–9.
- [191] Parsons C, Johnston S, Mathie E, Baron N, Machen I, Amador S, et al. Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Dementia in Care Homes. *Drugs Aging* 2012;29:143–55.
- [192] 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;38:462–8.
- [193] Vidal X, Agustí A, Vallano A, Formiga F, Moyano AF, García J, et al. Elderly patients treated with psychotropic medicines admitted to hospital: associated characteristics and inappropriate use. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:755–64.
- [194] Kara Ö, Arik G, Kızırlanoglu MC, Kılıc MK, Varan HD, Sümer F, et al. Potentially inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria for older adults. *Aging Clin Exp Res* 2016.
- [195] San-josé A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, et al. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr* 2015;15:1–9.
- [196] Frély A, Chazard E, Pansu A, Beuscart J-B, Puisieux F. Impact of acute geriatric care in elderly patients according to the Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment criteria in northern France. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:272–8.
- [197] Ailabouni NJ, Nishtala PS, Tordoff JM. Examining potentially inappropriate prescribing in residential care using the STOPP/START criteria. *Eur Geriatr Med* 2016;7:40–6.
- [198] 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.
- [199] Lang P-O, Hasso Y, Dramé M, Vogt-Ferrier N, Prudent M, Gold G, et al. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age Ageing* 2010;39:373–81.
- [200] Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, Le Saint L, Dramé M, Zekry D, et al. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: interventional study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:406.e1-7.
- [201] 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;64:22–30.
- [202] van der Stelt CAK, Vermeulen Windsant-van den Tweel AMA, Egberts ACG, van den Bemt PMLA, Leendertse AJ, Hermens WAJJ, et al. The Association Between Potentially Inappropriate Prescribing and Medication-Related Hospital Admissions in Older Patients: A Nested Case Control Study. *Drug Saf* 2016;39:79–87.



- [203] Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of Potentially Inappropriate Prescribing on Adverse Drug Events, Health Related Quality of Life and Emergency Hospital Attendance in Older People Attending General Practice: A Prospective Cohort Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2017;72:271–7.
- [204] O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D. Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1558–66.
- [205] 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;171:1013–9.
- [206] Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:753–68.
- [207] Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud R a, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1333–41.
- [208] Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485–96.
- [209] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481–6.
- [210] Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455–9.
- [211] Han L, Agostini J V, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2203–10.
- [212] Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508–13.
- [213] Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311–20.
- [214] Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:160–5.
- [215] Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:173–8.
- [216] Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781–7.
- [217] Magin PJ, Morgan S, Tapley A, McCowan C, Parkinson L, Henderson KM, et al. Anticholinergic medicines in an older primary care population: a cross-sectional analysis of medicines' levels of anticholinergic activity and clinical indications. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:486–92.
- [218] Machado-Alba JE, Castro-Rodríguez A, Álzate-Piedrahita JA, Hoyos-Pulgarín JA, Medina-

- Morales DA. Anticholinergic Risk and Frequency of Anticholinergic Drug Prescriptions in a Population Older Than 65. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:275.e1-275.e4.
- [219] Cross AJ, George J, Woodward MC, Ames D, Brodaty H, Ilomäki J, et al. Potentially Inappropriate Medications and Anticholinergic Burden in Older People Attending Memory Clinics in Australia. *Drugs Aging* 2016;33:37–44.
- [220] Kachru N, Carnahan RM, Johnson ML, Aparasu RR. Potentially Inappropriate Anticholinergic Medication Use in Community-Dwelling Older Adults: A National Cross-Sectional Study. *Drugs Aging* 2015;32:379–89.
- [221] Sura SD, Carnahan RM, Chen H, Aparasu RR. Prevalence and determinants of anticholinergic medication use in elderly dementia patients. *Drugs Aging* 2013;30:837–44.
- [222] Palmer JB, Albrecht JS, Park Y, Dutcher S, Rattinger GB, Simoni-Wastila L, et al. Use of Drugs with Anticholinergic Properties Among Nursing Home Residents with Dementia: A National Analysis of Medicare Beneficiaries from 2007 to 2008. *Drugs Aging* 2015;32:79–86.
- [223] Beuscart J, Dupont C, Defebvre M, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: A population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:630–5.
- [224] Sumukadas D, McMurdo MET, Mangoni AA, Guthrie B. Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. *Age Ageing* 2014;43:515–21.
- [225] Bhattacharya R, Chatterjee S, Carnahan RM, Aparasu RR. Prevalence and predictors of anticholinergic agents in elderly outpatients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:434–41.
- [226] Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:875–80.
- [227] Chatterjee S, Bali V, Carnahan RM, Johnson ML, Chen H, Aparasu RR. Anticholinergic Medication Use and Risk of Fracture in Elderly Adults with Depression. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1492–7.
- [228] Marcum ZA, Wirtz HS, Pettinger M, Lacroix AZ, Carnahan R, Cauley JA, et al. Anticholinergic medication use and falls in postmenopausal women: findings from the women’s health initiative cohort study. *BMC Geriatr* 2016;16:76.
- [229] Richardson K, Bennett K, Maidment ID, Fox C, Smithard D, Kenny RA. Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1561–9.
- [230] Dauphinot V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak-Salmon P, et al. Exposure to Anticholinergic and Sedative Drugs, Risk of Falls, and Mortality. An Elderly Inpatient, Multicenter Cohort. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:565–70.
- [231] Landi F, Dell’Aquila G, Collamati A, Martone AM, Zuliani G, Gasperini B, 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.
- [232] Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia. A Prospective Cohort Study. *JAMA*



- Intern Med 2015;175:401–7.
- [233] Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Hilmer SN, Mangoni AA. Drug burden index, physical function, and adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1584–91.
- [234] Gnjidic D, Bell JS, Hilmer SN, Lönnroos 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;44:458–67.
- [235] Gnjidic 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.
- [236] Marcum Z a., Wirtz HS, Pettinger M, LaCroix AZ, Carnahan R, Cauley J a., et al. Anticholinergic Medication Use and Fractures in Postmenopausal Women: Findings from the Women’s Health Initiative. *Drugs Aging* 2015;32:755–63.
- [237] Fraser L, Adachi JD, Leslie WD, Goltzman D, Josse R, Prior J, et al. Effect of Anticholinergic Medications on Falls , Fracture Risk , and Bone Mineral Density Over a 10-Year Period. *Ann Pharmacother* 2014;48:954–61.
- [238] Best O, Gnjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J* 2013;43:912–8.
- [239] Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:751–65.
- [240] Cancelli I, Beltrame M, D’Anna L, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: a potential risk factor for psychosis onset in Alzheimer’s disease? *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:549–57.
- [241] Bostock C V, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:235–45.
- [242] Bostock C V, Soiza RL, Mangoni AA. Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3:441–52.
- [243] Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple Anticholinergic Medication Use and Risk of Hospital Admission for Confusion or Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1916–22.
- [244] Naja M, Zmudka J, Hannat S, Liabeuf S, Serot JM, Jouanny P. In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:424–31.
- [245] Shah RC, Janos AL, Kline JE, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS, et al. Cognitive decline in older persons initiating anticholinergic medications. *PLoS One* 2013;8:e64111.
- [246] Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1477–83.
- [247] Campbell NL, Boustani M a, Lane K a, Gao S, Hendrie H, Khan B a, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology* 2010;75:152–9.

- [248] Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317–24.
- [249] Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:143–51.
- [250] Lu W-H, Wen Y-W, Chen L-K, Hsiao F-Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ* 2015;187:130–7.
- [251] Dispennette R, Elliott D, Nguyen L, Richmond R. Drug burden index score and anticholinergic risk scale as predictors of readmission to the hospital. *Consult Pharm* 2014;29:158–68.
- [252] Lönnroos E, Gnjjidic D, Hilmer SN, Bell JS, Kautiainen H, Sulkava R, et al. Drug Burden Index and hospitalization among community-dwelling older people. *Drugs Aging* 2012;29:395–404.
- [253] Panula J, Puustinen J, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, Kivela S. Effects of Potent Anticholinergics , Sedatives and Antipsychotics on Postoperative Mortality in Elderly Patients with Hip Fracture. *Drugs Aging* 2009;26:963–71.
- [254] Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni A a. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:209–20.
- [255] Lampela P, Taipale H, Hartikainen S. Association between anticholinergic load and frailty in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:671–2.
- [256] Jansen KM, Bell JS, Hilmer SN, Kirkpatrick CMJ, Ilomäki J, Couteur D Le, et al. Effects of Changes in Number of Medications and Drug Burden Index Exposure on Transitions Between Frailty States and Death: The Concord Health and Ageing in Men Project Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:89–95.
- [257] Saji-Salahudeen M, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of Anticholinergic Risk Scales and Associations with Adverse Health Outcomes in Older People. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:85–90.
- [258] Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:753–8.
- [259] Kidd AC, Musonda P, Soiza RL, Butchart C, Lunt CJ, Pai Y, et al. The relationship between total anticholinergic burden (ACB) and early in-patient hospital mortality and length of stay in the oldest old aged 90 years and over admitted with an acute illness. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:155–61.
- [260] Mangoni AA, van Munster BC, Woodman RJ, de Rooij SE. Measures of Anticholinergic Drug Exposure, Serum Anticholinergic Activity, and All-cause Postdischarge Mortality in Older Hospitalized Patients With Hip Fractures. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21:785–93.
- [261] Kumpula E-K, Bell JS, Soini H, Pitkälä KH. Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Clin Pharmacol* 2011;51:256–63.
- [262] George J, Phun Y-T, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development and validation of the

- medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother* 2004;38:1369–76.
- [263] Paquin AM, Zimmerman KM, Kostas TR, Pelletier L, Hwang A, Simone M, et al. Complexity perplexity: a systematic review to describe the measurement of medication regimen complexity. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:829–40.
- [264] Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood L V, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:535–44.
- [265] Dilorio C, McDonnell M, McCarty F, Yeager K, Chesney M, Morin M, et al. Initial Testing of the Antiretroviral Medication Complexity Index. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2006;17:26–36.
- [266] Dilorio C, Yeager K, Shafer PO, Letz R, Henry T, Schomer DL, et al. The epilepsy medication and treatment complexity index: reliability and validity testing. *J Neurosci Nurs* 2003;35:155–62.
- [267] Correr CJ, Melchioris AC, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effects of a pharmacotherapy follow-up in community pharmacies on type 2 diabetes patients in Brazil. *Int J Clin Pharm* 2011;33:273–80.
- [268] Linnebur SA, Vande-Griend JP, Metz KR, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-level Medication Regimen Complexity in Older Adults With Depression. *Clin Ther* 2014;36:1538–46.
- [269] Barnason S, Zimmerman L, Hertzog M, Schulz P. Pilot testing of a medication self-management transition intervention for heart failure patients. *West J Nurs Res* 2010;32:849–70.
- [270] Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur S a, Metz KR, Nair K V, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther* 2013;35:385–398.e1.
- [271] Bryant BM, Libby AM, Metz KR, Page RL, Ambardekar A V, Lindenfeld J, et al. Evaluating Patient-Level Medication Regimen Complexity Over Time in Heart Transplant Recipients. *Ann Pharmacother* 2016;50:926–34.
- [272] Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Canamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-Garcia E, Esteban C, et al. Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. *Ann Pharmacother* 2016;50:918–25.
- [273] Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication Regimen Complexity and Polypharmacy as Factors Associated With All-Cause Mortality in Older People: A Population-Based Cohort Study. *Ann Pharmacother* 2016;50:89–95.
- [274] Lalic S, Sluggett JK, Ilomäki J, Wimmer BC, Tan ECK, Robson L, et al. Polypharmacy and Medication Regimen Complexity as Risk Factors for Hospitalization Among Residents of Long-Term Care Facilities: A Prospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:1067.e1-1067.e6.
- [275] Wimmer BC, Johnell K, Fastbom J, Wiese MD, Bell JS. Factors associated with medication regimen complexity in older people: a cross-sectional population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1099–108.
- [276] Herson M, Bell JS, Tan ECK, Emery T, Robson L, Wimmer BC. Factors associated with medication regimen complexity in residents of long-term care facilities. *Eur Geriatr Med* 2015;6:561–4.

- [277] Caecilia B, Elsa W, Visvanathan R, David M, Johnell K, Chapman I, et al. Polypharmacy and Medication Regimen Complexity as Factors Associated with Hospital Discharge Destination Among Older People: A Prospective Cohort Study. *Drugs Aging* 2014;31:623–30.
- [278] Schoonover H, Cynthia FC, Weeks DL, Willson MN, Setter SM. Predicting Potential Postdischarge Adverse Drug Events and 30-Day Unplanned Hospital Readmissions From Medication Regimen Complexity. *J Patient Saf* 2014;10:186–91.
- [279] Willson MN, Greer CL, Weeks DL. Medication Regimen Complexity and Hospital Readmission for an Adverse Drug Event. *Ann Pharmacother* 2014;48:26–32.
- [280] Harpaz R, Dumochel W, Shah ND. Big Data and Adverse Drug Reaction Detection. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:268–70.
- [281] Otero-López M, Dominguez-Gil A. Acontecimientos Adversos por Medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000;24:258–66.
- [282] Lim D, Melucci J, Rizer MK, Prier BE, Weber RJ. Detection of adverse drug events using an electronic trigger tool. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:S112–20.
- [283] Jick H. Drugs-remarkably nontoxic. *N Engl J Med* 1974;291:824–8.
- [284] Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement. 2009.
- [285] Handler SM, Hanlon JT, Perera S, Roumani YF, Nace DA, Fridsma DB, et al. Consensus list of signals to detect potential adverse drug reactions in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:808–15.
- [286] Handler SM, Hanlon JT. Detecting Adverse Drug Events Using a Nursing Home Specific Trigger Tool. *Ann Longterm Care* 2010;18:17–22.
- [287] Karpov A, Parceró C, Mok C, Panditha C, Yu E, Dempster L, et al. Performance of Trigger Tools in Identifying Adverse Drug Events in Emergency Department Patients: A Validation Study. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1048–57.
- [288] Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, de Béthune X, et al. Performance of the Adverse Drug Event Trigger Tool and the Global Trigger Tool for Identifying Adverse Drug Events: Experience in a Belgian Hospital. *Ann Pharmacother* 2013;47:1414–9.
- [289] Marcum ZA, Arbogast KL, Behrens MC, Logsdon MW, Francis SD, Jeffery SM. Utility of an adverse drug event trigger tool in veterans affairs nursing homes. *Consult Pharm* 2013;28:99–109.
- [290] Klopotoska JE, Wierenga PC, Smorenburg SM, Stuijt CCM, Arisz L, Kuks PFM, et al. Recognition of adverse drug events in older hospitalized medical patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:75–85.
- [291] Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: A pilot study. *Int J Pharm Pract* 2010;18:305–11.
- [292] Moore C, Li J, Hung C-C, Downs J, Nebeker JR. Predictive value of alert triggers for identification of developing adverse drug events. *J Patient Saf* 2009;5:223–8.
- [293] Singh R, McLean-Plunckett EA, Kee R, Wisniewski A, Cadzow R, Okazaki S, et al. Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. *Qual Saf Health Care* 2009;18:199–204.

- [294] McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1331–6.
- [295] Kalisch LM, Caughey GE, Barratt JD, Ramsay EN, Killer G, Gilbert AL, et al. Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: An opportunity to reduce harm. *Int J Qual Heal Care* 2012;24:239–49.
- [296] Berga Culleré C, Gorgas Torner MQ, Altimiras Ruiz J, Tuset Creus M, Besalduch Martín M, Capdevila Sunyer M, et al. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. *Farm Hosp* 2009;33:312–23.
- [297] Sikdar KC, Alaghebandan R, MacDonald D, Barrett B, Collins KD, Donnan J, et al. Adverse drug events in adult patients leading to emergency department visits. *Ann Pharmacother* 2010;44:641–9.
- [298] Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:1–8.
- [299] Suarez C, Menendez D, Alonso J. Detection of Adverse Events in an Acute Geriatric Hospital over a 6-Year Period Using the Global Trigger Tool. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:896–900.
- [300] Dipoto JP, Buckley MS, Kane-Gill SL. Evaluation of an Automated Surveillance System Using Trigger Alerts to Prevent Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit and General Ward. *Drug Saf* 2015;38:311–7.
- [301] Mouton JP, Mehta U, Parrish AG, Wilson DPK, Stewart A, Njuguna CW, et al. Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: a cross-sectional survey. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:818–26.
- [302] Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling A-K, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:285–91.
- [303] Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003;12:194–200.
- [304] Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2008;31:21–37.
- [305] The Uppsala Monitoring Centre. World Health Organization. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. 2011.
- [306] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.
- [307] Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990;228:83–90.
- [308] Jolivot P-A, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B, et al. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Crit Care* 2014;18:643.
- [309] Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LRE. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf* 2016;39:847–57.

- [310] Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001;161:2317–23.
- [311] Otero-López M, Castaño-Rodríguez B, Pérez-Encinas M, Codina-Jané C, Tamés-Alonso MJ, Sánchez-Muñoz T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp* 2008;32:38–52.
- [312] Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf* 2012;35:105–26.
- [313] Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27:538.
- [314] Baena MI, Marin R, Martínez-Olmos J. New criteria of assessing preventability of drug-related problems. An updated review based on the experience with 2558 people. *Pharm Care Esp* 2002;4:393–6.
- [315] World Health Organization. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015.
- [316] European Commission. The 2015 Ageing Report: Economic and budgetary projections for the EU-28 Member States (2013-2060). 2015.
- [317] Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España 2014-2064. 2015.
- [318] Boyd K, Murray SA. Recognising and managing key transitions in end of life care. *BMJ* 2010;341:c4863.
- [319] Anderson F, Downing G, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Pall Care* 1996;9:26–32.
- [320] Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7:128–33.
- [321] Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:240–7.
- [322] The Gold Standards Framework. The GSF Prognostic Indicator Guidance. *End Life Care* 2010;4:62–4.
- [323] Gomez-Batiste X, Martinez-Munoz M, Blay C, Amblas J, Vila L, Costa X, et al. Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in the general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. *BMJ Support Palliat Care* 2012;3:300–8.
- [324] Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X. Identification of people with chronic advanced diseases and need of palliative care in sociosanitary services: elaboration of the NECPAL CCOMS-ICO© tool. *Med Clin (Barc)* 2013;140:241–5.
- [325] Gregorio Gil P, González-García P, Gutiérrez-Rodríguez J, Verdejo Bravo C. Manual del residente en geriatría. 2011.
- [326] Reisberg B. Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia. *Int Psychogeriatr* 2007;19:421–56.
- [327] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566–72.
- [328] Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability. *Int Disabil Stud* 1988;10:64–7.



- [329] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310:2191–4.
- [330] Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida en España, actualización 2016. 2016.
- [331] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985;40:111–8.
- [332] Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247–54.
- [333] Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health* 1982;5:58–67.
- [334] Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979;242:623–32.
- [335] Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Accame E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Farm Hosp* 2011;35:236–43.
- [336] Molist Brunet N, Espauella Panicot J, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Altimiras Roset J, et al. A patient-centered prescription model assessing the appropriateness of chronic drug therapy in older patients at the end of life. *Eur Geriatr Med* 2015;6:565–9.
- [337] Reljic T, Kumar A, Klocksieben FA, Djulbegovic B. Treatment targeted at underlying disease versus palliative care in terminally ill patients: a systematic review. *BMJ Open* 2017;7:e014661.
- [338] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
- [339] Hellström LM, Bondesson Å, Höglund P, Midlöv P, Holmdahl L, Rickhag E, et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:741–52.
- [340] Patel CH, Zimmerman KM, Fonda JR, Linsky A. Medication Complexity, Medication Number, and Their Relationships to Medication Discrepancies. *Ann Pharmacother* 2016;50:534–40.
- [341] Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Heal* 2015;73:50.
- [342] Raschi E, Piccinni C, Signoretta V, Lionello L, Bonezzi S, Delfino M, et al. Clinically important drug-drug interactions in poly-treated elderly outpatients: a campaign to improve appropriateness in General Practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015.
- [343] Amado E, Coma A, Cruz R, Diogène E, Galvan L, Magem D, et al. Índex de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica. 2016.
- [344] Frankenthal D, Lerman Y, Lerman Y. The impact of hospitalization on potentially inappropriate prescribing in an acute medical geriatric division. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;37:60–7.
- [345] Cahir C, Moriarty F, Teljeur C, Fahey T, Bennett K. Potentially Inappropriate Prescribing and Vulnerability and Hospitalization in Older Community-Dwelling Patients. *Ann Pharmacother* 2014;48:1546–54.

- [346] Todd A, Husband A, Andrew I, Pearson S-A, Lindsey L, Holmes H. Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life-limiting illness: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2016;0:1–9.
- [347] Todd A, Nazar H, Pearson S, Andrew I, Baker L, Husband A. Inappropriate prescribing in patients accessing specialist palliative day care services. *Int J Clin Pharm* 2014;36:535–43.
- [348] Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–46.
- [349] Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015;in press.
- [350] Lee JK, Slack MK, Martin J, Ehrman C, Chisholm-Burns M. Geriatric patient care by U.S. pharmacists in healthcare teams: Systematic review and meta-analyses. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1119–27.
- [351] Spinewine A, Dhillon S, Mallet L, Tulkens PM, Wilmotte L, Swine C. Implementation of Ward-Based Clinical Pharmacy Services in Belgium — Description of the Impact on a Geriatric Unit. *Ann Pharmacother* 2006;40:720–8.
- [352] Walsh D, Lavan A, Cushen A-M, Williams D. Adverse drug reactions as a cause of admission to a Dublin-based university teaching hospital. *Ir J Med Sci* 2015;184:441–7.
- [353] Alsbou M, Alzubiedi S, Alzobi H, Abu N. Adverse drug reactions experience in a teaching hospital in Jordan. *Int J Clin Pharm* 2015;37:1188–93.
- [354] Ahern F, Sahm LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. *Emerg Med J* 2014;31:24–9.
- [355] Ahmed B, Nanji K, Mujeeb R, Patel MJ. Effects of Polypharmacy on Adverse Drug Reactions among Geriatric Outpatients at a Tertiary Care Hospital in Karachi: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2014;9:e112133.
- [356] Sino CGM, Bouvy ML, Jansen P a F, Schop IMB, Egberts TCG, Schuurmans MJ. Signs and symptoms indicative of potential adverse drug reactions in homecare patients. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:920–5.
- [357] Wierenga PC, Buurman BM, Parlevliet JL, van Munster BC, Smorenburg SM, Inouye SK, et al. Association between acute geriatric syndromes and medication-related hospital admissions. *Drugs Aging* 2012;29:691–9.
- [358] Delgado Silveira E, Alvarez Díaz A, Pérez Menéndez-Conde C, Muñoz García M, Cruz-Jentoft A, Bermejo Vicedo T. Results of integrating pharmaceutical care in an Acute Geriatric Unit. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47:49–54.
- [359] Haag JD, Davis AZ, Hoel RW, Armon JJ, Odell LJ, Ross A. Dierkhising, et al. Impact of Pharmacist-Provided Medication Therapy Management on Healthcare Quality and Utilization in Recently Discharged Elderly Patients. *Am Heal Drug Benefits* 2016;9:259–68.
- [360] Petrovic M, Somers A, Onder G. Optimization of Geriatric Pharmacotherapy: Role of Multifaceted Cooperation in the Hospital Setting. *Drugs Aging* 2016;33:179–88.
- [361] Tallon M, Barragry J, Allen A, Breslin N, Deasy E, Moloney E, et al. Impact of the Collaborative Pharmaceutical Care at Tallaght Hospital (PACT) model on medication appropriateness of older patients. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2016;23:16–21.



- [362] Elliott RA, Callaghan CO, Paul E, George J. Impact of an intervention to reduce medication regimen complexity for older hospital inpatients. *Int J Clin Pharm* 2013;35:217–24.
- [363] Moroni M, Zocchi D, Bolognesi D, Abernethy A, Rondelli R, Savorani G, et al. The “surprise” question in advanced cancer patients: A prospective study among general practitioners. *Palliat Med* 2014;28:959–64.
- [364] Lakin JR, Robinson MG, Bernacki RE, Powers BW, Block SD, Cunningham R, et al. Estimating 1-Year Mortality for High-Risk Primary Care Patients Using the “Surprise” Question. *JAMA Intern Med* 2016;176:1863–5.
- [365] Bernabeu-Wittel M, Murcia-Zaragoza J, Hernández-Quiles C, Escolano-Fernández B, Jarava-Rol G, Oliver M, et al. Development of a six-month prognostic index in patients with advanced chronic medical conditions: The PALIAR score. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:551–65.
- [366] Amblàs Novellas J, Espauella-panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo XXI: a propósito de los índices de fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016. doi:10.1016/j.regg.2016.07.005.
- [367] Gomez-Batiste X, Martinez-Munoz M, Blay C, Amblas J, Vila L, Costa X, et al. Utility of the NECPAL CCOMS-ICO(C) tool and the Surprise Question as screening tools for early palliative care and to predict mortality in patients with advanced chronic conditions: A cohort study. *Palliat Med* 2016. doi:10.1177/0269216316676647.

## 9. PUBLICACIONES

---

Acontecimientos Adversos por Medicamentos en pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico de vida limitada al ingreso en una Unidad de Geriatría de Agudos

PUBLICACIONES

279



## Artículos

1. Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73(1): 79-89.

## Comunicaciones orales en congresos:

1. Sevilla Sánchez D, Molist Brunet N, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Espauella Panicot J. Acontecimientos Adversos por Medicamentos en pacientes con enfermedad crónica avanzada (paliativos) al ingreso en una unidad de geriatría de agudos. 60 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Valencia, 10-13 noviembre 2015.
2. Sevilla Sánchez D, Molist Brunet N, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Espauella Panicot J. Medicación potencialmente inapropiada según criterios STOPP/START versión 2 en pacientes con enfermedad crónica avanzada (paliativos) al ingreso en una unidad de geriatría de agudos. 60 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Valencia, 10-13 noviembre 2015.

## Comunicaciones formato póster en congresos:

1. Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse Drug Events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. 6 th International Workshop on Higher Education, Vic, 14 – 17 junio 2016.



# Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission

Daniel Sevilla-Sanchez<sup>1</sup>  · Núria Molist-Brunet<sup>1</sup> · Jordi Amblàs-Novellas<sup>1</sup> · Pere Roura-Poch<sup>1</sup> · Joan Espauella-Panicot<sup>1</sup> · Carles Codina-Jané<sup>1</sup>

Received: 7 April 2016 / Accepted: 21 September 2016 / Published online: 4 October 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Abstract

**Purpose** Adverse drug events (ADEs) lead to adverse clinical outcomes such as hospitalization. There is little information about the characteristics of ADEs in patients with advanced chronic conditions and have a prognosis of limited life expectancy. This study aimed to evaluate (i) the prevalence of ADEs at the time of admission to hospital, (ii) the causality, severity, and preventability of the ADEs, and (iii) the clinical and pharmacological characteristics associated with the ADEs.

**Methods** This is a prospective cross-sectional study (county of Osona, Catalonia, Spain). We included patients who required palliative care as identified by the NECPAL CCOMS-ICO tool who were hospitalized in an acute geriatric unit (AGU). A system of alerts (*trigger tool*) was used together with a multidisciplinary review for the detection of the ADEs.

**Results** Over the course of 10 months, 235 patients were recruited. Seventy-six ADEs affecting 24.68 % of the sample were identified, and of these, 23 (30.26 % of the ADEs; 8.51 % of the sample) were directly related to hospitalization. The multivariate logistic regression analysis identified the following risk factors: presence of extreme polypharmacy ( $\geq 10$  medications) (OR = 3.02; 95 % CI = 1.48–6.19), anticholinergic burden according to the Anticholinergic Drug Scale (ADS) (OR = 2.32; 95 % CI = 1.13–4.78), and treatment

complexity according to the Medication Regimen Complexity Index (MRCI) scale (OR = 2.90; 95 % CI = 1.44–5.83). The vast majority (94.45 %) of the ADEs were considered to be preventable. There were no differences in the survival of the patients.

**Conclusions** ADEs are common, largely preventable, and implicated in the hospitalization of patients who require palliative care.

**Keywords** Adverse drug events · Palliative care · Polypharmacy · Hospital admission · End-of-life · Chronic disease

## Introduction

Patient safety is considered to be one of the essential elements for quality in health care systems. Adverse drug events (ADEs), defined as harm caused by the use (or the non-use) of a medication, lead to negative health outcomes and pose a risk to the safety of patients. The severity of ADEs may vary and result in management at a community or primary care center or a visit to a hospital emergency department, admission to hospital, or even death [1, 2]. Depending on type, methodology, and study population, it is estimated that ADEs are a partial or main reason accounting for hospitalization in roughly 5 to 20 % of all cases [3–6]. ADEs are not only a risk factor for patient morbidity and mortality; they also increase the economic burden of health care [7], especially if we keep in mind that most ADEs are preventable [8].

Advances in treatment are responsible for the rise of life expectancy and the geriatric population and with it the presence of multiple chronic conditions. As a result, polypharmacy (the use of multiple drugs) has become a common phenomenon in the elderly population [9, 10].

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00228-016-2136-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Daniel Sevilla-Sanchez  
danielsevillasanchez@gmail.com

<sup>1</sup> Hospital Universitari de Vic, Hospital de la Santa Creu de Vic, Vic, Barcelona, Spain

Polypharmacy increases the risk of inappropriate medication [11–13], i.e., a situation where the risks of using a medication outweigh the benefits, which leads to an increased risk for ADEs [14]. Other risk factors that have also been associated with the occurrence of an ADE are advanced age [15], some groups of high-risk medications [16, 17], a recent hospitalization, care by multiple specialists, or non-adherence to treatment [4, 18].

Other consequences of the rise in the geriatric population are the general increase in patients with very advanced chronic diseases as well as those in situations of extreme frailty, whose life expectancy is limited and who are receiving palliative care [19, 20].

Little is known about ADEs in patients with advanced chronic conditions who require palliative care, so the objectives of this study are to evaluate in this population (1) the prevalence of ADEs at the time of admission to hospital; (2) the causality, severity, and preventability of the ADEs; and (3) the clinical and pharmacological characteristics associated with the ADEs.

## Methods

### Definitions

An ADE is defined as any injury, mild or severe, caused by the therapeutic use (including non-use) of a medication [21]. In addition, ADEs can be classified as preventable ADEs, when they are caused by a medication error, or as non-preventable ADEs (also known as adverse drug reactions—ADRs), when they occur despite the appropriate use of medications, i.e., there is injury involved but no error (Online Resource 1).

### Design and setting and inclusion and exclusion criteria

This was a prospective cross-sectional study conducted in the acute geriatric unit (AGU) of a second-level hospital (the referral hospital for the Osona County of Barcelona Province, Catalonia, Spain).

All of the patients identified (according to their characteristics at baseline) with advanced chronic conditions in need of palliative care and limited life expectancy as determined by the NECPAL test were included (consecutively to complete the sample size). Patients with a length of stay under 24 h as well as any who were transferred from other hospitals or units other than the emergency and observation departments (usual route of hospitalization) were excluded.

### NECPAL test

In order to identify the patients with advanced chronic conditions in need of palliative care and limited life expectancy

(end-of-life patients) among all the patients admitted to the AGU, we used the *NECPAL CCOMS-ICO*© tool (Spanish acronym for *Necesidades Paliativas Centro Colaborador de la Organización Mundial de Salud—Instituto Catalán de Oncología*; in English: *Palliative Needs World Health Organization Collaborating Centre—Catalan Institute of Oncology*) (Online Resource 2) [22, 23]. This test is based on the British *Prognostic Indicator Guidance—Gold Standard Framework (PIG/GSF)* [24], which was adapted to account for differences in cultural background and has also been adapted for the clinical setting and also includes severity and progression (general and specific) indicators.

The *NECPAL CCOMS-ICO*© tool includes four categories of indicators (Online Resource 2): (i) the “surprise question” (Would you be surprised if this patient were to die in the next 12 months?); (ii) choice/request or need for palliative care; (iii) general clinical indicators of severity and progression, including comorbidity and use of resources; and (iv) specific indicators of disease. Patients were considered to be NECPAL positive (NECPAL +) if the answer to the surprise question was “no” and they were positive in at least one other category. Identification of NECPAL + patients was made by the physicians in charge of the AGU.

### Procedures and data collection

The presence of ADEs was determined at the time of admission of every patient identified as NECPAL +. This was done by conducting a medical record review using an alert system to identify these ADEs [25–29] (*trigger tool system*) (Online Resource 3) as well as a discussion of each case by a multidisciplinary team comprising a pharmacist and two physicians (in charge of the AGU).

In essence, the *trigger tool* system consists of alert signals that identify the presence or use of certain medications, laboratory parameters, or diagnoses/symptoms that may indicate the existence of an ADE. It is based on the assumption that the presence of any new symptoms, alterations, or conditions may be due to the acute or chronic use or non-use of a drug. Hence, for every patient included, the drugs administered in the emergency room, lab tests, and clinical course were reviewed with the aim of detecting any “triggers.” This review also collected any events suggestive of ADEs that did not match any “trigger.” When an event or “trigger” is found (the review functions as a primary screening system), it must be determined whether or not an ADE really exists, i.e., the causality must be established.

Therefore, for every ADE that was initially identified, the Naranjo algorithm [30] was used to determine causality. This probability scale classifies ADEs (in order of increasing certainty) as doubtful, possible, probable, or definite (Online Resource 4). If an ADE due to subtherapeutic use or omission of treatment was suspected, the Hallas algorithm was used

[31] (Online Resource 5). A suspected ADE was considered to be a true positive if the whole team responsible for the patient agreed that it was the cause for the patient's admission or that it contributed in part to the patient's admission and the Naranjo and Hallas algorithms had shown there was probable or definite causality.

Evaluation of the preventability of each ADE was performed using the Schumock-Thornton algorithm [32] (Online Resource 6). This algorithm classifies ADEs as unavoidable (corresponding to an ADR) when there is no error involved or avoidable (corresponding to preventable ADEs) when an associated error does exist (i.e., a medication error).

Assessment of the severity of the ADEs that were identified was performed using the classification system of the *Institute for Healthcare Improvement* [33] (and its Spanish version [21]) (Online Resource 7). ADEs responsible for the hospitalization of the patients were considered to be the ones in the more severe categories (category F to I).

The following variables were collected to determine whether risk factors were present:

- Demographic: age, gender, and place of origin (habitual residence or nursing home)
  - Pharmacologic
1. Number of medications and level of polypharmacy: No polypharmacy when 0–4 medications were used; moderate polypharmacy when 5–9 medications were used; extreme polypharmacy when  $\geq 10$  medications were used. For fixed drug combinations, each component was counted individually
  2. Qualitative classification of drugs under the Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC) classification system
  3. Presence of *Potentially Inappropriate Medication* according to Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) criteria, version 2 ( $\geq 1$  criterion) [34] and to the Medication Appropriateness Index (MAI) [35]: According to recommendations from the STOPP criteria, Screening Tool to Alert doctors to the Right, Appropriate, Indicated Treatment (START) “drug list” from STOPP-START criteria has not been used (lack of justification in end-of-life patients)
  4. Anticholinergic burden as per Drug Burden Index (DBI) [36] and Anticholinergic Drug Scale (ADS) [37]
  5. Treatment complexity as per the *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) scale [38]
- Clinical
1. Reasons for admission and baseline diagnoses according to the *International Classification of Diseases—ICD 9*
  2. Advanced/palliative chronic disease category: (i) oncology-hematology; (ii) advanced organ failure

(cardiovascular, renal, hepatic, pulmonary, neurological); and (iii) dementia

3. Geriatric syndromes: falls, dysphagia, pain, ulcers, constipation, dyspnea, hearing loss, visual impairment, malnutrition, insomnia, depressive-anxiety syndrome, and urinary incontinence
4. Cognitive assessment: Classified as absent, mild, moderate, or severe according to scales used to rate level of cognitive decline or dementia [39] (GDS-FAST scale in Alzheimer's disease; CDR scale for other types of dementia)
5. Functional evaluation according to the Barthel Index [40]
6. Previous hospitalizations, length of stay, and discharge destination (return to home/place of habitual residence; transfer to intermediate care unit)
7. Mortality during hospitalization and the follow-up period (in weeks) 1, 2, 4, 8, and 12. These data were obtained from hospital mortality records. In cases of survival to hospital discharge, mortality data were obtained from intermediate care and primary care records

### Statistical analysis

SPSS software (version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL) was used for the statistical analysis. To calculate the sample size, a worse-case scenario was assumed, i.e., an expected incidence rate of total ADEs (both as the main cause and a contributing factor for hospitalization) of 20 % [3]. It was estimated that the population classified as NECPAL + would be about 1.5 % of the total population of the region [22] (2013 population census, 155,025 inhabitants), which would result in a total of 2326 individuals who could be hospitalized. Taking into account a 5 % of accuracy with a 95 % confidence level and a 5 % of dropouts, it was estimated that a total of 235 patients should be included.

For the comparison of the quantitative variables, the *Kolmogorov-Smirnov* test was used to assess the sample normal distribution. When the sampling distribution was normal, *Student's T test* should be used for comparing the groups and, when distribution was not normal, the *Mann-Whitney U test* would be applied. The *chi-square test* was used for comparing qualitative variables. The analysis of the risk factors associated with ADEs was performed using univariate logistic regression, in order to estimate the *odds ratio* and 95 % confidence intervals (CI). For variables without any recognizable pattern for differentiation of the population groups, if the sampling distribution did not satisfy normality criteria, the different quartiles were examined, together with differences in means and medians of the sample (based on whether normality of distribution was present). Factors for which an association was found in the univariate regression analysis were included in a model of multivariate logistic regression. A survival



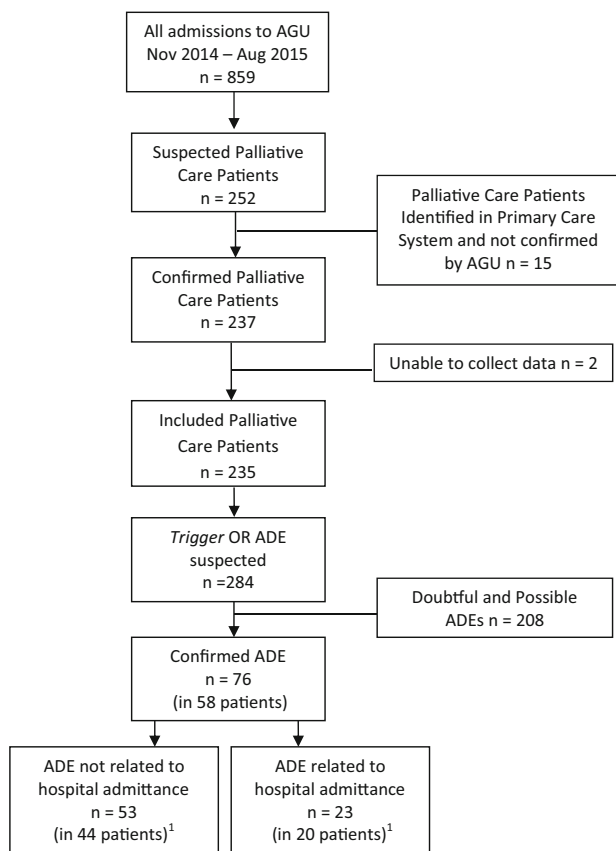
analysis model using the Kaplan-Meier method was performed, and the log-rank test was used for the comparison of variables related to survival.

## Results

### General characteristics

Between November 2014 and August 2015, 235 patients with advanced chronic diseases who required palliative care were recruited (Fig. 1). Baseline characteristics (Table 1) showed high prevalence of different degrees of cognitive impairment (70.6 %) and severe or total functional dependence (48.08 %). Similarly, the cases of severe dementia represented the main reason for identifying patients as being in need of palliative care (52.80 %). Diseases of the respiratory and cardiovascular systems appeared as the most frequent diagnoses at admission (Table 2).

With regard to quantitative pharmacological characteristics (Tables 1 and 3), a high rate of polypharmacy (mean of 9.46 medications/patient) and a large group of patients with extreme polypharmacy ( $\geq 10$  medications) (46.80 %) stand out.



1: Six patients had simultaneous ADEs that were related to hospitalization together with other ADEs that were not related to hospitalization

**Fig. 1** Flow diagram of patients included and adverse drug events. AGU acute geriatric unit, ADE adverse drug event

Qualitative characteristics show high prevalence of inappropriate medication according to STOPP criteria (88.5 %) together with high levels of treatment complexity (mean MRCI score 38.00) (Table 1). Anticholinergic burden was 1.16 (range 0–5.96) according to the DBI and 3.00 (range 0–16) on the ADS.

### Adverse drug events: incidence, causality, severity, and preventability

The identification of the ADEs found 236 “triggers” together with another 48 incidents of possible cases of ADEs. The Naranjo algorithm eliminated 208 cases (doubtful or possible causality), so we ended up with 76 definite ADEs (in 58 different patients, 24.68 % of the sample) assessed as having probable (76.31 %) or definite (23.69 %) causality (Fig. 1). “Trigger tool” shows 91.89 % of sensibility and 83.33 % negative predictive value.

Five drug classes made up 73.68 % of the ADEs (Table 4): antithrombotics, steroids, diuretics, analgesics, and anti-inflammatories. Grouping the medications according to their effects on a specific physiologic system shows how the drugs targeting five body systems represented 92.11 % of the ADEs (Table 4): cardiovascular, blood and hematopoietic organs, endocrine hormones (except sex hormones and insulin), nervous system, and musculoskeletal system.

The major ADEs found were excessive anticoagulation (17.11 %), hyperglycemia secondary to corticosteroid use (17.11 %), metabolic/electrolyte disturbances due to the use of diuretics and supplements (14.47 %), acute renal failure caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (9.21 %), and opioid-related constipation (9.21 %) (Table 4).

With respect to severity, 53 ADEs (69.74 %) in 44 different patients were category E (temporary harm and requires intervention), 19 (25.00 %) were category F (temporary harm that requires initial or prolonged hospitalization), 2 (2.63 %) were category G (permanent harm), and 2 (2.63 %) were category H (harm that compromises the patient’s life and requires intervention to sustain it). No category I (contributes to patient’s death) ADEs were identified. The 23 ADEs identified as category F, G, or H (30.26 % of the total) affected 20 different patients, which means that the hospitalization of 8.51 % of the patients included in this study was directly related to an ADE. The other 53 ADEs affected 44 different patients, so that in 18.72 % of the sample included in the study, ADEs were implicated as a contributing or relevant factor associated to hospital admission. Six patients simultaneously presented with ADEs as a main cause for admission to hospital together with other ADEs that were not a cause for hospitalization (the total sample of patients affected by ADEs was 58 different patients).

With respect to preventability and according to the Schumock-Thornton test, 94.45 % of the ADEs were

**Table 1** Baseline characteristics of the patients included

Variable	Result																								
Number of patients	235																								
Age	86.80 years (SD = 5.37; rank = 66–100)																								
Gender	Women = 154 (65.50 %); men = 81 (34.50 %)																								
Place of origin	Home = 153 (65.10 %); nursing home = 82 (34.90 %)																								
Geriatric syndromes	<table border="0"> <tr> <td>Falls</td> <td>108 (46.00 %)</td> <td>Constipation</td> <td>146 (62.10 %)</td> </tr> <tr> <td>Dysphagia</td> <td>108 (46.00 %)</td> <td>Visual impairment</td> <td>59 (25.10 %)</td> </tr> <tr> <td>Pain</td> <td>74 (31.50 %)</td> <td>Malnutrition</td> <td>69 (29.40 %)</td> </tr> <tr> <td>Ulcers</td> <td>55 (23.40 %)</td> <td>Insomnia</td> <td>138 (58.70 %)</td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>94 (40.00 %)</td> <td>Depression/anxiety</td> <td>111 (47.20 %)</td> </tr> <tr> <td>Hearing loss</td> <td>79 (33.60 %)</td> <td>Urinary incontinence</td> <td>179 (76.20 %)</td> </tr> </table>	Falls	108 (46.00 %)	Constipation	146 (62.10 %)	Dysphagia	108 (46.00 %)	Visual impairment	59 (25.10 %)	Pain	74 (31.50 %)	Malnutrition	69 (29.40 %)	Ulcers	55 (23.40 %)	Insomnia	138 (58.70 %)	Dyspnea	94 (40.00 %)	Depression/anxiety	111 (47.20 %)	Hearing loss	79 (33.60 %)	Urinary incontinence	179 (76.20 %)
Falls	108 (46.00 %)	Constipation	146 (62.10 %)																						
Dysphagia	108 (46.00 %)	Visual impairment	59 (25.10 %)																						
Pain	74 (31.50 %)	Malnutrition	69 (29.40 %)																						
Ulcers	55 (23.40 %)	Insomnia	138 (58.70 %)																						
Dyspnea	94 (40.00 %)	Depression/anxiety	111 (47.20 %)																						
Hearing loss	79 (33.60 %)	Urinary incontinence	179 (76.20 %)																						
Cognitive function	No cognitive impairment = 69 (29.4 %) Mild cognitive impairment = 33 (14.00 %) Moderate cognitive impairment = 46 (19.60 %) Severe cognitive impairment = 87 (37.00 %)																								
Functional abilities (Barthel Index)	Some dependence or independence (BI 80–100) = 35 (14.91 %) Slight dependence (BI 60–75) = 34 (14.46 %) Moderate dependence (BI 40–55) = 53 (22.55 %) Severe dependence (BI 20–35) = 51 (21.70 %) Total dependence (BI 0–15) = 62 (26.38 %)																								
Reasons for classification of patients in need of palliative care	Severe dementia = 52.80 % Advanced organ disease (cardiovascular, renal, hepatic, pulmonary and neurologic) = 33.60 % Advanced oncologic/hematologic disease = 13.60 %																								
Previous hospitalizations	1.16 (median)																								
Length of stay (days)	6.45 (median)																								
Discharge destination	Nursing home or home = 111 (47.20 %) Intermediate care = 90 (38.30 %) Death = 34 (14.50 %)																								
Pharmacologic characteristics	Mean polypharmacy = 9.46 (SD = 3.77; rank = 1–22) No polypharmacy = 8.10 % Moderate polypharmacy = 45.10 % Extreme polypharmacy = 46.80 % Inappropriate medication ( $\geq 1$ STOPP criteria) = 88.5 % Inappropriate medication (MAI criteria) = 23.00 (SD = 18.47; rank = 0–86) Anticholinergic burden per DBI = 1.16 (SD = 0.97; rank = 0–5.96) Anticholinergic burden per ADS = 3.00 (SD = 2.30; rank = 0–16) Treatment complexity per MRCI = 38.00 (SD = 16.54; rank = 2.00–96.50)																								

considered preventable and the remainder (5.55 %) were ADRs or unavoidable ADEs.

### Risk factors for adverse drug events

#### Baseline clinical characteristics and discharge destination

There were no differences between the groups (with or without ADEs) with regard to age, gender, place of origin, geriatric syndromes, cognitive impairment, functional ability, advanced/palliative chronic disease category, previous hospitalizations, length of hospital stay (days), discharge destination, or hospital mortality (data not shown).

#### Polypharmacy

There were greater numbers of medications used in the group of patients who had ADEs (11.05 vs. 8.94;  $p < 0.01$ ) (Table 5). The logistic regression analysis established that the presence of extreme polypharmacy ( $\geq 10$  medications) was a risk factor for ADEs (OR = 3.77; 95 % CI = 1.98–7.16) but that presence of moderate polypharmacy (5–9 medications) was not. In the subgroup of patients in whom it was determined that ADEs were the main cause for admission to hospital (as compared to the rest of the patients), an association with extreme polypharmacy was also found (OR = 3.78; 95 % CI = 1.33–10.80) (Table 5).

**Table 2** Causes for hospitalization and baseline diagnoses

Classification of diseases as per ICD-9	Diagnoses associated with hospitalization	Clinical diagnoses at baseline
Diseases of the respiratory system	128 (19.13 %)	105 (5.55 %)
Diseases of the circulatory system	110 (16.44 %)	637 (33.67 %)
Mental disorders	98 (14.65 %)	81 (4.28 %)
Diseases of the genito-urinary system	95 (14.20 %)	187 (9.88 %)
Signs, symptoms, and ill-defined conditions	55 (8.22 %)	21 (1.11 %)
Injury and poisoning	42 (6.28 %)	8 (0.42 %)
Diseases of the blood and blood-forming organs	35 (5.23 %)	75 (3.96 %)
Endocrine diseases	31 (4.63 %)	275 (14.53 %)
Diseases of the digestive system	26 (3.89 %)	111 (5.87 %)
Infectious diseases	25 (3.74 %)	9 (0.48 %)
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	8 (1.20 %)	5 (0.26 %)
Neoplasms	7 (1.05 %)	67 (3.54 %)
Diseases of the nervous system and sense organs	6 (0.90 %)	150 (7.93 %)
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	3 (0.45 %)	160 (8.46 %)
Congenital anomalies	0 (0.00 %)	1 (0.05 %)
Total	669 (100.0 %)	1892 (100.0 %)

The multivariate regression analysis pointed out that extreme polypharmacy was a risk factor both for the total of ADEs (OR = 3.02; 95 % CI = 1.48–6.19) and for the occurrence of ADEs related to admission to hospital (OR = 3.36; 95 % CI = 1.07–10.59).

#### Potentially inappropriate medication (PIM)

With respect to ADEs related to PIM, only 31.03 % of the ADEs qualified as such under STOPP criteria.

**Table 3** Use of chronic medications and distribution to therapeutic groups according to ATC classification

Therapeutic group	No. of medications (percentage)
A—alimentary tract and metabolism	449 (20.95 %)
B—blood and blood-forming organs	195 (9.10 %)
C—cardiovascular system	409 (19.09 %)
D—dermatologicals	6 (0.28 %)
G—genito-urinary system and hormones	32 (1.49 %)
H—systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins	64 (2.99 %)
J—anti-infectives for systemic use	22 (1.03 %)
L—antineoplastic and immunomodulating agents	10 (0.47 %)
M—musculoskeletal system	38 (1.77 %)
N—nervous system	673 (31.40 %)
R—respiratory system	199 (9.29 %)
S—sensory organs	43 (2.01 %)
V—various	3 (0.14 %)
Total	2143 (100 %)

Regarding inappropriate medication according to the MAI scale, PIM was higher in the group with ADEs (29.39 vs. 24.85;  $p = 0.019$ ). None of the quartiles reached statistical significance in the logistic regression analysis (*data not shown*), but it was reached in the group that was above the sample's median (median = 23; OR = 1.95; 95 % CI = 1.05–3.59). Two of the 10 criteria of the MAI questionnaire (effectiveness of medication and drug–drug clinically relevant interactions) were found to be a risk factor for the occurrence of ADEs (respectively; OR = 3.04, 95 % CI = 1.22–7.55; OR = 2.07, 95 % CI = 1.13–3.79). No relationship was found in the subgroup of patients in whom ADEs were the main cause for admission nor was any found in the multivariate analysis.

#### Anticholinergic burden

There were no differences between the groups according to the DBI in the comparison made of the anticholinergic burden, while they did exist according to the ADS (3.98 vs. 2.75;  $p < 0.05$ ). None of the quartiles reached statistical significance in the logistic regression analysis (*data not shown*), but it was reached in the group that was above the sample's median (median = 3; OR = 3.32; 95 % CI = 1.72–6.41). An association was also found with ADS scores in the subgroup of patients in whom ADEs were the main cause for admission to hospital (OR = 3.89; 95 % CI = 1.25–12.01) (Table 5).

In the multivariate analysis, ADS was only a risk factor in the total occurrence of ADEs (OR = 2.32; 95 % CI = 1.13–4.78) but not in the subgroup for which ADEs were the cause for hospitalization.

**Table 4** Medications implicated in ADEs according to ATC classification and description of ADEs

Drug class (per ATC)	No. of ADEs caused	Physiological system (per ATC)	No. of ADEs caused	Adverse drug events	No. of ADEs caused
Antithrombotics	18 (23.68 %)	Cardiovascular system	22 (28.95 %)	Decoagulation	13 (17.11 %)
Systemic corticosteroids	11 (14.47 %)	Blood and blood-forming organs	19 (25.00 %)	Secondary hypoglycemia	13 (17.11 %)
Diuretics	10 (13.16 %)	Hormones, excluding sex hormones and insulins	11 (14.47 %)	Metabolic/electrolyte disturbances	11 (14.47 %)
Analgesics	9 (11.84 %)	Nervous system	10 (13.16 %)	Acute renal failure	7 (9.21 %)
Anti-inflammatory drugs	8 (10.53 %)	Musculoskeletal system	8 (10.53 %)	Constipation	7 (9.21 %)
Cardiac therapy	5 (6.58 %)	Alimentary tract and metabolism	2 (2.63 %)	Adverse effects to exogenous substances	6 (7.89 %)
Renin-angiotensin system antagonists	5 (6.58 %)	Antineoplastic and immunomodulating agents	2 (2.63 %)	Hypotension	3 (3.95 %)
Drugs used in diabetes	2 (2.63 %)	Anti-infectives for systemic use	1 (1.32 %)	Heart failure	2 (2.63 %)
Antineoplastic agents	2 (2.63 %)	Respiratory system	1 (1.32 %)	Anemias	2 (2.63 %)
Psycholeptics	1 (1.32 %)			Artery disease	2 (2.63 %)
Cough preparations	1 (1.32 %)			Bleeding: hematuria and gastrointestinal	2 (2.63 %)
Anti-anemic preparations	1 (1.32 %)			Hyperuricemia	1 (1.32 %)
Calcium channel blockers	1 (1.32 %)			Extrapyramidal effects	1 (1.32 %)
Lipid-modifying agents	1 (1.32 %)			Urinary tract infection	1 (1.32 %)
Antibacterials for systemic use	1 (1.32 %)			Intestinal obstruction	1 (1.32 %)
				Other diseases of the hematopoietic system	1 (1.32 %)
				Other diseases of the respiratory system	1 (1.32 %)
				Malnutrition (hypocholesterolemia)	1 (1.32 %)
				White blood cell disorders	1 (1.32 %)
Total	76 (100 %)	Total	76 (100 %)	Total	76 (100 %)

### Complexity of the treatment regimen

There was a higher level of treatment complexity according to the MRCI scale in the group with ADEs (45.32 vs. 35.60;  $p = 0.01$ ). MRCI scores showed a normal distribution and were determined to be a risk factor for the presence of ADEs in patients with a score that was greater than the sample mean (mean = 38; OR = 3.63;  $p < 0.001$ ; 95 % CI = 1.88–7.03) (Table 5). An association was also found between MRCI score and the subgroup of patients in whom ADEs were the cause for hospitalization (OR = 4.19; 95 % CI = 1.35–12.94).

In the multivariate analysis, MRCI was a risk factor both for total ADEs (OR = 2.90; 95 % CI = 1.44–5.83) as for ADEs that were a cause for hospitalization (OR = 3.66; 95 % CI = 1.12–11.92).

### Survival analysis

There were no differences between the groups with or without ADEs during the short-term follow-up period (1, 2, and 4 weeks) or during medium-term follow-up (8 and 12 weeks) (Fig. 2).

### Discussion

This study is one of the first to provide a specific assessment of ADEs in patients with advanced chronic diseases who require palliative care. The results confirm the hypothesis that ADEs are an important factor of morbidity, especially as they are the cause for 8.51 % of the admissions to the AGU and a contributing factor of morbidity at admission in another 18.72 % of cases. These rates of admission to hospital (as an indicator of the severity of the ADEs) are consistent with those found in previous studies conducted in patients who may have been similar (patients hospitalized in the AGU or elderly patients >80 years), with rates between 8.33 and 12 % [3, 5, 41]. It is especially important to emphasize that the vast majority (94.45 %) of the ADEs are considered preventable, i.e., they are associated with medication errors.

The main medications implicated in ADEs (antithrombotics, steroids, diuretics, analgesics, and anti-inflammatory drugs that account for 75 % of cases) have been previously identified as causes of ADEs [42, 43]. Some of these drugs, such as the antithrombotics, are frequently used for preventive purposes, which is usually not consistent with the overall objectives

**Table 5** Determinants associated with adverse drug events

Variable	With ADEs		Hospital admission related	Univariate odds ratio (95 % CI) (all ADEs vs without ADEs)	Multivariate odds ratio (95 % CI) (all ADEs vs without ADEs)	Univariate odds ratio (95 % CI) (hospital admission related ADEs vs rest)	Multivariate odds ratio (95 % CI) (hospital admission-related ADEs vs rest)
	Without ADEs	All					
<i>N</i>	177	58 <sup>a</sup>	23 <sup>a</sup>	–	–	–	–
Number of drugs	8.94 (SD = 3.53)	11.05 (SD = 4.05)	11.85 (SD = 4.70)	–	–	–	–
Polypharmacy	16 (9.0 %)	3 (5.2 %)	1 (5.00 %)	Reference	Reference	Reference	Reference
0–4	92 (52.0 %)	14 (24.1 %)	4 (20.00 %)	OR 1.82 (0.51–6.49) <sup>b</sup>	Not applicable	OR 1.73 (0.22–13.73) <sup>b</sup>	Not applicable
5–9	69 (39.0 %)	41 (70.7 %)	15 (75.00 %)	OR 3.77 (1.98–7.16) <sup>c</sup>	OR 3.02 (1.48–6.19) <sup>c, d</sup>	OR 3.78 (1.33–10.80) <sup>e</sup>	OR 3.36 (1.07–10.59) <sup>e, d</sup>
≥10	1.16	1.27	1.31	<i>p</i> = 0.44	Not applicable	<i>p</i> = 0.37	Not applicable
BDI	SD = 0.95	SD = 1.02	SD = 0.86	OR 3.32 (1.72–6.41) <sup>e</sup>	OR 2.32 (1.13–4.78) <sup>f</sup>	OR 3.89 (1.25–12.01) <sup>e</sup>	OR 2.38 (0.69–8.14) <sup>f</sup>
ADS	2.75	3.98	3.70	SD = 1.11	SD = 3.61	OR 2.35 (0.872–6.357) <sup>e</sup>	Not applicable
MAI	SD = 1.88	SD = 3.12	SD = 1.92	OR 1.95 (1.05–3.59) <sup>e</sup>	OR 1.41 (0.72–2.76) <sup>g</sup>	OR 4.19 (1.35–12.94) <sup>e</sup>	OR 3.66 (1.12–11.92) <sup>h</sup>
MRCI	24.85	29.39	31.55	SD = 16.14	SD = 15.88	Not applicable	Not applicable
	35.60	45.32	49.72	SD = 15.14	SD = 16.01	Not applicable	Not applicable
ADE with STOPP-related criteria	–	SD = 18.52	SD = 22.23	31.03 %	10 (26.30 %)	8 (40.00 %)	Not applicable

<sup>a</sup>Six patients had simultaneous ADEs that were related to hospitalization and ADEs that were not related to hospitalization

<sup>b</sup>Comparison polypharmacy 0–4 vs ≥5

<sup>c</sup>Comparison polypharmacy 0–9 vs ≥10

<sup>d</sup>Multivariate logistic regression adjusted for ADS and MAI [MRCI not applied due to strong correlation (Pearson *r* = 0.936) with polypharmacy]

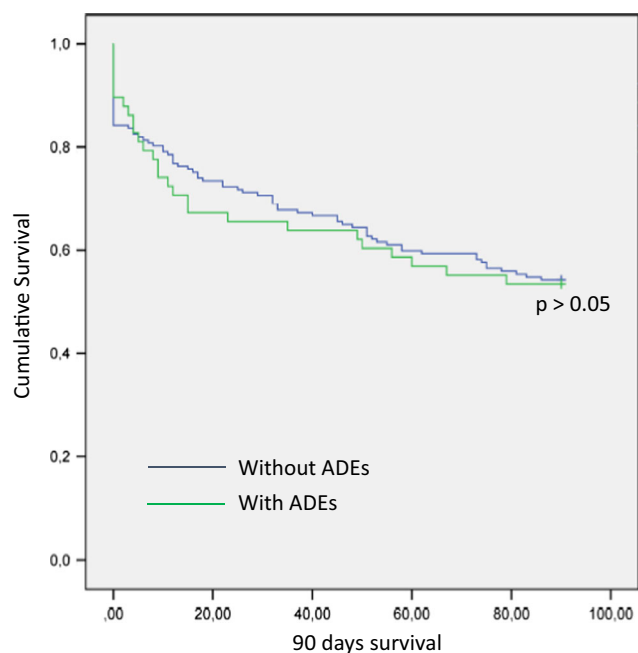
<sup>e</sup>Mean as cutoff point for univariate logistic regression

<sup>f</sup>Multivariate logistic regression adjusted for polypharmacy, MRCI and MAI

<sup>g</sup>Multivariate logistic regression adjusted for polypharmacy, MRCI and ADS

<sup>h</sup>Multivariate logistic regression adjusted for ADS and MAI [polypharmacy not applied due to strong correlation (Pearson *r* = 0.936) with MRCI]





**Fig. 2** Survival analysis

established for patients with palliative needs, which give priority to symptom management [44, 45]. Nonetheless, the use of some drugs with symptomatic goals, such as analgesics or corticosteroids, also frequently accounts for ADEs.

Regarding factors associated with ADEs, both in general as in cases in which ADEs were considered to be the cause for hospitalization, the presence of extreme polypharmacy, high anticholinergic burden, inappropriate medication, or excessive treatment complexity were associated with their occurrence; some of them had been described previously [1, 18, 46]. The high proportion of patients receiving extreme polypharmacy is remarkable, so although it is a circumstance that is observed in the elderly population (>80 years) [47], its association with ADEs (in our study the risk was more than three times as great) makes it a target for the optimization of pharmacotherapy. Whereas traditionally the cutoff point for defining patients receiving polypharmacy has been defined as the concomitant use of five or more medications [48], we were unable to corroborate this limit as a risk factor in our sample. Nevertheless, similarly to other populations, if we take 10 or more medications as the cutoff point, this indeed appears as a risk factor for the occurrence of ADEs, both in general as in cases in which ADEs are considered to be the cause for hospitalization [18, 46].

Our study has some limitations. There is no *gold standard* for the identification of ADEs, for establishing their causality or for stating their preventability. The study was conducted in a single hospital so there may be some variability in the results obtained that has not been found. That said, the methods used show potential strengths such as the prospective review of medical records and the use of trigger alerts for the identification of ADEs. Although the quality of the review may depend

on the training and skills of the reviewers, the use of a standardized tool with high sensibility and negative predictive value that is also used in other fields, such as the trigger tools [26, 49–51], lends objectivity to the study.

Performing a causal analysis of medication errors associated with preventable ADEs or describing harmless medication errors (potential ADEs) was not the aim of the study. This might have been able to describe more fully the quality of drug prescribing for the study population.

On the other hand, the evaluation and confirmation of the ADEs by a multidisciplinary team (two doctors and one pharmacist), as well as the fact that only cases with the highest prevalence according to algorithms for assessing causality were selected, provide high specificity and reliability. Unlike other studies, as this was not a retrospective study based on administrative data or voluntary reporting by health professionals, the prevalence of identified ADEs was greater [18, 52].

Other limitations originate with the tool for the identification of patients in need of palliative care itself. The NECPAL test is a screening tool for patients with a prognosis of limited life expectancy and, although it has a high sensitivity and negative predictive value, its specificity is more limited [22, 23, 53]. However, ensuring the validity of this identification method was not a purpose of this study. Therefore, differences in mortality have only been studied in the short and medium term (periods of weeks), when potential ADEs may have consequences for the outcomes of the patients. The data do not show any differences, and hence, in spite of the importance and morbidity associated with ADEs, the sluggish course seen in these patients is related to the course of their disease itself, not with the ADEs.

On the other hand, and on the understanding that ADEs are a health outcome of the “quality of prescribing” variable, we were able to detect a few factors that are associated with an increased risk for the occurrence of ADEs (extreme polypharmacy, anticholinergic burden, inappropriate medication, and treatment complexity). Indeed, this study assesses ADEs at the time of admission to hospital, so in part it can be seen as a measurement of prescribing quality at the community level and the effects of prescription on the health of patients. That said, there may be other factors that are not specifically related to the prescription itself, such as adherence to treatment, the ability to manage the patient, or pharmacotherapy follow-up, that might be added causes and which have not been assessed in the study [54–56].

With this respect, assessment of the quality of prescribing by applying a widely used tool such as the STOPP criteria is of little use [14] (barely one third of ADEs can be explained by them), which would highlight the multifactorial origin of ADEs. However, we do not have performed a detailed analysis from STOPP criteria, general distribution, and specific criteria related to ADEs, since it was not the objective of this study. Furthermore, although there were no differences in the clinical characteristics

between the groups with and without ADEs and an adjusted statistical analysis was performed, there may be other confounding variables that have not been studied and which may have conditioned the results, such as the frailty index [57].

Despite the limitations, this study corroborates the findings of previous studies concerning the importance of ADEs and underscores their relationship to admissions to hospital. Moreover, it adds new evidence with regard to a population, the one that requires palliative care, which is often excluded from studies. Based on the results of this study and despite the extensiveness of the methodology for the study of ADEs, which is difficult to reproduce in daily clinical practice outside of the research setting, a few recommendations can be made, as ADEs represent a major source of morbidity and are largely preventable. First, early identification of patients in need of palliative care should be performed in all patients with an advanced chronic disease. Second, use of high-risk medications must be reviewed on a regular basis by a multidisciplinary team for the purpose of achieving optimization of pharmacotherapy [45, 58]. Generally speaking, this optimization should be aligned with the overall goals of patient-centered care [59], in which therapy goals are established and pharmacotherapy strategies are consistent with the objectives that have been set [60]. In this way, appropriate identification, planning, and monitoring of the pharmacologic needs of these patients may help reduce hospitalizations related to ADEs, although new studies are needed to confirm this hypothesis.

## Conclusions

ADEs are common in patients with advanced chronic disease who require palliative care and are a risk factor for hospitalization. Some of the factors associated with the occurrence of ADEs are presence of extreme polypharmacy, treatment complexity, inappropriate medication, and anticholinergic burden. They may provide the basis for a multidisciplinary team to prioritize a pharmacotherapy review.

**Acknowledgments** We thank all the nurses, patients, and caregivers who have participated and collaborated in the study.

## Compliance with ethical standards

**Funding** This study was partially supported by a PhD Research Fellowship granted by “Consultori Bayes.” The funders had no role in the design, execution, analysis, interpretation, or writing of the study.

**Conflict of interests** Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, and Codina-Jane C declare that they have no conflict of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

**Ethical approval** This study was approved by the local ethics committee (ID number PR82-2014852). All procedures performed in this study met the ethical standards of the committee and the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Informed consent was obtained from all of the participants included in the study.

## References

1. Davies EA, O’Mahony MS (2015) Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 80:796–807
2. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, Arnaú JM (2016) Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol* 72:219–226
3. Somers A, Robays H, Vander Stichele R, et al. (2010) Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. *J Nutr Health Aging* 14:477–482
4. Marcum ZA, Pugh MJV, Amuan ME, et al. (2012) Prevalence of potentially preventable unplanned hospitalizations caused by therapeutic failures and adverse drug withdrawal events among older veterans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67:867–874
5. Conforti A, Costantini D, Zanetti F, et al. (2012) Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf* 4:75–80
6. Beijer HJM, de Blaey CJ (2002) Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 24:46–54
7. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. (1997) The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 277:307–311
8. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 329:15–19
9. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, et al. (2015) Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 70:989–995
10. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T (2015) The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med* 13:1–10
11. García Molina O, Olmos Jimenez R, Castellote de Varona FJ, et al. (2014) Polypharmacy related to increased risk of hip fracture in elderly patients. *Eur J Clin Pharm* 16:117–123
12. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER, Manuscript A (2014) Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 13:57–65
13. Sehgal V, Bajwa SJS, Sehgal R, et al. (2013) Polypharmacy and potentially inappropriate medication use as the precipitating factor in readmissions to the hospital. *J Fam Med Prim care* 2:194–199
14. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, et al. (2015) Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 71:1525–1533
15. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C (2012) Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging* 29:669–679
16. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, et al. (2011) Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 171:1013–1019
17. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL (2011) Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 365:2002–2012

18. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, et al. (2012) Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 60:34–41
19. Schenker Y, Arnold R (2015) The next era of palliative care. *JAMA* 314:1565–1566
20. Halpern SD (2015) Toward evidence-based end-of-life care. *N Engl J Med* 373:2001–2003
21. Otero-López M, Castaño-Rodríguez B, Pérez-Encinas M, et al. (2008) Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp* 32:38–52
22. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, et al. (2014) Prevalence and characteristics of patients with advanced chronic conditions in need of palliative care in the general population: a cross-sectional study. *Palliat Med* 28:302–311
23. Gomez-Batiste X, Martínez-Munoz M, Blay C, et al. (2012) Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in the general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. *BMJ Support Palliat Care* 3:300–308
24. The Gold Standards Framework (2010) The GSF prognostic indicator guidance. *End Life Care* 4:62–64
25. Handler SM, Hanlon JT (2010) Detecting adverse drug events using a nursing home specific trigger tool. *Ann Longterm Care* 18:17–22
26. Marcum ZA, Arbogast KL, Behrens MC, et al. (2013) Utility of an adverse drug event trigger tool in veterans affairs nursing homes. *Consult Pharm* 28:99–109
27. Handler SM, Hanlon JT, Perera S, et al. (2008) Consensus list of signals to detect potential adverse drug reactions in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 56:808–815
28. Klopotowska JE, Wierenga PC, Stuijt CCM, et al. (2013) Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS One* 8: e71045
29. Otero-López M, Dominguez-Gil A (2000) Acontecimientos Adversos por Medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 24:258–266
30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30:239–245
31. Hallas J, Harvald B, Gram LF, et al. (1990) Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 228:83–90
32. Schumock GT, Thornton JP (1992) Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 27:538
33. Griffin FA, Resar RK (2009) IHI global trigger tool for measuring adverse events (second edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement
34. O'Mahony D, O'Sullivan DP, Byrne S, et al. (2015) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44:213–218
35. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP (1992) A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 45: 1045–1051
36. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. (2007) A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 167:781–787
37. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. (2006) The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 46:1481–1486
38. George J, Phun Y-T, Bailey MJ, et al. (2004) Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother* 38:1369–1376
39. Reisberg B (2007) Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia. *Int Psychogeriatr* 19:421–456
40. Wade DT, Collin C (1988) The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability. *Int Disabil Stud* 10:64–67
41. Laroche M-L, Charnes J-P, Nouaille Y, et al. (2007) Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 63:177–186
42. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. (2007) Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 63:136–147
43. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. (2008) Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 31:545–556
44. O'Mahony D, O'Connor MN (2011) Pharmacotherapy at the end-of-life. *Age Ageing* 40:419–422
45. Molist Brunet N, Espauella Panicot J, Sevilla-Sánchez D, et al. (2015) A patient-centered prescription model assessing the appropriateness of chronic drug therapy in older patients at the end of life. *Eur Geriatr Med* 6:565–569
46. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, et al. (2014) Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol* 77:1073–1082
47. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, et al. (2014) Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol* 70:575–581
48. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. (2012) 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* 65:989–995
49. Dipoto JP, Buckley MS, Kane-Gill SL (2015) Evaluation of an automated surveillance system using trigger alerts to prevent adverse drug events in the intensive care unit and general ward. *Drug Saf* 38:311–317
50. Singh R, McLean-Plunckett EA, Kee R, et al. (2009) Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. *Qual Saf Health Care* 18:199–204
51. Carnevali L, Krug B, Amant F, et al. (2013) Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother* 47:1414–1419
52. Ruiter R, Visser LE, Rodenburg EM, et al. (2012) Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over. *Drugs Aging* 29:225–232
53. Moroni M, Zocchi D, Bolognesi D, et al. (2014) The “surprise” question in advanced cancer patients: a prospective study among general practitioners. *Palliat Med* 28:959–964
54. Yee JL, Hasson NK, Schreiber DH (2005) Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother* 39:1990–1995
55. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL (2014) Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J* 35:3267–3276
56. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. (2013) Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 34:2940–2948
57. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S (2016) Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing* 45:115–120
58. Molist Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J, et al. (2014) Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: a patient-centered approach. *Eur Geriatr Med* 5:66–71
59. Kogan AC, Wilber K, Mosqueda L (2016) Person-centered care for older adults with chronic conditions and functional impairment: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 64:e1–e7
60. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA (2006) Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 166:605–609







CONGRESO NACIONAL  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA  
HOSPITALARIA

VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015

*Comprometidos  
Contigo*

## CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

**SEVILLA SANCHEZ D, MOLIST BRUNET N, AMBLAS NOVELLAS J, CODINA JANE C,  
ESPAULELLA PANICOT J**

Han presentado la Comunicación Científica en formato oral titulada: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CRÓNICA AVANZADA (PALIATIVOS) AL INGRESO EN UNA UNIDAD DE GERIATRÍA DE AGUDOS, en **60 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria** con el lema "Comprometidos Contigo" celebrado en Valencia, del 10 al 13 de noviembre de 2015.

Valencia, 13 de noviembre de 2015.

  
  
**Dr. José Luis Poveda Andrés**  
Presidente SEFH

  
**Dr. Javier García Pellicer**  
Presidente Comité Ejecutivo

  
**Dra. Mónica Climente Martí**  
Presidenta Comité Científico

Declarado de Interés Sanitario a través de la Resolución del 02 de julio de 2015 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.





CONGRESO NACIONAL  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA  
HOSPITALARIA

VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015

*Comprometidos  
Contigo*

## CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

**SEVILLA SANCHEZ D, MOLIST BRUNET N, AMBLAS NOVELLAS J, CODINA JANE C,  
ESPAULELLA PANICOT J**

Han presentado la Comunicación Científica en formato oral titulada: **MEDICACIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA SEGÚN CRITERIOS STOPP/START VERSION 2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CRÓNICA AVANZADA (PALIATIVOS) AL INGRESO EN UNA UNIDAD DE GERIATRÍA DE AGUDOS**, en el **60 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria** con el lema "Comprometidos Contigo" celebrado en Valencia, del 10 al 13 de noviembre de 2015.

Valencia, 13 de noviembre de 2015.

  
  
**Dr. José Luis Poveda Andrés**  
Presidente SEFH

  
**Dr. Javier García Pellicer**  
Presidente Comité Ejecutivo

  
**Dra. Mónica Climente Martí**  
Presidenta Comité Científico

Declarado de Interés Sanitario a través de la Resolución del 02 de julio de 2015 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.



Montserrat Capellas Herms, com a coordinadora de Divulgació i Comunicació Científica, faig constar que  
Montserrat Capellas Herms, como coordinadora de Divulgación y Comunicación Científica, hago constar que  
I, Montserrat Capellas Herms, Science Communications Officer, confirm that

## DANIEL SEVILLA SÁNCHEZ

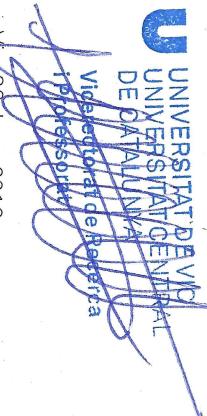
ha participat al — ha participado en el — participated in the

### 6TH INTERNATIONAL WORKSHOP ON HIGHER EDUCATION

que ha tingut lloc del 13 al 17 de juny de 2016 i ha estat organitzat pel Vicerectorat de Recerca i Professorat de la Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya  
que tuvo lugar del 13 al 17 de junio de 2016 y fue organizado por el Vicerrectorado de Investigación y Profesorado de la Universidad de Vic - Universidad Central de Cataluña  
held 13-17 June 2016 and organised by the Vice-rector of Research and Faculty of the University of Vic - Central University of Catalonia

amb un pòster — con un póster — with a poster.

I, perquè consti i tingui els efectes oportuns, signo aquest certificat.  
Y, para que conste y tenga los efectos oportunos, firmo este certificado.  
I hereby sign this certificate.

  
UNIVERSITAT DE VIC  
UNIVERSITAT CENTRAL  
DE CATALUNYA  
Vicerectorat de Recerca i Professorat



## 10. ANEXOS





## Anexo 1: Cuestionario NECPAL-CCOMS ICO ®

<b>1. PREGUNTA SORPRESA</b> (pregunta intuitiva que integra comorbilidad, aspectos sociales y otros factores)	
¿Le sorprendería que este paciente muriese en los próximos 12 meses?	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
<b>2. ELECCIÓN / DEMANDA O NECESIDAD</b> (explora si alguna de las siguientes dos preguntas es positiva)	
<b>Elección/Demanda:</b> ¿el paciente con enfermedad avanzada o su cuidador principal han solicitado, explícita o implícitamente, la realización de tratamientos paliativos/de confort de forma exclusiva, proponen limitación del esfuerzo terapéutico o rechazan tratamientos específicos o con finalidad terapéutica?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>Necesidad:</b> ¿considera que este paciente requiere actualmente medidas paliativas o tratamientos paliativos?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>3. INDICADORES CLÍNICOS GENERALES DE SEVERIDAD Y PROGRESIÓN</b> (explora la presencia de cualquier de los siguientes criterios de severidad y fragilidad extrema)	
<b>Marcadores nutricionales</b> , cualquiera de los siguientes, en los últimos 6 meses: <input type="checkbox"/> SEVERIDAD: albumina sérica < 2.5 g/dL, no relacionada con descompensación aguda. <input type="checkbox"/> PROGRESIÓN: pérdida de peso > 10 % <input type="checkbox"/> Impresión clínica de deterioro nutricional o ponderal sostenido, intenso/severo, progresivo, irreversible, y no relacionado con un proceso intercurrente.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>Marcadores funcionales</b> , cualquiera de los siguientes, en los últimos 6 meses: <input type="checkbox"/> SEVERIDAD: dependencia funcional grave establecida (Índice de Barthel < 25; ECOG > 2 o Karnofsky < 50 %). <input type="checkbox"/> PROGRESIÓN: pérdida de 2 o más ABVD (actividades básicas de la vida diaria) a pesar de intervención terapéutica adecuada. <input type="checkbox"/> Impresión clínica de deterioro funcional sostenido, intenso/severo, progresivo, irreversible, y no relacionado con un proceso intercurrente agudo.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>Otros marcadores de severidad y fragilidad extrema</b> , al menos 2 de las siguientes, en los últimos 6 meses: <input type="checkbox"/> Úlceras por decúbito persistentes (estadio III – IV). <input type="checkbox"/> Infecciones con repercusión sistémica de repetición (> 1). <input type="checkbox"/> Síndrome confusional agudo. <input type="checkbox"/> Disfagia persistente. <input type="checkbox"/> Caídas (> 2).	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Presencia de <b>distrés emocional</b> con síntomas psicológicos sostenidos, intensos/severos, progresivos y no relacionados con un proceso intercurrente agudo.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>Factores adicionales de uso de recursos</b> , cualquiera de los siguientes: <input type="checkbox"/> 2 o más ingresos urgentes (no programados) en centros hospitalarios o sociosanitarios por enfermedad crónica en el último año. <input type="checkbox"/> Necesidad de cuidados complejos / intensos continuados, bien sea en una institución o en domicilio.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>Comorbilidad:</b> > 2 patologías concomitantes	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>4. INDICADORES CLÍNICOS ESPECÍFICOS DE SEVERIDAD Y PROGRESIÓN POR PATOLOGÍAS</b> (explora la presencia de criterios objetivos de mal pronóstico para las siguientes patologías seleccionadas)	
<b>Enfermedad oncológica</b> (solo requiere la presencia de <u>un</u> criterio): <input type="checkbox"/> Diagnóstico de cáncer metastásico (estadio IV) y en algunos casos – como en las neoplasias de pulmón, páncreas, gástrica y esofágica – también en estadio III; que presentan: escasa respuesta o contraindicación de tratamiento específico, brote evolutivo en transcurso de tratamiento o afectación metastásico de órganos vitales (SNC, hígado, pulmonar masiva, etc.) <input type="checkbox"/> Deterioro funcional significativo ( <i>Palliative Performance Status</i> – PPS < 50 %). <input type="checkbox"/> Síntomas persistentes mal controlados o refractarios, a pesar de optimizar el tratamiento específico.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

<p><b>Enfermedad pulmonar crónica</b> (presencia de <u>dos o más</u> criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Disnea de reposo o de mínimos esfuerzos entre exacerbaciones.</li> <li><input type="checkbox"/> Síntomas físicos o psicológicos de difícil manejo, a pesar de tratamiento óptimo bien tolerado.</li> <li><input type="checkbox"/> En caso de disponer de pruebas funcionales respiratorias (con advertencia sobre la calidad de las pruebas), criterios de obstrucción severa: FEV1 &lt; 30 % o criterios de déficit restrictivo severo: CV forzada &lt; 40 % / DLCO &lt; 40 %.</li> <li><input type="checkbox"/> En caso de disponer de gasometría arterial basal, cumplimiento de criterios de oxigenoterapia domiciliaria o estar actualmente realizando este tratamiento en casa.</li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca sintomática asociada.</li> <li><input type="checkbox"/> Ingresos hospitalarios recurrentes (&gt; 3 ingresos en 12 meses por exacerbaciones de EPOC).</li> </ul>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<p><b>Enfermedad cardíaca crónica</b> (presencia de <u>dos o más</u> criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca NYHA estadio III o IV, enfermedad valvular severa o enfermedad coronaria extensa no revascularizable.</li> <li><input type="checkbox"/> Disnea o angina en reposo o a mínimos esfuerzos.</li> <li><input type="checkbox"/> Síntomas físicos o psicológicos de difícil manejo, a pesar de tratamiento óptimo bien tolerado.</li> <li><input type="checkbox"/> En caso de disponer de ecocardiografía: fracción de eyección severamente deprimida (&lt; 30 %) o HTAP severa (PAPs &gt; 60 mm Hg).</li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiencia renal asociada (FG &lt; 30 ml/min).</li> <li><input type="checkbox"/> Ingresos hospitalarios con síntomas de insuficiencia cardíaca / cardiopatía isquémica, recurrentes (&gt; 3 último año).</li> </ul>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<p><b>Enfermedades neurológicas crónicas (1): AVC</b> (solo requiere la presencia de <u>un</u> criterio):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Durante la fase aguda y subaguda (&lt; 3 meses post-AVC): estado vegetativo persistente o de mínima consciencia &gt; 3 días.</li> <li><input type="checkbox"/> Durante la fase crónica (&gt; 3 meses post-AVC): complicaciones médicas repetidas (neumonía por aspiración, a pesar de todas las medidas anti-disfagia); infección urinaria de vías altas (pielonefritis) de repetición &gt; 1; fiebre recurrente a pesar de antibióticos (&gt; 1 semana de ATB); úlceras por decúbito estadio III – IV refractarias; demencia con criterios de severidad post-AVC.</li> </ul>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<p><b>Enfermedades neurológicas crónicas (2): ELA y enfermedades de motoneurona, esclerosis múltiple, párkinson</b> (presencia de <u>dos o más</u> de los siguientes criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Deterioro progresivo de la función física y/o cognitiva, a pesar del tratamiento óptimo.</li> <li><input type="checkbox"/> Síntomas complejos y difíciles de manejar.</li> <li><input type="checkbox"/> Problemas en el habla / aumento de la dificultad para comunicarse.</li> <li><input type="checkbox"/> Disfagia progresiva.</li> <li><input type="checkbox"/> Neumonía por aspiración recurrente, disnea o insuficiencia respiratoria.</li> </ul>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<p><b>Enfermedad Hepática Crónica Grave</b> (solo requiere la presencia de <u>un</u> criterio):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Cirrosis avanzada: estadio Child C (determinado en ausencia de complicaciones o habiéndolas tratado y optimizado el tratamiento), puntuación de MELD-Na &gt;30 o con una o más de las siguientes complicaciones médicas: ascitis refractaria, síndrome hepato-renal o hemorragia digestiva alta por hipertensión portal persistente con fracaso al tratamiento farmacológico y endoscópico y no candidato a TIPS, en pacientes no candidatos a trasplante.</li> <li><input type="checkbox"/> Carcinoma hepatocelular: presente, estadio C o D (BCLC).</li> </ul>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<p><b>Enfermedad Renal Crónica Grave</b> (solo requiere la presencia de <u>un</u> criterio):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Insuficiencia renal grave (TG &lt; 15 ml/min) en pacientes no candidatos a tratamiento sustitutivo y/o trasplante.</li> </ul>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<p><b>Demencia</b> (presencia de <u>dos o más</u> criterios):</p>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Criterios de severidad: incapacidad para vestirse, lavarse o comer sin asistencia (GDS/FAST 6c), aparición de incontinencia doble (GDS/FAST 6d-e) o incapacidad para hablar o comunicarse con sentido -6 o menos palabras inteligibles – (GDS/FAST 7).</li> <li>□ Criterios de progresión: pérdida de 2 o más ABVD en los últimos 6 meses a pesar de intervención terapéutica adecuada (no valorable en situación hiperaguda por proceso intercurrente) o aparición de dificultad para tragar, o negativa a comer, en pacientes que no recibirán nutrición enteral o parenteral.</li> <li>□ Criterio de uso de recursos: múltiples ingresos (&gt;3 en 12 meses, por procesos intercurrentes – neumonía aspirativa, pielonefritis, septicemia, etc. – que condicionen deterioro funcional y/o cognitivo).</li> </ul>	
--	--

## Anexo 2: Criterios Stopp (Versión 2)

Criterios STOPP
Sección A: Indicación de medicación
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Cualquier fármaco prescrito sin evidencia clínica suficiente para su indicación</li><li>2. Cualquier fármaco prescrito sin recomendación de duración, donde la duración del tratamiento está bien definida</li><li>3. Cualquier duplicación de tratamiento de una misma clase, por ej: dos AINES a la vez, ISRS, diuréticos del ASA, IECAs, anticoagulación, (optimizar la monoterapia con un único fármaco de clase antes de considerar un nuevo fármaco).</li></ol>
Sección B: Sistema Cardiovascular
<ol style="list-style-type: none"><li>4. Digoxina para fallo cardíaco con función ventricular sistólica normal (no clara evidencia de su beneficio)</li><li>5. Verapamilo o Diltiazem para ICC con clase funcional III o IV (pueden empeorar el fallo cardíaco)</li><li>6. Beta-bloqueante en combinación con verapamilo o diltiazem (riesgo de paro cardíaco)</li><li>7. Beta-bloqueante con bradicardia (FC &lt; 50/min), tipo 2 de bloqueo cardíaco o bloqueo cardíaco completo (riesgo de bloqueo total o asistolia)</li><li>8. Amiodarona como terapia de primera línea en taquiarritmias supraventriculares (mayor riesgo de efectos adversos que beta-bloqueantes, digoxina, verapamilo o diltiazem).</li><li>9. Diurético del ASA como primera línea de tratamiento para la HTA (existen alternativas más seguras disponibles).</li><li>10. Diurético del ASA para los edemas maleolares (tobillos) sin evidencia clínica o bioquímica o radiológica de fallo cardíaco, fallo hepático, síndrome nefrótico o fallo renal (la elevación de las piernas y/o medias de compresión son más apropiados)</li><li>11. Diuréticos tiazídicos con hipokalemia significativa concurrente (K &lt; 3.0 mmol/L), hiponatremia (Na &lt; 130 mmol/L), hipercalcemia (Calcio sérico corregido &gt; 2.65 mmol/L) o con historia de gota (hipokalemia, hiponatremia, hipercalcemia y la gota pueden ser precipitadas por los diuréticos tiazídicos).</li><li>12. Diuréticos del ASA para el tratamiento de la HTA con presencia concurrente de incontinencia urinaria (pueden incrementar la incontinencia).</li><li>13. Agentes anti-HTA de acción central (metildopa, clonidina, moxonidina, rilmenidina, guanfacina), a no ser que exista clara evidencia de intolerancia o falta de eficacia con otros agentes anti-HTA (los agentes anti-HTA son generalmente menos tolerados en pacientes adultos que en jóvenes).</li><li>14. IECAs o ARA-II en pacientes con hiperkalemia</li><li>15. Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) concurrentemente con fármacos ahorradores de potasio (IECA, ARA-II, amilorida, triamtereno) sin monitorización del potasio (riesgo de hiperkalemia peligrosa &gt; 6.0 mmol/L). El K sérico debería ser monitorizada al menos cada 6 meses</li></ol>

## Criterios STOPP (continuación)

### Sección B: Sistema Cardiovascular (continuación)

16. Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) en fallo cardíaco severo, caracterizado por hipotensión sistólica (< 90 mm Hg) o con uso concurrente con nitratos para el tratamiento de angina (riesgo de colapso cardiovascular).

### Sección C: Fármacos antiagregantes y anticoagulantes

17. Uso a largo plazo de AAS a dosis mayores de 160 mg/día (incremento del riesgo de sangrado, sin evidencia del incremento de la eficacia).
18. AAS con historia de úlcera péptica sin el uso concomitante de IBP (riesgo aumentado de sangrado de úlcera)
19. AAS, clopidogrel, dipiridamol, antagonistas vitamina K, inhibidores directos de la trombina, inhibidores directos del factor Xa, con factores concomitantes de incremento del riesgo de sangrado, por ejemplo: hipertensión severa no controlada, diátesis hemorrágica, historia reciente y no trivial de sangrado espontáneo (incremento del riesgo de sangrado).
20. AAS + Clopidogrel para la prevención secundaria del ictus, a no ser que el paciente tenga stents coronarios implantados en los 12 meses previos, o síndrome coronario agudo concurrente, o tiene estenosis arterial carotídea de grado elevado y sintomática (sin evidencia de añadir clopidogrel al tratamiento con monoterapia).
21. AAS + antagonistas vitamina K, inhibidor directo de la trombina, inhibidor del factor Xa en pacientes con ACxFA crónica (sin beneficio de añadir AAS)
22. Antiagregantes + antagonistas vitamina K, inhibidor directo de la trombina, inhibidor del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria estable, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica (no beneficio añadido de la doble terapia).
23. Ticlopidina en cualquier situación (clopidogrel, prasugrel tienen eficacia similar, con mayor evidencia, y menos efectos adversos).
24. Antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina, inhibidor del factor Xa, para un primer episodio de TVP sin un factor de riesgo provocador de forma continua (per ej: trombofilia) durante > 6 meses (sin beneficio añadido probado).
25. Antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina, inhibidor del factor Xa, para un primer episodio de embolismo pulmonar sin un factor de riesgo provocador de forma continua (per ej: trombofilia) durante > 12 meses (sin beneficio añadido probado).
26. AINES + antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina, inhibidor del factor Xa en combinación (mayor riesgo de sangrado gastrointestinal).
27. AINES + antiagregantes sin uso profiláctico de IBP (incremento del riesgo de úlcera péptica).

## Crerios STOPP (continuación)

### Sección D: Sistema Nervioso Central y Fármacos Psicotr6picos

28. Antidepresivos tricíclicos en pacientes con demencia, glaucoma de ángulo cerrado, anomalías de la conducción cardíaca, prostatismo, historia previa de retención urinaria (riesgo de incremento de estas condiciones).
29. Antidepresivos tricíclicos iniciales como primera línea de tratamiento antidepresivo (mayor riesgo de reacciones adversas con antidepresivos tricíclicos que con ISRS o ISRN).
30. Neurolépticos con marcado-moderado efecto antimuscarínico o efectos anticolinérgicos (clorpromazina, clozapina, flupentixol, flufenazina, pipotiazida, promazina, zuclopentixol) con historia de prostatismo o retención urinaria previa (mayor riesgo de retención urinaria).
31. Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) con historia reciente o concurrente de hiponatremia significativa ( $\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$ ) (riesgo de exacerbación o precipitación de hiponatremia).
32. Benzodiacepinas durante  $> 4$  semanas (no indicación de prolongación del tratamiento, riesgo de prolongar la sedación, confusión, pérdida del balanceo, caídas, accidentes de tráfico rodado; todas las benzodiacepinas deberían ser retiradas de forma gradual si se han tomado durante  $> 4$  semanas ya que existe riesgo de síndrome de abstinencia a benzodiacepinas si se retiran de forma abrupta).
33. Antipsicóticos (otros diferentes de quetiapina o clozapina) en los pacientes con Parkinson o con enfermedad de cuerpos de Lewys (riesgo de síntomas extrapiramidales graves).
34. Anticolinérgicos o antimuscarínicos para el tratamiento de los efectos extrapiramidales causados como efectos secundarios de los neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica).
35. Anticolinérgicos o antimuscarínicos en pacientes con demencia o delirio (riesgo de exacerbación del deterioro cognitivo).
36. Antipsicóticos neurolépticos en pacientes con síntomas de comportamiento o psicológicos de la demencia, a no ser que los síntomas sean severos y los tratamientos no farmacológicos hallan fallado (incremento del riesgo de ictus).
37. Neurolépticos como hipnóticos, a no ser el problema de insomnio sea debido a la psicosis o a la demencia (riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas).
38. Inhibidores de la acetilcolinesterasa con una historia conocida de bradicardia persistente ( $< 60$  latidos/min), bloqueo cardíaco, síncope reciente no explicado o tratamiento concurrente con fármacos que bloqueen el ritmo cardíaco como beta-bloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (riesgo de fallo de la conducción cardíaca, síncope o fallo).

## Criterios STOPP (continuación)

### Sección D: Sistema Nervioso Central y Fármacos Psicotrópicos (continuación)

39. Fenotiazinas como primera línea de tratamiento, ya que existen alternativas más seguras y eficaces (Fenotiazinas son sedantes, tienen mayores efectos anti-muscarínicos en pacientes mayores, con la excepción de proclorpromazina para el tratamiento de las náuseas/vértigo/vómitos, clorpromazina para el alivio del hipo persistente, y levomepromazina como antiemético en las curas paliativas).
40. Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el tratamiento del temblor esencia (no evidencia de eficacia).
41. Anti-histamínicos de 1ª generación (existen antihistamínicos más seguros y menos tóxicos ampliamente disponibles).

### Sección E: Sistema Renal

Los siguientes fármacos son potencialmente tóxicos in pacientes mayores con insuficiencia renal aguda o crónica, con función renal con valores de TFG alteradas (mirar las fichas técnicas o las guías locales).

42. Digoxina a largo plazo a dosis mayores de 125 mcg/día si la TFG < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (riesgo de toxicidad digitálica si los niveles plasmáticos no son medidos)
43. Inhibidores directos de la trombina (Dabigatran) si TFG < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (riesgo de sangrado).
44. Inhibidores directos del factor Xa (Rivaroxaban, Apixaban) si TFG < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (riesgo de sangrado).
45. AINES si TFG < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (riesgo de deterioro de la función renal).
46. Colchicina si TFG < 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (riesgo de toxicidad colchicina).
47. Metformina si TFG < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (riesgo de acidosis láctica).

### Sección F: Sistema Gastro-Intestinal

48. Proclorpromazina o metoclopramida en pacientes con Parkinson (riesgo de incremento de los síntomas parkinsonianos).
49. IBPs para úlceras pépticas no complicadas o esofagitis péptica erosiva a dosis plenas durante > 8 semanas (la reducción de dosis o la retirada están indicadas).
50. Fármacos probables de causar estreñimiento (antimuscarínicos/anticolinérgicos, hierro oral, opioides, verapamilo, antiácidos de aluminio) en pacientes con estreñimiento crónico, donde alternativas que no causen estreñimiento estén disponibles (riesgo de agudización del estreñimiento).
51. Hierro elemental oral a dosis > 200 mg/día (hierro fumarato > 600 mg/día; hierro sulfato > 600 mg/día; hierro gluconato > 1800 mg/día) No evidencia de mejor absorción por encima de esas dosis.

### Sección G: Sistema Respiratorio

52. Teofilina como monoterapia para la EPOC (existen alternativas más seguras y eficaces, riesgo de efectos adversos debido a un índice terapéutico estrecho).
53. Glucocorticoides sistémicos en lugar de corticoides inhalados, como terapia de mantenimiento en la EPOC moderada-severa (exposición innecesaria a los efectos adversos de carácter sistémico a largo plazo y terapias inhaladas disponibles efectivas).



## Crerios STOPP (continuación)

### Sección G: Sistema Respiratorio (continuación)

54. Broncodilatadores anti-colinérgicos (Ipratropio, tiotropio) con historia de glaucoma de ángulo cerrado (puede agudizar el glaucoma) u obstrucción del flujo urinario (puede causar retención urinaria).
55. Beta-bloqueantes no selectivos (si tratamiento tópico u oral para el glaucoma) con historia de asma que requiere tratamiento (riesgo de incremento de broncoespasmo).
56. Benzodiacepinas con fallo respiratorio agudo o crónico  $pO_2 < 8.0 \text{ kPa} \pm pCO_2 > 6.5 \text{ kPa}$  (riesgo de exacerbación del fallo respiratorio).

### Sección H: Sistema musculo-esquelético

57. AINEs que no sean inhibidores selectivos de la COX-2 con historia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, a no ser que sea combinado con IBPs o anti-H2 (riesgo de recidiva de la úlcera péptica).
58. AINEs con HTA severa (riesgo de exacerbación de la HTA) o ICC grave (riesgo de exacerbación de la ICC).
59. Uso a largo plazo de AINEs (>3 meses) para el alivio del dolor de la osteoartritis donde el paracetamol no ha sido probado (los analgésicos simples son igual de efectivos para el alivio del dolor).
60. Uso a largo plazo de corticoides (>3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticoides).
61. Corticoides (otros que las inyecciones periódicas intraarticulares para el dolor mono-articular) para la osteoartritis (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticoides).
62. Uso a largo plazo de AINEs o colchicina (> 3 meses) para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para los inhibidores de la xantino-oxidasa (alopurinol, febuxostat) (los inhibidores de la xantino-oxidasa son la primera opción de tratamiento como fármacos para la gota).
63. AINES COX-2 selectivos con enfermedad cardiovascular concomitante (incremento del riesgo de infarto de miocardio o ictus).
64. AINEs con corticoides concomitantes sin IBP profiláctico (incremento del riesgo de úlcera péptica).
65. Bifosfonatos en pacientes con historia reciente o concomitante de enfermedad gastrointestinal superior: disfagia, esofagitis, gastritis, duodenitis, o úlcera péptica, sangrado gastrointestinal superior (riesgo de recidiva o exacerbación de la esofagitis, úlcera esofágica, o estructura esofágica).

### Sección I: sistema urogenital

66. Fármacos antimuscarínicos en pacientes con demencia, deterioro cognitivo crónico (riesgo de incremento de la confusión y/o agitación) o glaucoma de ángulo cerrado (riesgo de exacerbación aguda de glaucoma) o prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria).

### **Crterios STOPP (continuación)**

#### **Sección I: sistema urogenital (continuación)**

67. Bloqueadores selectivos alfa-1 en aquellos pacientes con síntomas de hipotensión ortostática o 'síncope de micción' (riesgo de precipitación de síncope recurrentes).

#### **Sección J: Sistema endocrino**

68. Sulfonilureas de acción larga (Glibenclamida, clorpropamia, glimepirida) en pacientes con DM tipo 2 (riesgo de hipoglicemia prolongada).
69. Tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona) en pacientes con ICC (riesgo de exacerbación del fallo cardíaco).
70. Beta-bloqueantes en pacientes con DM con episodios frecuentes de hipoglicemia (riesgo de supresión de los síntomas de hipoglicemia).
71. Estrógenos con historia de cáncer de mama o TVP (incremento del riesgo de recurrencia).
72. Estrógenos orales sin progestágenos en pacientes con útero intacto (riesgo de cáncer endometrial).
73. Andrógenos (hormonas sexuales masculinas) en ausencia de hipogonadismo primario o secundario (riesgo de toxicidad androgénica, sin beneficios probadas fuera de la indicación de hipogonadismo)

#### **Sección K: Fármacos que incrementan la probabilidad del riesgo de caídas en personas mayores**

74. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir la capacidad sensitiva, dañar el equilibrio).
75. Fármacos neurolépticos (pueden causar dispraxia en la marcha, parkinsonismo).
76. Fármacos vasodilatadores (bloqueadores alfa-1, antagonistas del canal de calcio, nitratos de larga acción, IECAs, ARA-II) con hipotensión postural persistente, por ej: disminución recurrente de la presión sistólica > 20 mm Hg (riesgo de síncope y caídas).
77. Hipnóticos tipo Z (zopiclona, zolpidem, zaleplon) pueden causar sedación diurna y ataxia).

#### **Sección L: Fármacos Analgésicos**

78. Uso de opiáceos fuertes orales o transdérmicos (morfina, oxicodona, fentanilo, buprenorfina, diamorfina, metadona, tramadol, petidina, pentazocina) como primera línea de tratamiento para el dolor leve (no contemplado en la escala de dolor de la OMS).
79. Uso regular (distinto si uso PRN) de opiáceos sin uso concomitante de laxantes (riesgo de estreñimiento grave).
80. Opiáceos de larga acción sin uso de opiáceos de acción rápida para el dolor incisivo o irruptivo (riesgo de persistencia de dolor severo).

**Criterios STOPP (continuación)**

Sección N: Antimuscarínicos / Riesgo de fármacos anticolinérgicos

81. Uso concomitante de dos o más fármacos anticolinérgicos o antimuscarínicos (antiespasmódicos vesicales, antiespasmódicos intestinales, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de 1ª generación) por el riesgo de incremento de la toxicidad anticolinérgica/antimuscarínica.

### Anexo 3: Anticholinergic Drug Scale (ADS)

En esta escala los fármacos son clasificados en una escala ordinal con valores de 0 a 3, en que:

- 0 representa 'actividad anticolinérgica no conocida'
- 1 representa 'potencialmente anticolinérgico según evidencia por los estudios de unión a receptores'
- 2 representa 'efectos adversos anticolinérgicos a veces notados, normalmente a dosis elevadas'
- 3 representa 'actividad anticolinérgica significativamente marcada'.

Se realiza así para cada fármaco que toma el paciente y se suman todos los valores, hasta la obtención de un número total. Para valorar el efecto de la dosis en la puntuación, para cada fármaco se procede a:

- Dosis total de fármaco  $\leq$  33 % de la dosis máxima recomendada → ponderación 1
- Dosis total de fármaco situada entre el 33-66 % de la dosis máxima recomendada → ponderación 2
- Dosis total de fármaco > 66 %-100 % dosis máxima recomendada → ponderación 3
- Dosis total de fármaco > 100 % de la dosis máxima recomendada → ponderación 4

Para los fármacos de categoría 1 no se les aplica el efecto de ponderación. Para los fármacos de categoría 2 y 3, se multiplica el número de ponderación por el de la propia categoría.

NIVEL 3		
AMITRIPTILINA	DICICLOMINA	OXIBUTININA
ATROPINA	DIMENHIDRATO	PROCICLIDINA
BENZTROPINA	DIFENHIDRAMINA	PROMETAZINA
BROMFENHIRAMINA	DOXEPINA	PROPANTELINA
CARBINOXAMINA	FLAVOXATO	PROTRIPTILINA
CLORFENHIRAMINA	HIDROXIZINA	PIRILAMINA
CLORPROMAZINA	HIOSCIAMINA	ESCOPOLAMINA
CLEMASTINA	IMIPRAMINA	TIORIDAZINA
CLOMIPRAMINA	MECLIZINA	TOLTERADINA
CLOZAPINA	NORTRIPTILINA	TRIHEXIFENADILO
DARIFENACINA	ORFENADRINA	TRIMIPRAMINA
DESIPRAMINA		

NIVEL 2		
CARBAMAZEPINA	DISOPIRAMIDA	MOLINDONA
CIMETIDINA	LOXAPINA	OXCARBAZEPINA
CICLOBENZAPRINA	MEPERIDINA	PIMOZIDA
CIPROHEPTADINA	METOTRIMEPAZINA	RANITIDINA

**NIVEL 1**

ALPRAZOLAM	DIVALPROAX-SODIUM	OLANZAPINA
AMANTADINA	ESTAZOLAM	OXAZEPAM
AMPICILINA	FAMOTIDINA	OXICODONA
AZATIOPRINA	FENTANILO	PANCURONIO
BROMOCRIPTINA	FLUOXETINA	PAROXETINA
CAPTOPRIL	FLUFENANIZA	PERFENAZINA
CEFAMANDOL	FLURAZEPAM	FENELZINA
CEFOXITINA	FLUTICASONA-SALMETEROL	PIPERACILINA
CEFALOTINA	FLUVOXAMINA	PRENISOLONA
CLORDIAZEPOXIDO	FUROSEMIDA	PREDNISONA
CLORTALIDONA	GENTAMICINA	PROCLORPERAZINA
CLINDAMICINA	HIDRALAZINA	SERTRALINA
CLONAZEPAM	HIDROCORTISONA	TEMAZEPAM
CLORAZEPATO	ISOSORBIDA	TEOFILINA
CODEINA	ISOSORBIDA DINITRATO	TIOTIXENO
CORTISONA	ISOSORBIDA MONONITRATO	TRAMADOL
CICLOSERINA	KETOTIFENO OFTALMICO	TRIAMCINOLONA
CICLOSPORINA	LOPERAMIDA	TRIAMTERENO
DEXAMETASONA	LORAZEPAM	TRIAZOLAM
DIAZEPAM	METILPREDNISOLONA	TRIFLUOPERAZINA
DIGITOXINA	MIDAZOLAM	VALPROICO ACIDO
DIGOXINA	MORFINA	VANCOMICINA
DILTIAZEM	NIFEDIPINO	WARFARINA
DIPIRIDAMOL	NIZATIDINA	

#### Anexo 4: Medication Regimen Complexity Index (MRCI).

##### Sección A:

	Forma de dosificación	Ponderación
ORAL	Capsulas / Tabletas	1
	Gárgaras / lavados bucales	2
	Chicles / comprimidos masticable	2
	Líquidos	2
	Polvos / Gránulos	2
	Spray/tabletas sublinguales	2
TOPICOS	Cremas / Geles / pomada / ungüento	2
	Apósitos	3
	Tinturas / soluciones	2
	Pastas	3
	Parches	2
	Espráis	1
OJOS, OIDOS Y NARIZ	Gotas / cremas / ungüento óticos	3
	Gotas oculares	3
NARIZ	Geles / ungüentos oculares	3
	Gotas / Cremas / Ungüentos nasales	3
	Espráis nasales	2
	INHALADORES	Accuhalers
Aerolizers		3
MDI – inhaladores ‘clasicos’		4
Nebulizadores		5
Oxigeno		3
Turbohaler		3
Otros sistemas de inhalación		3
OTROS	Dialisis	5
	Enemas	2
	Inyecciones preparadas	3
	Inyecciones no preparadas	4
	Con necesidad de ser pesados	3
	Analgesia controlada por paciente	2
	Supositorios	2
	Vaginales	2
SUMA DE LA SECCION A		

Sección B:

Frecuencia	Ponderación	Nº fármacos afectados	Total
c/24h	1		
c/24h si precisa	0.5		
c/12h	2.5		
c/12h si precisa	1.5		
c/8h	3.5		
c/8h si precisa	2		
c/6h	4.5		
c/6h si precisa	2.5		
c/4h	6.5		
c/4h si precisa	3.5		
c/2h	12.5		
c/2h si precisa	6.5		
2 veces/día	2		
2 veces/día SP	1		
3 veces/día	3		
3 veces/día SP	1.5		
4 veces/día	4		
4 veces/día SP	2		
SI PRECISA	0.5		
Días alternos o más espaciada	2		
Oxígeno SP	1		
Oxígeno < 15 h	2		
Oxígeno > 15 h	3		
SUMA DE LA SECCION B			

Sección C:

Especificaciones adicionales	Ponderación	Nº fármacos afectados	Total
Romper o dividir comprimidos	1		
Disolver polvos o comprimidos	1		
Múltiples unidades en una sola toma	1		
Dosis variables (ej: 1-2 puffs)	1		
Tomar/usa a horas concretas/especiales	1		
Tomas relacionadas con la comida (con o sin, de forma estricta)	1		
Tomar con un líquido específico	1		
Tomar/usar con especificaciones dirigidas	2		
Dosis decrecientes o crecientes	2		
Dosis diferentes (ej 1-0-2)	2		
SUMA DE LA SECCION C			



## Anexo 5: Sistema de señales de alerta (*trigger tool*)

<b>Trigger</b>	<b>Señales de laboratorio/medicación</b>	<b>Valores y comentarios</b>
1	<u>Hipoglicemia</u> (definida como una bajada de la concentración de glucosa) es encontrada en un individuo que está tomando fármacos que la pueden causar o empeorar	Glucosa < 70 mg/dL
2	<u>INR</u> supratrapéutico (límite superior por encima de lo normal) es encontrado en pacientes que toman warfarina	INR > 4.5
3	<u>Clostridium difficile</u> toxina es encontrada en individuos que están tomando fármaco que pueden causar colitis pseudomembranosa	Antígeno Cl diff + Toxina A-B Cl diff + Cultivo Cl diff +
4	<u>Hiperkalemia</u> (incremento de la concentración de potasio) es encontrado en individuos que están tomando fármacos que la pueden causar o la pueden empeorar	K <sup>+</sup> ≥ 5.5 mmol/L
5	<u>Hipokalemia</u> (disminución de la concentración de potasio) es encontrado en individuos que están tomando fármacos que la pueden causar o la pueden empeorar	K <sup>+</sup> ≤ 3.5 mmol/L
6	<u>Trombocitopenia</u> (disminución del recuento de plaquetas) es encontrado en individuos que están tomando fármacos que pueden causar o empeorar la trombocitopenia	Plaquetas < 75000/mm <sup>3</sup>
7	<u>TPP</u> supratrapéutico en individuos que están utilizando heparina	TTPA > 100 segundos
8	Concentración subterapéutica de <u>TSH</u> o concentración elevada de <u>T4</u> en individuos que están tomando fármacos que pueden causar hipertiroidismo	TSH < 0.34 µIU/L T4 > 12 µg/dL
9	<u>Hiponatremia</u> (disminución de la concentración de sodio) es encontrado en pacientes que están tomando fármacos que la pueden causar o empeorar	Na <sup>+</sup> < 130 mmol/L
10	<u>Leucopenia</u> (indicado como disminución del recuento de células blancas) es encontrado en individuos que están tomando fármacos que pueden causar leucopenia	Leucocitos < 3000 mm <sup>3</sup> /L
11	Elevación de <u>hemoglobina</u> en individuos que están utilizando agentes estimulantes de la eritropoyesis	Hb > 12.0 g/dL
12	<u>ALT</u> o <u>AST</u> elevadas es encontrada en individuos que está tomando fármacos que pueden causar toxicidad hepatocelular	ALT/AST ≥ 3x límite superior de normalidad
13	<u>Fosfatasa Alcalina</u> (FA) eleva <u>Y bilirrubina</u> total (BT) elevada en individuo que está tomando un fármaco que puede causar toxicidad hepatocelular	FA > 121 UI/L BT > 2x límite superior de normalidad

<b>Trigger</b>	<b>Señales de laboratorio/medicación (continuación)</b>	<b>Valores y comentarios</b>
14	<u>BUN</u> o <u>Creatinina</u> elevada es encontrado en individuos que están tomando fármacos que pueden incrementar el BUN o la creatinina (según criterios RIFLE)	Riesgo: 1.5 veces incremento del valor basal de Cr. Daño: 2 veces incremento del valor basal de Cr. Fallo: 3 veces (o más) incremento del valor basal de Cr.
15	<u>TSH</u> supratrapéutica o <u>T4</u> disminuida en individuos que están tomando fármacos que pueden causar hipotiroidismo	TSH > 5.6 µIU/L T4 < 6 µg/dL
16	Agranulocitosis o <u>neutropenia</u> (disminución del recuento de neutrófilos) es encontrado en pacientes que están tomando fármacos que pueden causar o empeorar la agranulocitosis o la neutropenia	Recuento de granulocitos totales < 1400/mm <sup>3</sup> .
17	<u>CPK</u> elevada es encontrada en individuos que están tomando fármacos que pueden incrementar la CPK	CPK > 269 UI/L
<b>Señales de concentración de fármacos</b>		
18	Pico o valle supratrapéutico de aminoglicósidos es encontrado en individuos que están utilizando antibióticos aminoglicósidos	<u>Amikacina</u> : pico > 30 mcg/mL; valle >8 mcg/mL <u>Gentamicina</u> : pico > 10 mcg/mL (para gram -) > 5 mcg/mL (para gram +); valle > 2 mcg/mL (para gram -) o > 1 mcg/mL <u>Tobramicina</u> : pico > 10 mcg/mL; valle > 2 mcg/mL
19	Concentración de fenitoína supratrapéutica en individuos que la toman	Fenitoína libre > 2 mcg/mL Fenitoína total > 20 mcg/mL
20	Concentración de litio supratrapéutica en individuos que la toman	Litio > 1.5 mmol/L
21	Concentración de teofilina supratrapéutica en individuos que la toman	Teofilina > 20 mcg/mL
22	Concentración de digoxina supratrapéutica en individuos que la toman	Digoxina > 2.1 ng/mL
23	Concentración de Procainamida o n-acetilprocainamida supratrapéutica en individuos que toman procainamida	Procainamida > 4 mcg/mL o procainamida+ NAPA > 30 mcg/mL
24	Concentración de primidona o concentración de fenobarbital supratrapéutica en individuos que están tomando primidona	Primidona > 10 mcg/dL

<b>Trigger</b>	<b>Señales de concentración de fármacos (continuación)</b>	<b>Valores y comentarios</b>
25	Concentración de quinidina supratrapéutica en individuos que la están tomando	Quinidina > 5 mcg/mL
26	Concentración de ácido valproico supratrapéutica en pacientes que lo están tomando	Valproico libre > 12 mcg/mL Valproico total > 100 mcg/mL
27	Concentración de fenobarbital supratrapéutica en pacientes que lo están tomando	Fenobarbital > 40 mcg/mL
28	Concentración de carbamazepina supratrapéutica en pacientes que la están tomando	Carbamazepina > 4.2 mcg/mL
29	Concentración de disopiramida supratrapéutica en pacientes que lo están tomando	Disopiramida > 5.1 mcg/mL
30	Concentración de vancomicina pico o valle supratrapéutica en individuos que la están utilizando	Vancomicina: pico > 40 mcg/mL; valle > 20 mcg/mL
31	Concentración de lidocaína supratrapéutica en paciente que la está utilizando	Lidocaína > 5 ng/mL
<b>Señales de antídotos</b>		
32	Se administra naloxona en paciente que está tomando analgésicos opiáceos	
33	Se administra vitamina k – fitomenadiona, oral, SC o IV en paciente que está tomando warfarina / acenocumarol	
34	Glucosa 50 %, Glucagón, líquido con glucosa, es administrado en individuos que están utilizando fármacos que pueden causar hipoglicemia	
35	Se administra protamina sulfato en pacientes que están utilizando Heparina	
36	Se administra anticuerpos anti-digoxina en individuos con concentración supratrapéutica de digoxina	
37	Se administra epinefrina (adrenalina) en individuos que están tomando una medicación que puede causar una reacción anafiláctica	
38	Se administra metronidazol o vancomicina en individuos que recientemente han tomado algún fármaco que puede causar colitis pseudomembranosa	
39	Se administra benzotropina, o trihexifenadilo en individuos que han tomado algún fármaco que puede causar efectos extrapiramidales	
40	Se administra lepirudina en individuos que han sufrido trombocitopenia inducida por heparina	

<b>Trigger</b>	<b>Señales de antídotos (continuación)</b>	<b>Valores y comentarios</b>
41	Se administra poliestireno sódico en individuos que han utilizado fármacos que pueden causar hiperkalemia	
42	Se administra difenhidramina (o un anti-histamínico) en un paciente que usa un medicamento y le causa una reacción alérgica	
43	Se administra flumazenilo en un paciente que usa una benzodiazepina	
44	Se administra droperidol (o un anti-emético) en un fármaco que causa náuseas o vómitos	
45	Se administra un antidiarreico en un paciente que usa un fármaco que puede causar diarrea	
<b>Otras relacionadas con intoxicaciones u falta de uso de medicamentos</b>		
46	Se administra carbón activo en un paciente que utiliza medicamentos por vía oral	
47	Se administra corticoide tópico en un paciente que usa un medicamento y le causa una reacción alérgica	
48	Se administra fenitoína, ácido valproico, levetiracetam u otro antiepiléptico en un paciente que utiliza fármacos antiepilépticos	
<b>Señales de protocolos de valoración de residentes (RAP)</b>		
49	Se alerta de una caída en un paciente que está utilizando un fármaco que puede causar o empeorar las caídas (con o sin daño)	
50	Se alerta de un delirio o SCA en pacientes que están utilizando fármacos que pueden causar o empeorar los delirios	
51	Se alerta de deshidratación o alteración en sueroterapia en pacientes que están utilizando fármacos que pueden causar o empeorar la deshidratación (la pérdida de fluido es superior a la entrada)	
<b>Otras</b>		
52	Sedación o letargia como efecto adverso relacionado con algún medicamento que lo pueda causar	
53	Rash cutáneo como efecto adverso relacionado con algún medicamento que lo pueda causar	
54	Efecto adverso causado por la parada brusca de la medicación	
55	Traslado a un nivel asistencial superior como evento adverso	

<b>Trigger</b>	<b>Diagnósticos alertantes (continuación)</b>	<b>Valores y comentarios</b>
	<u>Cardiovascular</u>	
56	Bloqueo A-V	
57	Arritmia	
58	Hipotensión	
59	Hipertensión	
	<u>Músculo esquelético</u>	
60	Mialgia	
61	Miopatía	
62	Calambres	
	<u>Gastrointestinal/hepático</u>	
63	Diarrea	
64	Estreñimiento	
65	Náuseas	
66	Vómitos	
67	Epigastralgia	
68	Dolor abdominal	
69	Hematemesis	
70	Melenas	
71	Rectorragia	
72	Hemorragia digestiva	
73	Pancreatitis	
	<u>Respiratorio</u>	
74	Tos	
75	Disnea	
76	Broncoespasmo	
77	Fibrosis pulmonar	
	<u>Dermatológico</u>	
78	Eritema multiforme	
79	Eritema nodoso	
80	Prurito	
81	Erupción cutánea	
82	Urticaria	
	<u>Neurológico/Psiquiátrico</u>	
83	Ataxia	
84	Convulsiones	
85	Mareo	
86	Discinesia	
87	Trastorno extrapiramidal	
88	Cefalea	
89	Temblor	
90	Síndrome neuroléptico maligno	
91	Insomnio	

<b>Trigger</b>	<b>Diagnósticos alertantes (continuación)</b>	<b>Valores y comentarios</b>
92	Nerviosismo	
	<u>Metabolismo/endocrinológico</u>	
93	Síndrome Cushing	
94	Hiperglucemia (diabetes)	
95	edema	
	<u>Hematológico</u>	
96	Hemorragia intracraneal	
97	Epistaxis	
98	Anemia hemolítica	
99	Anemia aplásica	
	<u>Nefro-urológico</u>	
100	Hematuria	
101	Retención urinaria	
	<u>Otros</u>	
102	Shock anafiláctico	

## Anexo 6: Resolución de aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica



### Informe del CEIC d'aprovació de l'estudi

Dr. Eduardo Kanterewicz, President del Comitè Ètic d' Investigació Clínica de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES)

Faig constar

Que d'acord amb els antecedents documentals que existeixen en els arxius del CEIC,

**Sevilla Sánchez Daniel**

consta en qualitat d'investigador/a principal del projecte:

**Estudio NECPAL-UGA: Acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes con enfermedad crónica avanzada en situación de pronóstico de vida limitada que ingresan en una Unidad de Geriatria de Agudos Codi CEIC 2014852, codi intern PR82 i que va ser aprovat per aquest CEIC el 28/01/2014.**

Que s'acompleixen els requisits d'idoneïtat del protocol en relació als objectius de l'estudi.

Que la capacitat de l'investigador i els medis disponibles son apropiats per dur a terme l'estudi.

**Eduardo Kanterewicz Binstock**

Vic, 11 de febrer de 2014

