

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Efecto de la prescripción potencialmente inapropiada en el anciano en
una unidad de corta estancia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elena Rodríguez del Río

Directores

Elpidio Calvo Manuel
Francisco Javier Martín Sánchez
Marta Sáenz de Tejada López

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**EFFECTO DE LA PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE
INAPROPIADA EN EL ANCIANO EN
UNA UNIDAD DE CORTA ESTANCIA**

TESIS DOCTORAL DE:

ELENA RODRÍGUEZ DEL RÍO

DIRIGIDA POR

ELPIDIO CALVO MANUEL
FRANCISCO JAVIER MARTÍN SÁNCHEZ
MARTA SÁENZ DE TEJADA LÓPEZ

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina

Dr. Don Elpidio Calvo, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Profesor titular del Departamento de Medicina I en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid; Dr. Don Francisco Javier Martín Sánchez, médico Adjunto del Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Profesor asociado del Departamento de Medicina I en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Dra. Dña. Marta Sáenz de Tejada, farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título “Efecto de la Prescripción Potencialmente Inapropiada en el anciano en una Unidad de Corta Estancia”, realizada por la licenciada Dña. Elena Rodríguez del Río, bajo nuestra dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid, a 10 de octubre de 2015.

Dr. Elpidio Calvo Manuel

Dr. Fco. Javier Martín Sánchez

Dra. Marta Sáenz de Tejada



Índice

Dedicatoria	4
Abreviaturas	6
Resumen	8
1. INTRODUCCIÓN	18
1.1 Envejecimiento	18
1.2 Anciano	20
1.3 Modificaciones fisiológicas asociadas al envejecimiento	22
1.3.1 Cambios farmacocinéticos en el anciano	22
1.3.2 Cambios farmacodinámicos en el anciano	28
1.4 El anciano en Urgencias y Unidades Vinculadas	30
1.5 Morbilidad relacionada con los medicamentos	33
1.5.1 Problemas relacionados con los medicamentos	37
1.5.2 Factores asociados a la aparición de Resultados Negativos de la Medicación	41
1.6 Prescripción potencialmente inapropiada	48
1.6.1 Definición y consecuencias de la prescripción inapropiada	48
1.6.2 Herramientas de detección de prescripción inapropiada	50
1.6.3 Prevención de prescripción potencialmente inapropiada	65
2. JUSTIFICACION	68
3. OBJETIVOS	70
Objetivo principal	70
Objetivos secundarios	70
4. PACIENTES Y MÉTODO	72
4.1 Diseño del estudio	72
4.2 Lugar del estudio	72
4.3 Población de estudio	72
4.4 Selección de pacientes	73
4.5 Recogida de las variables	73
4.6 Tipo de variables	76
Variables Independientes	76
Variable Resultado	81
5. ASPECTOS ÉTICOS	83
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	84
7. RESULTADOS	87
7.1 Descriptivo de los sujetos incluidos en el estudio	87
7.2 Prescripciones potencialmente inapropiadas	91
7.2.1 Criterios STOPP-START	91
7.2.2 Criterios STOPP	93
7.2.3 Criterios START	101
7.3 Asociación entre las PPI y la aparición de eventos adversos a los 30 y los 180 días	106
7.3.1 Algún evento adverso con PPI global	106
7.3.2 Algún evento adverso por procesos clínicos y sistemas fisiológicos	108
7.3.3 Revisita	112
7.3.4 Reingreso	114
7.3.5 Institucionalización	116
7.3.6 Deterioro funcional	118
7.3.7 Mortalidad	120
8. DISCUSIÓN	123
9. CONCLUSIONES	135
10. BIBLIOGRAFÍA	138
11. ANEXOS	159

Dedicatoria

Este trabajo de investigación ha sido posible gracias a la ayuda y colaboración de muchas personas a las que debo mi agradecimiento.

A Elpido Calvo, gracias por darme la oportunidad de desarrollar este trabajo y por haber aceptado la tutoría de esta tesis, así como por su implicación y colaboración para el buen desarrollo de la misma.

A Francisco Javier Martín Sánchez, gracias por haber aceptado la tutoría de esta Tesis. Por darme la oportunidad de involucrarme en el campo de la investigación, por todo tu tiempo, tu apoyo, por la confianza que has depositado en mí, por tu esfuerzo, por tus innumerables consejos y por la calma transmitida en los momentos difíciles, sin tu ayuda y apoyo este trabajo no hubiera sido posible.

A Lourdes Arias, gracias por la confianza, los ánimos y las oportunidades concedidas y porque, aun no siendo Directora de este Proyecto, siempre has estado muy pendiente del buen desarrollo del mismo.

A Marta Sáenz de Tejada por haber aceptado la tutoría de esta Tesis, así como por su colaboración en la misma.

A los farmacéuticos adjuntos, residentes y demás personal del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid por su apoyo, colaboración y amistad.

En especial quería agradecer por su implicación en esta tesis a Carlos Tallón, Ana Fernández y a Virginia Puebla por vuestra ayuda y apoyo en este proyecto y en especial Mabel Borrego, por tus consejos y gran apoyo.

Al equipo de estadística del Hospital Clínico San Carlos, en especial a Manuel Enrique Fuentes, por tu gran colaboración en el análisis estadístico de esta Tesis.

Gracias a mis amigos que me han animado a seguir hasta el final interesándose continuamente por la evolución de este proyecto.

Gracias a mis padres y hermanos por todo vuestro cariño, por poder contar con vosotros en todo momento y confiar en mí, por estar siempre a mi lado, por vuestros ánimos, por vuestra paciencia durante el desarrollo de este proyecto y por inculcarme siempre el esfuerzo en el trabajo, sin vuestra ayuda este proyecto no habría sido posible.

Y gracias a Jorge, por tu apoyo incondicional, por tu confianza en mí, por respetar todo el esfuerzo y el tiempo que he dedicado a esta investigación. Gracias por tu cariño y comprensión.

Abreviaturas

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

ACOVE: Assesing Care of Vulnerable Elders

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II

ATC: Antidepresivos tricíclicos

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CICr: Aclaramiento de creatinina

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ENEAS: Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización

GEA: Gastroenteritis aguda

GI: Gastrointestinal

HCSC: Hospital Clínico San Carlos

IB: Índice de Barthel

IC: Intervalo de confianza

ICA: Insuficiencia cardíaca aguda

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IPET: Improved Prescribing in the Elderly Tool

ISAR: Identification of Senior at Risk

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

MAI: Medication Appropriateness Index

NORGEP: Norwegian General Practice Criteria

NYHA: New York Heart Association

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

p: Significación estadística

PEA: Prescripción electrónica asistida

PPI: Prescripciones potencialmente inapropiadas

PRM: Problemas relacionados con la medicación

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

RIC: Rango intercuartílico

RNM: Resultados negativos de la medicación

SNC: Sistema nervioso central

START: Screening Tool to Alert doctors to Treatment

STOPP: Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescription

SUH: Servicio de Urgencias Hospitalarias

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada

UCE: Unidad de corta estancia

Resumen

Introducción: La prescripción potencialmente inapropiada (PPI) en los ancianos atendidos en los servicios de urgencias y en sus unidades vinculadas, es un problema frecuente. Se ha asociado con un mayor riesgo de eventos adversos de los medicamentos, de la morbilidad y de la utilización de los recursos sanitarios. Una de las herramientas más utilizadas y validadas en nuestro entorno para la detección de la PPI en pacientes ancianos son los criterios explícitos STOPP-START.

Objetivos: El objetivo principal fue estudiar la asociación entre las PPI detectadas mediante los criterios STOPP-START y la aparición de eventos adversos a los 30 y 180 días en los pacientes de 75 años o más dados de alta desde una Unidad de Corta Estancia (UCE). Los objetivos secundarios fueron: 1) Determinar la frecuencia de PPI, según los criterios STOPP-START, en los pacientes del estudio; 2) Comparar la frecuencia de pacientes con alguna PPI al ingreso, durante la estancia y al alta de la UCE; 3) Describir los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en las PPI.

Metodología: Estudio analítico observacional de una cohorte retrospectiva que incluyó a los pacientes del registro FRAIL-SSU procedentes de la UCE del Hospital Clínico San Carlos (HCSC) entre del 1 de febrero al 30 de abril de 2014. El registro FRAIL-SSU es un registro multicéntrico de una cohorte clínica multiprósito por muestreo por oportunidad de 8 UCEs españolas que tuvo lugar en 2014. Los criterios de inclusión fueron pacientes de 75 años o más dados de alta desde la UCE del HCSC y que consintieron participar. Se excluyeron los que no se pudo obtener la información requerida bien por falta de capacidad del paciente o de colaboración de la familia o el cuidador principal. En el estudio FRAIL-SSU se recogieron de forma prospectiva datos demográficos, comorbilidad, situación funcional, cognitiva, social y despistaje de anciano frágil o de

riesgo mediante la escala de ISAR, (*Identification of Senior at Risk*) así como el seguimiento de eventos adversos que se obtuvo de forma telefónica a los 30 y a los 180 días del alta.

Las variables farmacológicas de medicación al ingreso, durante la estancia, y al alta de la UCE, se recogieron de manera retrospectiva de la historia clínica electrónica del Servicio de Urgencias (SISU®) por parte de la doctoranda. Toda la información de la medicación habitual del paciente se contrastó con la aplicación informática Horus® de Atención Primaria. Las dudas clínicas y farmacológicas que surgieron al aplicar los criterios fueron consultadas y contrastadas con un médico especialista en Geriátrica que realiza su actividad asistencial en la UCE y un farmacéutico especialista del Servicio de Farmacia. Se utilizó como herramienta de detección de PPI la versión validada y traducida al castellano (Delgado Silveira et al. 2015) de los criterios explícitos STOPP-START (O'Mahony et al 2015) con el fin de conocer si los pacientes tenían alguna PPI y en qué consistía dicha inadecuación. Los criterios STOPP-START constan de un total de 115 criterios, 81 criterios STOPP y 34 criterios START, que se aplicaron tanto al ingreso, como durante la estancia y al alta del paciente de la UCE. Se consideró *prescripción potencialmente inapropiada* a la prescripción de cualquier medicamento detectado por alguno de los criterios STOPP y la omisión de la prescripción de un fármaco que estuviera indicado detectado por los criterios START. Las PPI detectadas se clasificaron en función del sistema fisiológico implicado, como indica el propio cuestionario utilizado. Para el análisis de los criterios STOPP, se agruparon aquellos sistemas fisiológicos con fármacos que intervienen en un mismo proceso clínico. Se definieron los siguientes procesos clínicos:

- 1) *Neuro-psiquiátrico y riesgo de caídas* (incluye criterios referidos a sistema nervioso central y psicótropos, los relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos);
- 2) *Cerebro-cardiovascular* (incluye criterios relacionados con el aparato cardiovascular,

antiagregantes y anticoagulantes y sus ajustes renales); 3) *Musculo-esquelético* (incluye criterios referidos al sistema musculo-esquelético, analgésicos y sus ajustes renales).

La variable resultado se definió como la presencia de algún evento adverso a los 30 y a los 180 días del alta de la UCE. Se consideraron como evento adverso la presencia de muerte, reingreso hospitalario por cualquier causa, revisita a urgencias, nueva institucionalización del paciente o deterioro funcional.

Se realizó estadística descriptiva y un análisis de regresión logística para conocer el efecto de la PPI al alta ajustado por el ISAR en relación con la presencia del algún evento adverso a los 30 y 180 días.

Resultados: Se incluyeron 179 pacientes con una media de 83,6 (DE 5,1) años, de los cuales 104 (58,1%) fueron mujeres. Casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio presentaron una comorbilidad grave, y siete de cada diez tenían prescrito 5 o más fármacos de manera habitual. Del total de pacientes incluidos tuvieron algún evento adverso 46 (26,4%) pacientes a los 30 días tras el alta de la UCE y 106 (59,6%) a los 180 días tras el alta de la UCE. De los 179 pacientes, se analizaron 4.273 prescripciones, detectándose un total de 995 (23,3%) PPI; 715 por los criterios STOPP y 280 por los criterios START en los tres momentos del estudio (ingreso-estancia-alta). La frecuencia de pacientes con al menos una PPI al ingreso, durante la estancia y al alta, fueron: 82%, 79% y 76%; por los criterios STOPP: 73%, 63% y 64%; y por los criterios START: 46%, 38% y 41%, respectivamente.

En el análisis comparativo en los tres momentos del estudio, se redujo el porcentaje de pacientes con alguna PPI al alta respecto al ingreso ($p=0,006$). Según los criterios STOPP, también disminuyó el porcentaje de pacientes con PPI al ingreso respecto a la estancia ($p=0,005$) y al alta ($p<0.001$). Con los criterios START se obtuvo un resultado similar: reducción de pacientes con alguna PPI durante la estancia respecto al ingreso ($p<0.001$) y

al alta respecto al ingreso ($p=0,013$). En el análisis por procesos clínicos, se detectó una disminución de los criterios STOPP en los fármacos relacionados con el *proceso clínico cerebro-cardiovascular* entre el ingreso-estancia ($p<0,001$) y entre ingreso-alta ($p<0,001$) y *musculo-esquelético* entre ingreso-estancia ($p=0,043$) e ingreso-alta ($p<0,001$).

Los criterios STOPP más frecuentemente detectados al ingreso fueron de fármacos relacionados con el sistema nervioso central (25%), relacionados con la indicación de la medicación (21%), sistema renal (19%), y riesgo de caídas (17%). Las omisiones de la prescripción detectadas más frecuentemente por criterios START, fueron de fármacos relacionados con el sistema cardiovascular (21 %), musculo-esquelético (12%) y analgésicos (9,5%).

No se encontró ningún factor predictivo entre tener al menos una PPI; tanto por criterios STOPP como por START, con tener algún evento adverso a 30 y a 180 días de manera global. Si lo analizamos por los diferentes procesos clínicos, se obtuvo como resultado que los pacientes con al menos una PPI al alta de fármacos relacionados con el proceso cardiovascular (por criterios STOPP) tuvieron mayor riesgo de presentar algún evento adverso a los 30 días del alta (OR ajustada por ISAR 2,13; IC 95% 1,018-4,441; $p=0,045$). En lo que respecta al análisis de los eventos adversos de forma individualizada, las PPI detectadas de los fármacos relacionados con el proceso *neuro-psiquiátrico* y *riesgo de caídas* (por criterios STOPP) se asociaron de forma estadísticamente significativa con el deterioro funcional a los 30 días del alta (OR ajustada por ISAR 6,27; IC 95% 1,748-22,509; $p=0,005$). Por otro lado, aquellos pacientes en los que se omitieron fármacos del sistema cardiovascular cuando estaban indicados (por criterios START) tuvieron mayor riesgo de reingreso a los 180 días (OR ajustada por ISAR 3,601; IC 95% 1,555-8,340, $p=0,003$). **Conclusiones:** 1.-Existe una asociación entre la PPI detectadas por los criterios STOPP de los fármacos relacionados con el proceso clínico cardiovascular con la

aparición de algún evento adverso a los 30 días en los pacientes de 75 años o más dados de alta desde una UCE; 2.-Las PPI detectadas por los criterios STOPP de los fármacos del proceso clínico neuro-psiquiátrico y riesgo de caídas se asocian con el desarrollo de deterioro funcional a los 30 días del alta de una UCE; 3.-La omisión de prescripción de los fármacos del sistema cardiovascular se relaciona con el reingreso a los 180 días en los pacientes geriátricos ingresados en una UCE; 4.-Las PPI disminuyen de manera estadísticamente significativa, tanto con los criterios STOPP como los START, tras ingresar en una UCE, aunque su frecuencia continúa siendo elevada al alta; 5.-La disminución de las PPI mediante los criterios STOPP tras el ingreso en una UCE se documentó en los fármacos relacionados con el proceso clínico cerebro-cardiovascular y musculo-esquelético, pero no con en el neuro-psiquiátrico y riesgo de caídas; 6.-Una de cada cuatro prescripciones fue una PPI, siendo casi tres veces más frecuente las detectadas por los criterios STOPP que por los START, y afecta a ocho de cada diez pacientes de edad avanzada ingresados en una UCE; 7.-Los criterios STOPP más frecuentes detectados fueron relacionados con el sistema nervioso central, relacionados con la indicación de la medicación, sistema renal, y riesgo de caídas; 8.-La omisión de la prescripción más frecuente fueron los fármacos del sistema cardiovascular, musculo-esquelético y analgésicos; 9.-La aplicación de los criterios STOPP-START puede ser una herramienta de ayuda a la hora de detectar las PPI en los pacientes ancianos frágiles ingresados en una UCE con el fin de mejorar los resultados a corto y medio plazo.

ABSTRACT

Introduction: Potentially Inappropriate Prescriptions (PPI) in elderly people who attend to an Emergency Department (EM) or an Emergency Short-Stay Unit (ESSU) are frequent. They have been associated to a higher risk of adverse drug reactions, comorbidity and increased demand for health care services. One of the most used tools to detect PPI in elderly patients is the so called STOPP-START criteria, which has been validated for the Spanish version.

Objectives: The main objective was to study the association between PPI, detected by STOPP-START criteria, at discharge from an ESSU, and the development of adverse events at 30 days and 180 days in patients aged 75 and older. The secondary objectives were the following: 1) To determine PPI frequency in the study patients; 2) To compare PPI frequencies at admission, during patients stay and at discharge in an ESSU; 3) To find the drugs most frequently involved in PPI.

Methodology: This is a cohort observational study that included patients from the FRAIL-SSU study, a previous research project performed in the ESSU of the Hospital Clínico San Carlos in Madrid from February to April, 2014, as part of a multicenter prospective study developed in eight Spanish ESSU. FRAIL-SSU inclusion criteria were patients aged 75 and older discharged from an ESSU and who gave their informed consent. Patients whose required information or informed consent was not available were excluded. A database from this previous study was used, that included socio-demographic variables, comorbidity, socio-functional and cognitive status, diagnosis of depression, and screening of frail elderly or elderly at risk. To determine the outcome variables telephone calls were performed 30 and 180 days after patients discharge.

Drugs at admission, during patients stay and at discharge were obtained retrospectively by the research pharmacist, through a structured information retrieval in the electronic medication charts used in the EM. A list of medications for each patient was compared to the on-line medical record for Primary Care and Hospitals in Madrid. When needed, further clarification regarding criteria application was provided by a Geriatrician in the ESSU or a Senior Clinical Pharmacist.

The Spanish version of the STOPP-START criteria was used as a tool to detect PPI. A PPI by STOPP criteria was defined as a drug prescription that should have been avoided or discontinued. A PPI by START criteria was defined as omission a drug that should have been prescribed according to a patient condition. All the PPI were classified by physiological systems, and those detected by the STOPP criteria were furthermore grouped by three clinical-pathological processes: neuropsychiatric process and risk of fall, cerebral-cardiovascular process and musculoskeletal disease.

The main outcome variable was “occurrence of an adverse event 30 days or 180 days after discharge”. For the purpose of the study, the following adverse events were collected: death, readmission to ED, hospital readmission, institutionalization, and increased functional impairment.

Descriptive and Inferential Statistics Analysis were performed. A logistic regression model was used to study the association between PPI at discharge and adverse events 30 days or 180 days later.

Results: One hundred and seventy-nine patients were included in the study, 75 (42 %) were male and 104 (58 %) female. Mean age was 83.6 (SD 5,1) years. Almost half of the patients had serious comorbidity, and seven out of ten patients had five or more drugs prescribed in a regular basis. 26 % of the patients had an adverse event 30 days after discharge, and also 59 % of the patients after 180 days.

Of 4273 reviewed medications, 23 % of the prescriptions met STOPP criteria, and 6% met START criteria. The frequencies of patients with at least one PPI at admission, during stay and at discharge were 82 %, 79 % and 76% respectively. The study found 73%, 63 % and 64% sorted by STOPP criteria, and 46 %, 38 % and 41 % sorted by START criteria, at each time point.

The number of patients with at least one PPI was reduced at discharge compared to admission ($p= 0,006$). According to STOPP criteria, also was reduced the number of patients with PPI at admission compared to the stay ($p = 0.005$) and at discharge ($p <0.001$). With START criteria similar result was obtained: a reduction of patients with PPI during the stay compared to admission ($p <0.001$) and at discharge compared to admission ($p = 0.013$).

Medications most frequently involved in PPI were those related to STOPP a drug for the central nervous system (25%) related to the indication of medication (21%), renal system (19%), and risk of falls (17%), and to START drugs for the cardiovascular system, musculoskeletal system and pain control that had been ignored according to patient condition.

Patients who had at least one PPI by STOPP criteria at discharge, related to a cerebral-cardiovascular process were at higher risk of an adverse event at 30 days after discharge (OR adjusted 2,13; CI 95% 1,018-4,441; $p=0,045$), and those patients with PPI related to STOPP a drug because a neuropsychiatric process and risk of fall were at higher risk of increased functional impairment at 30 days after discharge (OR ajusted 6,27; CI 95% 1,748-22,509, $p=0,005$). In addition, patients with a PPI because a drug for the cardiovascular system was omitted at discharge (START criteria) were at higher risk of hospital readmission after 180 days (OR ajusted 3,601; CI 95% 1,555-8,340, $p=0,003$)

Conclusions: 1.-There is an association between PPI by STOPP criteria at discharge, related to a cerebral-cardiovascular process and the occurrence of an adverse event at 30 days after discharge from an ESSU in patients aged 75 and older. 2.-PPI related to STOPP drugs because a neuropsychiatric process and risk of fall were associated to increased functional impairment at 30 days after discharge from an ESSU. 3.-Omitting a drug for the cardiovascular system at discharge is associated to hospital readmission after 180 days. 4.- PPI frequency decreases during patient stay in an ESSU (STOPP or START criteria) although it is still considerably high. 5.-The reduction of PPI by STOPP criteria at discharge compared to admission was found for those PPI related to cerebral-cardiovascular process and musculoskeletal disease, but not for a neuropsychiatric process and risk of fall. 6.-One out of four prescriptions was a PPI, four-fold greater PPI were found by STOPP criteria than by START criteria. 7.-Medications most frequently involved in PPI were those related to STOPP a drug because a neuropsychiatric process and risk of fall. 8.-Prescriptions most frequently omitted were drugs for the cardiovascular system, musculoskeletal system and pain control. 9.-Utilization of STOPP-START criteria may be a helpful tool to detect PPI and to achieve better outcomes in frail elderly patients in an ESSU in the short to medium term.

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Envejecimiento

Binet-Bourliere en 1982, definió el envejecimiento como todas las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo. El concepto de envejecimiento fisiológico se utiliza cuando se mantienen los parámetros biológicos dentro de los márgenes aceptados para cada grupo de edad, así como la capacidad de relación funcional, mental y social con el medio. Por tanto, podemos decir que el envejecimiento no es una enfermedad, sino que está asociado a un declive progresivo del funcionamiento de múltiples órganos a nivel.

En las últimas décadas, los avances terapéuticos han favorecido el aumento de la esperanza de vida y el creciente porcentaje de personas mayores en la población. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE 2015), un 18% del total de la población española eran personas mayores de 65 años en 2014 y se estima que para el año 2050 alcance un 30%. Además, la proporción de pacientes mayores de 80 años era de un 5,7%. En 2013, la esperanza de vida de las mujeres era de 85,6 años, y de los hombres de 80 años, siendo, después de Francia, de las más altas de la Unión Europea. Las proyecciones a medio plazo evidencian un progresivo aumento de la discapacidad y dependencia. La tasa de dependencia, entendida como el cociente, en tanto por ciento, entre la población menor de 16 años o mayor de 64 y la población de 16 a 64 años, se elevará de un 52% actual hasta un 59,2% en 2029. Por otro lado, pacientes mayores de 65 años supusieron un 42,5% de todos los ingresos hospitalarios y presentaron tiempos de estancias más prolongados en comparación con la población más joven (INE 2015).

El envejecimiento conlleva en muchas ocasiones una serie de cambios que producen tendencia a la dependencia y discapacidad. El fenómeno del envejecimiento de forma global y principalmente sus aspectos biológicos, fisiológicos y patológicos, obligan al personal sanitario a conocer las peculiaridades del anciano enfermo para mejorar la calidad de su asistencia, así como la necesidad de crear recursos específicos que ubiquen al anciano en el lugar adecuado según sus necesidades socio-sanitarias, gestionando óptimamente los medios de los que disponen las organizaciones sanitarias.

1.2 Anciano

Definición anciano, fragilidad y paciente geriátrico

Los conceptos de anciano, anciano frágil o paciente geriátrico o frágil se han modificado con el paso de los años, e incluso a veces se han utilizado de forma indistinta (Martín-Sánchez FJ et al. 2010).

Se entiende por anciano según la Real Academia Española (RAE) como persona de mucha edad, sin definir un criterio cronológico. Desde un punto de vista sociológico y arbitrario, se considera anciano a toda persona mayor de 65 años. Se define como paciente geriátrico a aquel paciente de edad avanzada que presenta una o varias enfermedades crónicas, y que precisan de ayuda para las actividades básicas de la vida diaria.

La fragilidad es un concepto novedoso que se puede definir como la vulnerabilidad de la persona, derivada de la pérdida de reserva fisiológica de los diferentes sistemas que integran el organismo humano (Morley JE et al. 2004). Esta vulnerabilidad se caracteriza por la pérdida de la capacidad de respuesta a situaciones de estrés y la propensión a diversos eventos adversos de salud, entre ellos, el deterioro funcional inicial, que, si no se detecta y corrige, de forma precoz, puede progresar hasta la dependencia física y/o cognitiva. La fragilidad no debe identificarse con comorbilidad y discapacidad. En otras palabras, el anciano frágil, es aquel con poca reserva que “no está ni muy bien ni muy mal”, y que ante la presencia de un proceso intercurrente está en riesgo de sufrir un resultado adverso como la muerte, la dependencia o la institucionalización (Martín-Sánchez FJ et al. 2013).

No existe consenso en cuanto a la definición de “frágil”, siendo denominados como ancianos vulnerables, incapaces, débiles o en riesgo. Los principales modelos que se aproximan a definir la fragilidad son el modelo de fenotipo de fragilidad y el de acumulación de deficiencias. Fried et al., definió la fragilidad como un síndrome clínico mediante la presencia de tres o más de los siguientes cinco criterios: pérdida involuntaria de peso, agotamiento auto-referenciado, bajo gasto energético, velocidad de la marcha lenta y fuerza de agarre débil (Fried LP et al. 2001). El modelo de acumulación de deficiencias relacionadas con la salud, se basa en la presencia de una serie de factores, con base fisiopatológica común o no, que poseen capacidad predictiva de malos resultados (Searle SD et al. 2008). En una revisión reciente, se refleja que los componentes más usados en la definición han sido la función física, la velocidad de la marcha y la cognición, y los resultados más frecuentemente utilizados, la muerte, la dependencia y la institucionalización. Como principales conclusiones de interés aporta que la fragilidad es un estado dinámico, el deterioro funcional debe pasar de ser componente a ser resultado, y se debe intentar categorizar los grados de fragilidad (Sternberg SA et al. 2011).

En los ancianos frágiles, es común encontrar los denominados «síndromes geriátricos» (SG). Son un conjunto de cuadros originados por la conjunción de una serie de enfermedades de alta prevalencia en los ancianos que se asocian a deterioro funcional y discapacidad. Los más importantes son el delirium y la demencia, la inmovilidad, las caídas y la inestabilidad, la incontinencia urinaria y/o fecal y la polimedicación (González García P et al. 2008).

1.3 Modificaciones fisiológicas asociadas al envejecimiento

1.3.1 Cambios farmacocinéticos en el anciano

Como consecuencia de los cambios farmacocinéticos, la acción farmacológica en el anciano puede alcanzarse con dosis menores del fármaco, y llevar a efectos tóxicos. En algunos casos son más sensibles a interacciones que aumentan o reducen la acción farmacológica de los medicamentos (Flórez et al. 2008).

Absorción

Los cambios más destacables son la reducción de la acidez gástrica, una disminución del vaciado gástrico, el incremento del tiempo del tránsito intestinal, la disminución de la absorción superficial y una reducción del flujo sanguíneo gastrointestinal (Farré et al. 2006). También se ve reducido el transporte activo y la función de las células parietales. Estas alteraciones son relevantes para la absorción de minerales, nutrientes y vitaminas, pero menos en la absorción de medicamentos. Se debe tener en cuenta que el retraso en el vaciado gástrico permite un mayor tiempo de contacto del fármaco en el estómago, potenciando el efecto ulceroso de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o incrementando la absorción de fármacos poco solubles.

Distribución

La distribución de los medicamentos se verá afectada principalmente por la modificación de la composición corporal y la variación de la unión de las proteínas plasmáticas.

Con la edad se produce una disminución de la masa corporal total y de la producción de agua, especialmente en mujeres, un aumento de la grasa corporal y un descenso de la albúmina plasmática (Flórez J et al. 2008). Los medicamentos hidrosolubles tendrán mayores concentraciones iniciales. Los liposolubles tendrán mayor vida media por su liberación más lenta desde tejidos grasos (Bravo et al. 2009). Por ejemplo, la vida media del diazepam en ancianos es de 80 horas en comparación con las 18 horas en adulto más joven.

La disminución de la albúmina plasmática en el paciente anciano, probablemente debida a una mala nutrición, enfermedades crónicas o una producción hepática disminuida, conduce a un incremento de la fracción libre de fármaco en plasma, es decir, del fármaco disponible para producir actividad farmacológica y los efectos tóxicos, y disponible para el metabolismo y la excreción renal. La reducción de la capacidad de unión a la albúmina en los pacientes geriátricos, es particularmente importante, porque puede producirse un aumento de la concentración plasmática debido al desplazamiento de su unión a proteínas, aumentando así su toxicidad. Este cambio en la unión a proteínas plasmáticas va a tener repercusión clínica únicamente en fármacos con porcentaje de fijación >90% como con la digoxina o el acenocumarol.

Metabolismo

El volumen hepático desciende con la edad, con lo que se reduce el número de hepatocitos funcionantes. El flujo sanguíneo hepático disminuye un 0,3-1,5% por año, de forma que a los 65 años el flujo puede haber descendido en una 40% respecto al que existía a los 25 años. Aunque el aclaramiento hepático disminuye con la edad, este proceso metabólico es muy variable y depende de muchos factores como el sexo, la genética, el hábito de fumar, el estado nutricional, la toma de medicamentos y la presencia de enfermedades. Es necesario tener precaución con aquellos medicamentos con estrecho margen terapéutico que se eliminen por vía hepática como la fenitoína, teofilina o la warfarina. (Flórez J. et al 2008)

Este metabolismo tiene lugar principalmente a través de dos sistemas enzimáticos: fase I o de oxidación y fase II o de conjugación. Estas fases no están alteradas de igual forma en el paciente anciano.

Fase I o de oxidación

El avance de la edad se asocia con un descenso de este sistema enzimático. De los fármacos que utilizan este camino metabólico destacamos: alprazolam, antipirina, barbitúricos, clordiazepóxido, clobazam, diazepam, fenilbutazona, lidocaina, midazolam, nortriptilina, paracetamol, propranolol, quinidina, teofilina, triazolam. Estos fármacos tendrán los niveles plasmáticos más elevados y, por tanto, tienen la capacidad de acumularse.

Fase II o de conjugación

Este sistema enzimático no parece estar tan afectado por la edad avanzada. Entre los fármacos que utilizan este camino metabólico están el lorazepam, el oxacepam y el temacepam. El diacepam y el alprazolam utilizan el metabolismo oxidativo, lo cual contribuye a prolongar la duración de su acción en el paciente anciano, a diferencia del lorazepam, oxazepam y temazepam que, al sufrir conjugación, producen metabolitos no activos y por tanto la duración de su acción no se encuentra tan incrementada con la edad. Por ello, estas benzodiazepinas estarían más indicadas en pacientes ancianos que las anteriores.

Excreción

La función renal es con creces la más afectada en el anciano. En lo que respecta a la eliminación de los fármacos, la insuficiencia renal va a producir acumulación de fármaco en el organismo, incrementándose su semivida, la duración de la acción o los efectos secundarios (Bravo et al. 2009).

El deterioro de la función renal es más común con el aumento de la edad. Aproximadamente un 30-35% de los mayores de 70 años y un 50% mayores de 80 años, tienen aclaramiento renal $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (Pottelbergh G et al. 2013). Entre los 20 y los 90 años la filtración glomerular disminuye una media de un 35%. Esta disminución es muy variable de unos individuos a otros y puede estar influida por la presencia de enfermedades como la hipertensión.

Normalmente la creatinina sérica se emplea para monitorizar la función renal, pero este test no es útil para valorar la filtración glomerular en ancianos. La creatinina sérica no se incrementa significativamente a no ser que la función renal esté muy deteriorada. Esto es debido a que la creatinina es un producto de degradación del músculo, y como la masa muscular está disminuida en los ancianos, la producción de creatinina también lo está, por tanto, ésta no es un buen indicador de la función renal en estos pacientes.

El uso de la ecuación de Crockcroft-Gault(CG) (Crockcroft-Gault et al. 1976), aunque se ha utilizado clásicamente para el ajuste de dosis de fármacos, no es aconsejable, ya que no ha sido reformulada para valores de creatinina obtenidos por procedimientos

adecuados y no está validada para los métodos actuales de medida de creatinina. Se deben utilizar las ecuaciones de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease –Epidemiology Collaboration) o MDRD-IDMS (Modification of Diet In Renal Disease) ya que se basan en procedimientos de medida de creatinina estandarizados. Son útiles en cuanto al ajuste de dosis de medicamentos, pues correlaciona mejor que el obtenido por CG, para valores $<60\text{ml/min/1.73m}^2$ que son los mayoritariamente susceptibles de necesidad de ajuste de dosis, por lo que son las fórmulas más aconsejadas para utilizar en ancianos (Hubbard R et al. 2013; Elinder C. et al. 2014)

1.3.2 Cambios farmacodinámicos en el anciano

La farmacodinamia se refiere a los procesos implicados en la interacción entre un fármaco y un órgano efector que conduce a una respuesta. La farmacodinamia mide la intensidad, el pico y la duración de la acción de un medicamento.

Las diferencias en la respuesta a los medicamentos observadas entre los adultos más jóvenes y los ancianos no dependen sólo de los valores plasmáticos que alcance un determinado fármaco en su lugar de acción o de la peculiar sensibilidad a éstos, sino también del progresivo deterioro de los sistemas homeostáticos asociados al envejecimiento y a ciertas enfermedades, surgiendo así los cambios farmacodinámicos asociados al envejecimiento. Estos cambios suelen ser más importantes y, en general, menos conocidos en comparación con las alteraciones farmacocinéticas. Estas alteraciones farmacodinámicas debidas al envejecimiento, permiten explicar la frecuente aparición de hipotensión ortostática en los ancianos expuestos a tratamiento con medicación antihipertensiva, neurolépticos o diuréticos, que se debe a una disminución en la actividad de los baro-receptores y a una reducción en el tono venoso periférico.

En general, con el envejecimiento se observa una disminución de la respuesta homeostática que afecta a las siguientes funciones: alteración del control postural, reducción de la respuesta circulatoria al ortostatismo, alteración de la termorregulación y menor plasticidad de la función cognitiva. Debido a todos estos cambios, cualquier fármaco que intervenga en uno de estos sistemas verá aumentados muchos de sus efectos adversos, con lo que también se verá alterado su efecto terapéutico. Todo ello obliga a ser extremadamente prudentes en la prescripción de benzodiazepinas, antipsicóticos y

antidepresivos (mayor riesgo de síndrome confusional agudo, inestabilidad y caídas), hipotensores (mayor incidencia de hipotensión postural), anticolinérgicos y anticoagulantes, entre otros muchos fármacos.

Por tanto, teniendo en cuenta lo anteriormente escrito, la edad influye en la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos por lo que dichas modificaciones fisiológicas asociadas al envejecimiento deberán ser tomadas en cuenta a la hora de prescribir los medicamentos en personas mayores (Mangoni A et al. 2003).

Tabla 1. Principales modificaciones fisiológicas en los ancianos

Proceso	Acción	Efecto
Absorción	↑ pH gástrico, ↓ flujo sanguíneo, ↓ motilidad GI, ↓ superficie de absorción.	Se altera la velocidad de disolución, ↓ la biodisponibilidad, posible ↓ de la velocidad de absorción.
Distribución	↓ agua corporal, ↓ tejido magro y ↑ del tejido graso (mujeres ≥ hombres) Unión a proteínas: ↓ albúmina.	↓ Vd de medicamentos polares y ↑ Vd de los lipofílicos, retardo en el inicio de acción, ↑ fracción libre de medicamentos ácidos, acumulación en dosis múltiples.
Metabolismo (hepático)	↓ reacciones de Fase I, ↓ flujo sanguíneo hepático, ↓ tamaño hepático.	↓ aparente del metabolismo y clearance de ciertos medicamentos.
Excreción (renal)	↓ VFG, ↓ secreción activa.	↓ clearance renal, ↑ vida media de los medicamentos excretados por vía renal.
Respuesta	Alteración en el nº de receptores, cambios órgano-específicos por la edad, cambios en la actividad enzimática en el SNC, posible alteración de la función de segundos mensajeros.	Variación en la relación dosis/respuesta, aumento de las reacciones adversas y de los efectos paradójales.

1.4 El anciano en Urgencias y Unidades Vinculadas

Los pacientes mayores representan una población cada vez más importante en los Servicios de Urgencias. Se ha documentado un aumento progresivo del número de las visitas a urgencias con el paso de los años, siendo más acusado en la población de 65 años o más, lo que podría tener un gran impacto en la presión asistencial de los servicios de urgencias hospitalarios. Los pacientes ancianos representan en la actualidad un 15-30% de las consultas urgentes (Martin-Sánchez FJ et al. 2010). En 2050, la razón de la atención urgente de ancianos frente a jóvenes se estima que será de 2:1 frente al 4:1 actual (Pallardo Rodil B et al. 2001).

El anciano es un paciente de alta complejidad que suele hacer un uso adecuado de las urgencias. Cuando se comparan las visitas a urgencias en los grupos de edad de mayores o menores de 65 años, se evidencia que el paciente anciano tiene mayor probabilidad de sufrir un problema de gravedad, y de hecho, se clasifican con niveles de mayor categoría de gravedad y el porcentaje de ingresos es mayor indistintamente del motivo de consulta o del nivel de urgencias (Martin-Sánchez FJ et al. 2010).

Los pacientes de edad avanzada tienen con mayor frecuencia un consumo más elevado de fármacos y muy frecuentemente la imposibilidad de autoadministración de la medicación, lo que conlleva al incumplimiento farmacológico. La polifarmacia junto con las modificaciones fisiológicas como consecuencia del envejecimiento, y a veces, los complejos regímenes terapéuticos, hace a este grupo de edad a la presentación a reacciones adversas a medicamentos durante su estancia en los servicios de urgencias hospitalarios y unidades vinculadas (Martin-Sánchez FJ et al. 2010). El Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos Ligados a la Hospitalización muestra que, dentro de la población

anciana un 10-20% de los casos atendidos en los servicios de urgencias y hasta un 20% de los ingresos hospitalarios se deben a efectos adversos a medicamentos (estudio ENEAS 2005).

Los profesionales sanitarios de urgencias que atienden a la población anciana perciben que tienen un número elevado de problemas médicos y necesidades básicas no cubiertas. Diversos autores concluyen que el modelo de atención del paciente anciano en los servicios de urgencias en general no está adaptado al paciente geriátrico. La valoración médica urgente es generalmente unidimensional, centrada en el episodio médico sin reconocer las peculiaridades del anciano y menospreciando la valoración funcional, mental o social (Martín-Sánchez FJ et al. 2010).

En los últimos años se han desarrollado unidades alternativas a la hospitalización convencional, tales como, las consultas de referencia de urgencias, la hospitalización a domicilio (HAD), el hospital de día, las áreas de observación, las unidades de corta estancia y la coordinación de traslados a hospitales de subagudos o larga estancia (Sánchez M et al. 2008). La Unidad de Corta Estancia (UCE) es una unidad de hospitalización alternativa a la convencional donde ingresan pacientes con un tiempo de estancia previsible inferior a 72-96 horas (Sánchez M et al. 2008).

Los motivos principales de ingreso en dichas unidades son las infecciones y las agudizaciones de patologías crónicas, como la insuficiencia cardiaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se han mostrado como una herramienta útil en la gestión de camas hospitalarias, con un buen perfil de seguridad y satisfacción de los pacientes, sin un aumento en la mortalidad ni las tasas de reingreso (Llopis Roca F et al. 2014). En la actualidad, un 11% de los hospitales españoles disponen de una UCE, siendo en la

mayoría de los casos unidades vinculadas a los Servicios de Urgencias Hospitalarios (Llopis Roca F et al. 2014).

Un estudio previamente publicado mostró que uno de cada cuatro de los pacientes ancianos ingresados en una UCE sufrió un deterioro funcional agudo durante su estancia hospitalaria, condicionando dicho evento el destino final (Fernández Alonso C et al. 2010). En un estudio reciente, que incluyó 187 pacientes ancianos ingresados en una UCE de un hospital terciario universitario se documentó que un 67,5% tuvo 2 o más puntos según la escala ISAR (Identification of Senior at Risk), y un 30% tuvo algún evento adverso a los 30 días tras el alta. Dicha población se caracterizaba por tener en un 65% un alto grado de comorbilidad (índice de Charlson de 3 o más) y un 66% un consumo de 5 o más fármacos (Fernández Alonso C et al. 2015).

1.5 Morbilidad relacionada con los medicamentos

Los problemas y morbilidad producidas por los medicamentos, antiguamente llamada -iatrogenia-, han adquirido una gran relevancia a partir del informe americano del *Institute of Medicine* (IOM) en 1999 “*To err is human*”, que cuantificó su magnitud e inició la necesidad de concienciar a los profesionales en materias relativas a la seguridad del paciente.

La farmacoterapia a pesar de ser la forma de tratamiento más frecuentemente utilizada, no por ello está exenta de riesgos. Estos riesgos no son únicamente consecuencia de la morbilidad y la mortalidad inherente del medicamento en sí; sino a la forma en que estos medicamentos son utilizados con y por los pacientes. (Hepler CD et al. 1990; Classen DC et al. 1997).

Por tanto, la calidad en el uso de los medicamentos no se refiere sólo a la especialidad farmacéutica, sino a la calidad de las decisiones que se toman respecto a cómo los medicamentos son seleccionados, prescritos o indicados, dispensados, administrados y, principalmente, monitorizados por los profesionales de la salud (Leape LL et al. 1995)

Las decisiones farmacoterapéuticas suelen conducir a un resultado positivo, que consiste en alcanzar unos resultados terapéuticos predefinidos que mejoren la calidad de vida del paciente, a la vez que se minimizan los riesgos para su salud (Hepler CD et al. 1990). Sin embargo, estas decisiones pueden causar también hospitalización, nuevas

visitas médicas a otros profesionales sanitarios y, como mínimo incomodidades para el paciente.

Así pues, los riesgos implícitos en el manejo de los medicamentos pueden producir en cualquiera de las fases del proceso farmacoterapéutico situaciones que originan morbilidad farmacoterapéutica (MFT) en los pacientes, que enlentecen o interfieren la obtención de resultados óptimos de la farmacoterapia en los mismos con la afectación consiguiente de su calidad de vida y el incremento de los costes sanitarios, que muy a menudo exceden los costes del tratamiento en sí. (Hepler CD et al. 1990; Kohn LT et al. 1999; Kanjanarat P et al. 2003).

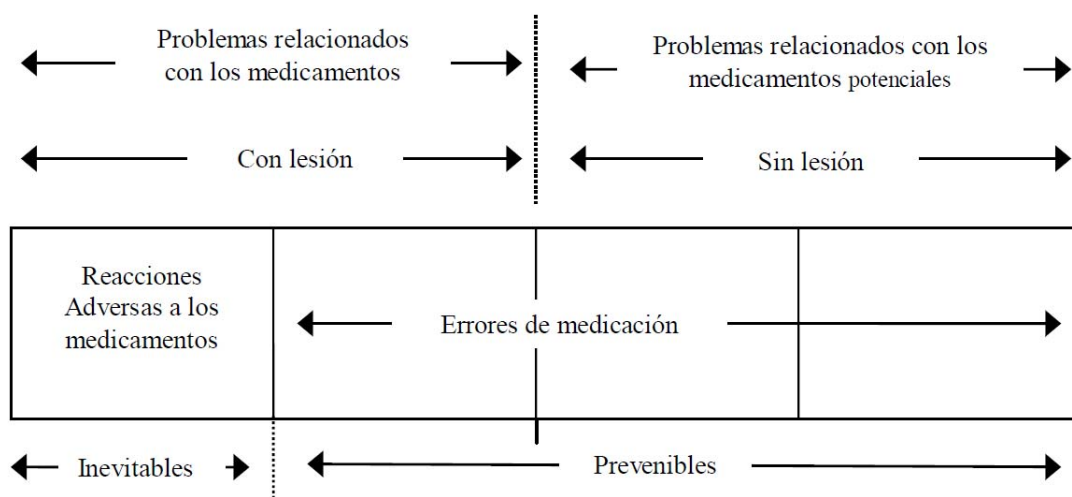
Se ha empleado una amplia relación de términos para describir los diversos efectos no deseados o consecuencias negativas de los medicamentos, tales como: efecto adverso, complicación, efectos farmacológicos indeseados, enfermedad o trastorno inducido por medicamentos, efectos colaterales de los medicamentos, efecto secundario y otros que igualmente significan “daño” incluido la ausencia de “beneficio”, como unos resultados que van desde la molestia leve hasta la muerte del paciente. La primera consecuencia negativa de esta ambigüedad terminológica es la incertidumbre generada en la estimación de las cifras de prevalencia de la MFT (Jiménez Torres NV et al 2003)

Sería necesario por tanto una normalización terminológica que permita, por un lado, aproximarnos a la verdadera magnitud del problema, y por otro, evaluar la efectividad de las distintas iniciativas propuestas para resolverlo. Así se considera que un paciente experimenta morbilidad farmacoterapéutica (MFT) cuando presenta un resultado con efecto clínico nulo, negativo o sub-óptimo a pesar de la farmacoterapia que esté recibiendo el paciente. Este resultado negativo puede deberse, bien a un fallo del

tratamiento o a la falta del mismo, o bien a la aparición de nuevos acontecimientos adversos en el curso del tratamiento (Grainger-Rousseau TJ et al. 1997)

Podemos distinguir entre la MFT prevenible, que es aquella causada por un error de medicación, o la MFT no prevenible, que puede ser debida a características propias del paciente, del medicamento o de la enfermedad. En cualquier caso, el concepto de MFT implica que el paciente experimenta las consecuencias negativas del uso inapropiado del medicamento

Tabla 2. Relación entre problemas relacionados con los medicamentos, reacciones adversas y errores de medicación



Adaptada de: Otero MJ, Domínguez-Gil A. FarmaHosp 2000; 24:258-266

Por otro lado, la mayoría de los estudios sobre la prevalencia de la MFT infraestiman la magnitud real del problema. Esto es debido a que tradicionalmente, los profesionales sanitarios, han definido, descrito y cuantificado las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) de manera más amplia que cualquier otra categoría de problema relacionado con los medicamentos o errores de medicación, así pues, la mayoría de

estudios se centran en los ingresos ocasionados por RAM, y aunque éstas pueden llegar a ser responsables de entre un 2-5% de los ingresos hospitalarios en adultos, existen otros problemas relacionados con los medicamentos (PRM), como la prescripción de fármacos no indicados para el paciente, cumplimiento inadecuado del tratamiento, la omisión de medicamentos indicados, la utilización de medicamentos inadecuados a dosis excesivas o insuficientes que pueden ocasionar morbilidad y /o morbilidad de la modificación de la respuesta farmacoterapéutica deseada en el paciente (Climente M et al. 2001). Estos otros tipos de PRM también con frecuencia generan MFT que condicionan, más o menos directamente, el ingreso del paciente en el hospital (Climente M et al. 2001; Schneider PJ et al. 2002).

La magnitud de los ingresos hospitalarios motivados por incidentes por medicamentos es muy elevada y aproximadamente la mitad son prevenibles. La detección y análisis de los incidentes prevenibles y la posterior implantación de actuaciones dirigidas a su prevención, además de aumentar la seguridad de los pacientes, pueden suponer una reducción del gasto sanitario. Los gastos que se producen como consecuencia de la morbilidad resultante de los PRM y que generan consumo en todos los niveles asistenciales incluso en los servicios de urgencias o ingresos hospitalarios, pueden ser considerables (Ayani I. et al 1999; Lundkvist J. et al 2004; Pirmohamed M. et al 2004).

1.5.1 Problemas relacionados con los medicamentos

Hepler y Strand en 1990, formalizaron la denominación de los daños colaterales de la medicación mediante la creación del concepto de «problemas relacionados con medicamentos» (PRM). Ha habido un amplio debate desde entonces, y se han sucedido las definiciones y clasificaciones de los PRM, tanto en España como en el resto de Europa (Schneitman-McIntire O et al. 1996; Winterstein AG et al. 2002)

Se define PRM como problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados. Para fines prácticos pueden ser comparados como enfermedades o problemas que, bajo la óptica médica, deben ser diagnosticados, intervenidos e idealmente prevenidos.

Los PRM no hay que abordarlos como un problema que provoca el medicamento, sino como un problema que tiene el paciente relacionado con su tratamiento farmacoterapéutico. En un PRM deben distinguirse tres componentes esenciales:

- Los signos y síntomas no deseados, la MFT que el paciente experimente o podría llegar a experimentar.
- Su relación causal con el medicamento.
- El medicamento o medicamentos relacionados con estos signos y síntomas.

En 1998, Hepler y Strand, y bajo la denominación de problemas de la Farmacoterapia (Drug Therapy Problems), dieron una definición ligeramente distinta de PRM: “Cualquier suceso no deseable experimentado por el paciente, que implica o se sospecha que implica un tratamiento farmacológico y que interfiere real o potencialmente con un resultado deseado del paciente”; y publicaron una clasificación con 7 categorías, agrupadas en cuatro necesidades relacionadas con la farmacoterapia de los pacientes (indicación, seguridad, efectividad y cumplimiento).

Tabla 3. Clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos. Strand y col. 1998

Tipos de problemas relacionados con medicamentos	
INDICACION	1. El paciente presenta un problema de salud que requiere la instauración de un tratamiento farmacológico o el empleo de un tratamiento adicional
	2. El paciente está tomando una medicación que es innecesaria, dada su situación actual
EFECTIVIDAD	3. El paciente presenta un problema de salud para el que está tomando un medicamento inadecuado
	4. El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado baja del medicamento correcto
SEGURIDAD	5. El paciente tiene un problema de salud debido a una reacción adversa a un medicamento
	6. El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado alta del medicamento
CUMPLIMIENTO	7. El paciente presenta un problema de salud debido a que no toma el medicamento de manera apropiada

En el Tercer Consenso de Granada en 2007, un grupo de investigación en atención farmacéutica, planteó un nuevo enfoque, asumiendo la entidad de los PRM, como causas de Resultados Negativos de la Medicación (RNM).

Se definieron los RNM como resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

El PRM es definido en este caso como aquellas situaciones que, en el proceso de uso de medicamentos estos causan o pueden causar la aparición de un PRM. Los PRM por tanto son elementos del proceso (entendiendo por tal todo lo que acontece antes del resultado) que suponen para el usuario de los mismos un mayor riesgo de sufrir un RNM.

Según este sistema de clasificación cuando los profesionales sanitarios no alcanzan el objetivo buscado con la utilización de la farmacoterapia, ya sea el diagnóstico, prevención, curación o control de la enfermedad, o bien, cuando aparece un nuevo problema de salud como consecuencia de la utilización de un medicamento, es cuando nos encontramos ante un determinado RNM.

Tabla 4. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación según el 3º Consenso de Granada

Clasificación de resultados negativos asociados a la medicación
<p><u>Necesidad</u></p> <p>Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.</p> <p>Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p>
<p><u>Efectividad</u></p> <p>Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <p>Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p>
<p><u>Seguridad</u></p> <p>Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <p>Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p>

*Grupo de investigación en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada), Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharm 2007

1.5.2 Factores asociados a la aparición de Resultados Negativos de la Medicación

Factores asociados a la prescripción

Para la evaluación de una correcta prescripción es necesario tener en cuenta:

- Sí se está utilizando el fármaco adecuado para la patología existente
- Sí en el caso concreto del paciente era la mejor elección o si había alguna terapia alternativa con una mayor efectividad o seguridad
- Sí el tiempo de la terapia era el óptimo para alcanzar el efecto terapéutico esperado
- Sí el resto de tratamientos farmacológicos que toma el paciente pueden influir en la elección de la dosis correcta, posología y duración del tratamiento

En lo que respecta a la población de edad avanzada, un factor importante a tener en cuenta en la selección de los fármacos en la prescripción, es que a pesar de que muchos de los fármacos que habitualmente se comercializan tienen como objetivo el tratamiento de enfermedades en esta población de pacientes, en realidad, los estudios realizados antes de la comercialización de los nuevos medicamentos, no suelen incluir a población geriátrica, por lo que se debe tener un especial cuidado en el manejo de los fármacos en ancianos, sobre todo de los adultos mayores frágiles con múltiples comorbilidades, ya que presentan mayor riesgo de RNM (Sarah N et al.). Por otro lado, la mayoría de las guías de práctica clínica están basadas en una única patología, lo que supone una gran barrera para su aplicación en pacientes ancianos con morbilidad (Hubbard R. et al 2013)

Factores asociados al paciente

Deben tenerse en cuenta aquellos factores asociados tanto a las características intrínsecas del paciente como a su comportamiento.

Edad

Las personas mayores reúnen una serie de características que los hace vulnerables a presentar RNM, siendo estos mucho más graves en este grupo de población (Delafuente JC et al. 2008)

El proceso del envejecimiento conlleva cambios farmacocinéticos, farmacodinámicos y de homeostasis que pueden alterar la sensibilidad a muchos fármacos: modificación de la composición del organismo, disminución de la homeostasis interna y la capacidad del organismo a adaptarse a los cambios externos, atenuación de la respuesta inmune y disminución de la función renal y metabolismo hepático (Hilmer SN et al. 2005). Los fármacos que actúan a nivel psíquico (ansiolíticos, antidepresivos y neurolépticos) son los más afectados por este aumento de sensibilidad (Ginsberg G et al. 2005).

Polimedicación

Pacientes que toman un elevado número de medicamentos presentan un mayor riesgo de sufrir RNM ya que se facilitan las duplicidades terapéuticas, errores de medicación, interacciones farmacológicas, incumplimiento terapéutico y los efectos adversos potenciales (Steinman MA et al. 2006; Chumney EC et al. 2006). Se ha estimado que el 10% de las hospitalizaciones de pacientes ancianos son motivadas por reacciones adversas debidas a la polifarmacia (Arango VE et al. 2002).

Disminución de la Adherencia

La OMS define el cumplimiento o adherencia terapéutica como la magnitud con la que el paciente sigue las instrucciones médicas. La definición de Haynes y Sackett es más completa, y la definen como la medida en que la conducta del paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de su estilo de vida coincide con las indicaciones dadas por su médico (Nuñez Montenegro A et al 2014).

El incumplimiento o la falta de adherencia al tratamiento es un problema de elevada magnitud, como puso de manifiesto la OMS en 2004, dando porcentajes medios de pacientes que no cumplían las recomendaciones terapéuticas que oscilaban entre el 30-50%.

Las principales consecuencias de la falta de adherencia al tratamiento son la menor eficacia del tratamiento, junto con reacciones adversas potencialmente graves, Si no se detecta, la consecuencia puede ser el incremento de dosis o la asociación de nuevas prescripciones (Candela Marroquin E et al. 2012). En ocasiones, la ineficacia del tratamiento de las personas mayores se puede deber al incumplimiento terapéutico (debido a la dificultad que puede tener el anciano para comprender y recordar las instrucciones) y en algunos casos a interacciones que reducen la acción de los fármacos (Flórez et al. 2008).

Entre los factores que afectan a la adherencia en el anciano podemos citar (Topinkova E et al 2012): 1) **sistema sanitario:** El número de médicos prescriptores, relación médico paciente, grado de supervisión, acceso al sistema sanitario; 2) **tratamiento:** número de medicamentos, complejidad, vía de administración; 3)

enfermedad: gravedad, duración, sintomatología; 4) **paciente:** comorbilidad, motivación, conocimientos de la enfermedad, depresión, cambios fisiológicos asociados a la edad, los problemas de visión, falta de destreza, dificultad para tragar y deterioro cognitivo.

Uno de los métodos más utilizados para evaluar si un paciente cumple con el tratamiento pautado es el test de Morisky-Green y Levine, que aunque sencillo, es suficiente y aplicable a todos los pacientes (Morisky-Green y Levine 1986). Dicho test consiste en la realización al paciente de estas 4 preguntas: 1) ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?; 2) ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?; 3) Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?; 4) Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?. En todos los casos se debe responder “**SI**” o “**NO**”. Se consideran pacientes que cumplen el tratamiento a quienes contestan **NO** a las cuatro preguntas y no cumplidores a quienes contestan **SI** a una o más.

Automedicación

Otro importante problema del colectivo geriátrico es el de la automedicación, que origina un mayor consumo de fármacos, con el consiguiente riesgo de RNM. Se ha descrito en nuestro medio una prevalencia de automedicación en ancianos del 31,2 % (Vacas Rodilla E et al. 2009). La promoción de fármacos directamente a los consumidores también puede ser un factor que afecte a la sobreutilización de fármacos (Gurwitz JH et al. 2004).

Factores asociados al medicamento

Interacciones entre medicamentos

Una interacción entre medicamentos supone la alteración del efecto de un fármaco como consecuencia de la acción de otro. El resultado de la interacción puede ser sinérgico, potenciador o antagonista. Uno de los principales problemas que plantean las interacciones medicamentosas es que, al revisar un determinado tratamiento es posible detectar un gran número de potenciales interacciones que se reducen notablemente al considerar su significación clínica. Es conveniente estudiar los factores individuales que van a condicionar la gravedad de una interacción, lo que permitirá evitar precauciones innecesarias, que conlleven la suspensión de determinados fármacos que pueden ser importantes en el abordaje farmacoterapéutico de las enfermedades del anciano.

Las personas mayores tienen un mayor riesgo de presentar interacciones potencialmente graves, debido a que: 1) presentan frecuentes alteraciones fisiológicas que condicionan la farmacocinética de algunos medicamentos; 2) habitualmente reciben prescripciones de varios médicos; 3) utilizan más medicamentos que las personas más jóvenes. En este sentido, se ha estimado que cuando se consumen 2 medicamentos, el riesgo potencial de interacción es del 6%, mientras que este riesgo aumenta hasta el 100% cuando se administran 8 o más medicamentos; 4) presentan más enfermedades crónicas en comparación con los pacientes más jóvenes; 5) usualmente, recurren a la automedicación; 6) tienen reducidos sus mecanismos fisiológicos de regulación; y 7) en función de las enfermedades predominantes, suelen recibir tratamiento con fármacos implicados en interacciones: diuréticos, antiinflamatorios, glucósidos cardiotónicos, antihipertensivos, benzodiazepinas y antidiabéticos orales.

Fármacos de estrecho margen terapéutico

Cada fármaco presenta un índice terapéutico específico (relación entre concentración activa y tóxica). Algunos fármacos que se caracterizan por presentar un índice terapéutico muy estrecho (digoxina, vancomicina, acenocumarol, etc.) y su utilización aumenta la posibilidad de aparición de un RNM, ya que cualquier variación en sus concentraciones plasmáticas puede llevar a toxicidad o fracaso terapéutico (Bauer LA et al. 2002).

Fármacos de alto riesgo

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos ha elaborado una lista que recoge los medicamentos considerados como de alto riesgo. El que un fármaco esté recogido en ella no significa necesariamente que los errores con este medicamento sean más frecuentes, sino que en caso de producirse sus consecuencias son más graves.

Son aquellos fármacos que al utilizarse incorrectamente presentan una gran probabilidad de causar daños graves, o incluso mortales en los pacientes (Paparella S. et al 2008). Entre ellos se encuentran aquellos que tienen un elevado porcentaje de efectos adversos (anticoagulantes orales, digoxina, teofilina, corticoides orales, anticonvulsivantes, hipoglucemiantes orales o insulinas) o un elevado potencial de interacción con otros fármacos (inductores e inhibidores enzimáticos como antiepilépticos, rifamicinas, antirretrovirales, antifúngicos imidazólicos, cimetidina, macrólidos y quinolonas).

Factores asociados al sistema

Una parte importante de los RNM están derivados de la organización de los sistemas sanitarios que obliga a una fragmentación de la atención y, por tanto, que diversos profesionales sean responsables de la prescripción. La falta de una comunicación eficaz entre los distintos niveles asistenciales, el aumento en el número de prescriptores, las particularidades fármaco-terapéuticas de cada centro (en forma de guías, protocolos o directrices y otras variables que implican cambios en la medicación crónica del paciente), contribuyen también de forma substancial a estos problemas. Por estos motivos no es de extrañar, que muchos de estos errores se produzcan durante lo que se ha dado en llamar transiciones asistenciales, es decir, el paso del paciente de un nivel asistencial a otro, que conlleva cambios en el profesional responsable del paciente. Varias revisiones sistemáticas revelan que la falta de coordinación en las transiciones asistenciales genera discrepancias no intencionadas entre un 40-80% de los tratamientos y que, de éstas, entre un 11%-59% pueden causar daño potencial (Mueller et al 2012; Kwanet al 2013; Shekelle et al. 2013).

1.6 Prescripción potencialmente inapropiada

1.6.1 Definición y consecuencias de la prescripción inapropiada

Se considera que una prescripción es potencialmente inapropiada (PPI) cuando el riesgo de provocar efectos adversos es superior al beneficio clínico esperable de su utilización, especialmente cuando hay evidencia de la existencia de alternativas terapéuticas más seguras o eficaces (Laroche ML et al 2007). La PPI también incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o duración de la indicada, uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad, uso de fármacos duplicados o de la misma clase, o la no utilización u omisión de fármacos beneficiosos que sí están clínicamente indicados, (Delgado Silveira E et al. 2009). En último término, es el criterio médico el que determina si una PPI está o no indicado en cada paciente concreto.

La prevalencia de PPI varían de un 11-75% según la herramienta utilizada y el nivel asistencial aplicado (instituciones, hospitales de agudos, residencias, etc) (Delgado Silveira et al. 2015). Se han descrito como factores independientes asociados a la PPI la presencia de la edad avanzada, el sexo femenino, la polifarmacia y la comorbilidad (Delgado Silveira E. et al, 2009; Wahab MS et al. 2012; Bradley M et al. 2012; Hill-Taylor B et al. 2013; San-Jose A et al. 2014; Blanco-Reina E et al. 2014; Cullinan S et al.2014).

La PPI de medicamentos, constituye un importante problema que afecta a los pacientes mayores y que conlleva un incremento de la aparición de eventos adversos. Se entiende como evento adverso una lesión relacionada con la asistencia sanitaria, más que

con las complicaciones de la enfermedad del paciente. Incluye todos los aspectos de la atención tales como diagnóstico y tratamiento, así como los sistemas y equipamientos utilizados. Podemos encontrar eventos adversos leves como fiebre o prolongación de la estancia, o eventos adversos más graves como pérdida de función o muerte.

Varios estudios demuestran que la PPI en ancianos se ha asociado con un incremento de la morbilidad, hospitalización, prolongación de la estancia hospitalaria y de la asistencia sanitaria en urgencias (Patel y Zed et al 2002; Albert et al. 2010) incluso de la mortalidad (O'Mahony y Gallagher et al 2008). La PPI al alta de los SUH se ha relacionado también con eventos adversos a los 90 días (Hasting SN et al. 2008).

En cuanto a las repercusiones económicas que supone las PPI, en un estudio de Cahir et al. 2010, el coste de la omisión de fármacos indicados detectado por los criterios START se estimó en 112.745 euros para una población de 600 pacientes en un año, utilizando los criterios STOPP, describieron que el coste neto de PPI en 2007 en Irlanda supuso un gasto de 38.664.640 euros, siendo la media por paciente y año de 318 euros.

1.6.2 Herramientas de detección de prescripción inapropiada

A pesar de la magnitud del problema, no existe consenso ni disponemos de evidencia científica sólida que nos enseñe a prevenir la PPI, especialmente en las personas mayores. Se puede considerar que cualquier herramienta de cribado que consiga al menos una modesta reducción (10–20%) de la PPI de medicamentos será coste-efectiva, especialmente si es barata, está bien diseñada y es fácil de usar.

Las intervenciones dirigidas al paciente polimedocado se han mostrado efectivas para reducir el número de fármacos inapropiados, mejorar la calidad de la prescripción o disminuir los problemas relacionados con medicamentos, pero existe poca evidencia acerca de sus repercusiones en la salud de los pacientes. (Patterson SM et al. 2012; Spinewine A et al. 2012; Smith SM et al. 2012; O’Sullivan D et al. 2014).

En los últimos años, existe un creciente interés en buscar diferentes herramientas para adecuar los tratamientos farmacológicos en ancianos, para ello se han desarrollado diferentes grupos de criterios para la detección de medicación inapropiada en pacientes mayores en todo el mundo. Se desconoce cuál es la mejor forma de llevar a cabo la revisión de la medicación y de implementar la atención farmacéutica, pero los datos apuntan a la necesidad de un trabajo multidisciplinar de profesionales de la salud de los distintos ámbitos.

Clásicamente se han dividido los métodos de medición de la adecuación terapéutica en dos grupos: sistemas implícitos y explícitos, o bien una mezcla de ambos. Los primeros se basan en juicios clínicos. Los segundos, en criterios. No hay un sistema de evaluación ideal: los dos métodos tienen una serie de ventajas, utilidades, limitaciones y desventajas.

A continuación, se detallan de forma resumida las principales ventajas y desventajas de los métodos explícitos e implícitos descritos según Fialová y Onder et al. 2009.

Los **métodos explícitos** tienen las siguientes ventajas: 1) Consisten en casos individualizados; 2) Pueden adaptarse a sistemas informáticos; 3) Pueden incorporar información de la literatura y de paneles de expertos; 4) Fáciles de usar.

Y las desventajas: 1) No permiten individualizar; 2) Pueden producir falsos positivos; 3) Necesidad de problemas pre-especificados; 4) Pérdida de problemas que sólo son identificados reproducibles en la evaluación íntegra del paciente.

Los **métodos implícitos** tienen las siguientes ventajas: 1) Permiten individualizar; 2) No requieren que los problemas estén pre-especificados;

Desventajas: 1) Dependen del conocimiento, la experiencia y la capacidad del profesional; 2) Peor consistencia; 3) Dificultad en la obtención de medidas válidas y reproducibles.

1.6.2.1 Métodos implícitos

Los métodos implícitos parten de una evaluación clínica del paciente y su medicación, a partir de los cuales se realiza un juicio clínico de si los fármacos prescritos son o no apropiados. Son generalmente métodos más válidos, pero para mantener niveles adecuados de fiabilidad precisan de un entrenamiento adecuado en su uso, así como especificaciones muy detalladas y ejemplos para saber utilizarlos. El más utilizado es el método Medication Appropriationess Index (MAI).

MAI (MedicationAppropriationessIndex)

Inicialmente ideado por Hanlon et al. 1992, el MAI ha sido traducido a diversas lenguas y utilizado en numerosos países y niveles de atención sanitaria. Es el método implícito más utilizado, a partir del cual se crea un índice sintético asociado a cada fármaco y a cada paciente que permite monitorizar cambios en el tiempo. Se ha utilizado en el medio hospitalario, en residencias de ancianos, en Atención Primaria y en oficinas de farmacia, y es aplicable a todo tipo de contextos clínicos y sistemas sanitarios. Es un método fiable, válido y con capacidad para predecir la aparición de resultados clínicos adversos que podrían derivar en la hospitalización y visitas a urgencias por problemas relacionados con los medicamentos (Bravo et al., 2009). Para estandarizar la medición y disminuir la variabilidad entre observadores, los autores diseñaron un manual del usuario que recoge definiciones operacionales, instrucciones explícitas y ejemplos sobre cómo evaluar al paciente.

En 2012 se hizo una versión española modificada y una guía del usuario para atención primaria por (Gavilán Moral et al. 2012). Estos métodos son muy fiables, pero resultan extremadamente laboriosos, consumen mucho tiempo y sus resultados dependen en gran medida de los conocimientos del profesional que los está aplicando.

1.6.2.2 Métodos explícitos

Los criterios explícitos son listados que crea un grupo de expertos, generalmente a través de métodos de generación de consenso como el método Delphi. Se basan en criterios preestablecidos, por lo que son mucho más fiables y fáciles de poner en práctica, aunque la información que recogen es menos válida y menos relevante para el paciente.

Los más extendidos son los criterios de Beers y los Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment (START), el Screening Tool of Older Persons Prescriptions (STOPP), siendo los criterios de Beers, los más empleados en la literatura internacional.

Sirven para detectar sobre todo sobreprescripción (prescripción inapropiada y fármacos que deben evitarse o que no están indicados para determinadas condiciones o patologías). En el caso de los STOPP-START, incluyen también criterios que valoran omisión de la prescripción.

También existen otros menos utilizados como los de Mc Leod publicados en 1997, los criterios franceses de Laroche de 2007, los NORGEP (Norwegian General Practice Criteria) desarrollados en Noruega por un panel de expertos, el listado CRIME de 2009, el método ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elderly) y los criterios PRISCUS en Alemania.

Crterios de Beers

En 1991, Beers et al. desarrollaron unos criterios explícitos sobre fármacos que deberían ser evitados en personas mayores de 65 años por ser ineficaces o por presentar unos riesgos innecesarios con alternativas más seguras. Estos criterios han sido actualizados en varias ocasiones, siendo la última versión en 2012 asumidos por la Sociedad Americana de Geriátría. (The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel).

Originariamente, estos criterios fueron diseñados para detectar PPI en residencias de ancianos de Estados Unidos y estaban constituidos esencialmente por una lista de 30 fármacos que debían ser evitados. Inicialmente no tenían en cuenta el diagnóstico, pero en revisiones posteriores se añadió una segunda tabla con medicamentos inapropiados en presencia de determinadas patologías. Estos criterios fueron modificados en más ocasiones con objeto de facilitar su uso en personas que viven en la comunidad y fueron revisados en 1997, 2003 y más recientemente, en 2012.(Beers et al., 1991 y 1997; Fick et al., 2003; The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update)

Como limitaciones a estos criterios podemos citar que se incluyen fármacos que no están disponibles o no se utilizan en Europa, tampoco evalúa interacciones medicamentosas, duplicidad terapéutica ni la omisión de fármacos clínicamente indicados (O'Connor MN et al. 2012).

Criterios STOPP-START

Un equipo de geriatras irlandeses, elaboraron una herramienta de cribado que consistía en dos instrumentos: el Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment (START) (“Right” sería traducido como ”adecuado”), que consiste en un listado de indicadores de prescripción basado en la evidencia de medicamentos para enfermedades prevalentes en la edad anciana, y el Screening Tool of Older Persons’ Prescriptions (STOPP), que es un listado de criterios clínicamente relevantes de medicamentos de prescripción potencialmente inapropiada. Están ordenados por sistemas fisiológicos.

Posteriormente fueron desarrollados en 2008 por Gallagher et al. actualizados en 2012 y 2015 (Gallagher et al. 2012; O’Mahony D. et al. 2015) y avalados por la *European Union Geriatric Medicine Society* como una herramienta que permite mejorar la prescripción de medicamentos en pacientes mayores de 65 años. En España ya se han realizado dos adaptaciones de estos criterios en 2009 y en 2015 por Delgado Silveira. E. (Delgado et al. 2009; Delgado et al. 2015) y una adaptación para atención primaria (Castillo-Páramo A, et al 2013).

Estos criterios surgieron como respuesta europea a los problemas para medir la inadecuación de la prescripción debido a las limitaciones de la extrapolación de los criterios de Beers, ya que éstos son más acordes con las necesidades y con el arsenal terapéutico al entorno europeo.

Según la última versión de los criterios STOPP-START (O'Mahony D et al. 2015) adaptados por Delgado Silveira en 2015, constan de 81 recomendaciones STOPP y 34 START. Esto representa un aumento del 31% en los criterios STOPP-START en comparación con la versión anterior. Como nuevos criterios STOPP se crearon los sistemas de fármacos antiagregantes y anticoagulantes, fármacos que afectan o afectados por la función renal y los medicamentos que aumentan la carga anticolinérgica; entre los nuevos criterios START incluyeron fármacos del sistema urogenital, analgésicos y vacunas.

Estos criterios, reflejan la opinión de un panel multidisciplinar de 18 expertos y tienen en cuenta interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad. Cada criterio va acompañado de una explicación concisa que explica el motivo por el cual la prescripción se considera potencialmente inapropiada (Delgado et al. 2009). Los criterios STOPP describen posibles casos de prescripción inadecuada en pacientes mayores de 65 años y los criterios START recomiendan el inicio de la toma de medicamentos indicados cuando no existe contraindicación para su uso, abordándose así la prescripción inadecuada por omisión o infrautilización de medicamentos, aspecto no contemplado en las herramientas anteriormente descritas y constituyendo este aspecto la principal novedad de estos criterios.

Por otra parte, estudios previos han demostrado que los criterios STOPP-START tienen elevada fiabilidad entre evaluadores, y mayor sensibilidad que los criterios de Beers para detectar prescripción inapropiada. (Gallagher et al. 2009).

Varios autores han encontrado que su aplicación en la revisión de tratamientos farmacológicos de pacientes mayores son superiores a los criterios de Beers en detectar y prevenir eventos adversos y RAM (Hamilton H et al. 2011; Hill-Taylor B et al. 2013; Tosato M et al. 2014).

La prevalencia de PPI utilizando los criterios STOPP-START presentan una gran variabilidad según el nivel asistencial en el que se apliquen (atención primaria, hospital de agudos, residencias, etc), desde un 20 a un 79%, siendo generalmente mayor en las residencias que en los hospitales y en la comunidad. En España, la prevalencia de PPI detectados con **criterios STOPP** en la Comunidad está entre el 21-51%, en residencias 48-79%, en hospitales de agudos entre el 25-58% y en centros de media estancia un 53% (Delgado et al. 2015). Si vemos la prevalencia de PPI detectados por **criterios START**, en la comunidad varía del 20-54%, en residencias del 29-74%, en hospitales de agudos del 31-57% y en centros de media estancia un 46% (Delgado et al. 2015).

Tabla 5 Criterios STOPP. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015

CRITERIOS STOPP
A. INDICACIÓN DE LA MEDICACIÓN
A1. Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica
A2. Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento esté bien definida
A3. Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase, como dos AINE, ISRS, diuréticos de asa, IECA, anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de fármacos antes de considerar un nuevo fármaco)
B. SISTEMA CARDIOVASCULAR
B1. Digoxina para la insuficiencia cardiaca con función sistólica ventricular conservada (no hay evidencia clara de su beneficio)
B2. Verapamilo o diltiazem en la insuficiencia cardiaca grado iii o iv de la NYHA (pueden empeorar la insuficiencia cardiaca)
B3. Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem (riesgo de bloqueo cardíaco)
B4. Betabloqueantes con bradicardia (< 50 lpm), bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado (riesgo de bloqueo cardiaco completo o asistolia)
B5. Amiodarona como tratamiento antiarrítmico de primera elección en las taquiarritmias supraventriculares (mayor riesgo de efectos secundarios que betabloqueantes, digoxina, verapamilo o diltiazem)
B6. Diuréticos de asa como tratamiento de primera línea de la hipertensión (existen alternativas más seguras y efectivas)
B7. Diuréticos de asa para los edemas maleolares sin evidencia clínica, bioquímica o radiológica de insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico o insuficiencia renal (la elevación de los miembros inferiores o las medias de compresión son generalmente más apropiadas)
B8. Diuréticos tiazídicos cuando existe hipopotasemia (potasio sérico < 3,0 mmol/l), hiponatremia (sodio sérico < 130 mmol/l) o hipercalcemia (calcio sérico corregido > 2,65 mmol/l) significativas o con antecedentes de gota (las tiazidas pueden producir hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia y gota)
B9. Diuréticos de asa para el tratamiento de la hipertensión cuando existe incontinencia urinaria (pueden empeorar la incontinencia)
B10. Antihipertensivos de acción central (p. ej., metildopa, clonidina, moxonidina, rilmenidina, guanfacina), salvo que exista intolerancia clara o falta de eficacia de otras clases de antihipertensivos (los antihipertensivos de acción central son generalmente peor tolerados por los mayores que los jóvenes)
B11. IECA o ARA-II en pacientes con hiperpotasemia
B12. Antagonistas de la aldosterona (p. ej., espironolactona, eplerenona) junto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej., IECA, ARA-II, amilorida, triamtereno) sin monitorizar el potasio (riesgo de hiperpotasemia grave > 6,0 mmol/l; el potasio sérico debería monitorizarse periódicamente, al menos cada 6 meses)
B13. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) en insuficiencia cardiaca grave con hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o asociados al tratamiento de la angina de pecho con nitratos (riesgo de colapso cardiovascular)

Tabla 5. Criterios STOPP. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015. Continuación

C. ANTIAGREGANTES/ANTICOAGULANTES
C1. AAS en tratamiento crónico a dosis superiores a 160 mg al día (aumento del riesgo de sangrado sin evidencia de mayor eficacia)
C2. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin uso concomitante de IBP (riesgo de recurrencia de la úlcera péptica)
C3. AAS, clopidogrel, dipiridamol, antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de un riesgo significativo de sangrado (p. ej., hipertensión grave no controlada, diátesis hemorrágicas, sangrado reciente espontáneo significativo) (alto riesgo de sangrado)
C4. AAS más clopidogrel para la prevención secundaria del ictus, salvo que el paciente tenga un stent coronario implantado en los 12 meses previos, un síndrome coronario agudo o una estenosis carotídea grave y sintomática (no hay evidencia de beneficios respecto al clopidogrel en monoterapia)
C5. AAS combinada con un antagonista de la vitamina K, un inhibidor directo de la trombina o un inhibidor del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular crónica (el AAS no aporta beneficios)
C6. Antiagregante con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica estables (el tratamiento combinado no aporta beneficios)
C7. Ticlopidina en cualquier circunstancia (clopidogrel y prasugrel tienen eficacia similar, mayor evidencia y menores efectos adversos)
C8. Antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa para un primer episodio de trombosis venosa profunda sin que persistan los factores desencadenantes (p. ej., trombofilia) durante > 6 meses (no se han demostrado beneficios)
C9. Antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa para un primer episodio de tromboembolismo pulmonar sin que persistan los factores desencadenantes (p. ej., trombofilia) durante un período > 12 meses (no se han demostrado beneficios)
C10. AINE en combinación con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa (riesgo de hemorragia digestiva grave)
C11. AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)
D. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PSICÓTROPOS
D1. Antidepresivos tricíclicos (ATC) en presencia de demencia, glaucoma de ángulo estrecho, trastornos en la conducción cardíaca, prostatismo o antecedentes de retención urinaria (riesgo de empeoramiento de estas enfermedades)
D2. Introducción de ATC como tratamiento antidepresivo de primera línea (mayor riesgo de efectos secundarios con ATC que con ISRS o ISRN)
D3. Neurolépticos con efectos antimuscarínicos moderados-graves (clorpromazina, clozapina, flupentixol, flufenazina, pipotiazina, promazina, zuclopentixol) con antecedentes de prostatismo o retención urinaria (alto riesgo de retención urinaria)
D4. ISRS con hiponatremia significativa concurrente o reciente (sodio sérico < 130 mmol/l) (riesgo de precipitar o exacerbar una hiponatremia)
D5. Benzodiazepinas durante ≥ 4 semanas (no hay indicación para tratamientos más prolongados; riesgo de sedación prolongada, confusión, pérdida de equilibrio, caídas, accidentes de tráfico; todas las benzodiazepinas deberían suspenderse de forma gradual si el tratamiento ha superado las 4 semanas, ya que al suspenderse de forma brusca existe riesgo de síndrome de abstinencia)
D6. Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o enfermedad demencia por cuerpos de Lewy (riesgo de efectos extrapiramidales graves)
D7. Anticolinérgicos/antimuscarínicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica)
D8. Anticolinérgicos/antimuscarínicos en pacientes con delirium o demencia (riesgo de empeoramiento de la cognición)
D9. Neurolépticos en pacientes con síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, salvo que estos sean graves y no respondan a otros tratamientos no farmacológicos (aumento del riesgo de ictus)
D10. Neurolépticos como hipnóticos, salvo que el trastorno del sueño se deba a psicosis o demencia (riesgo de confusión, hipotensión, efectos secundarios extrapiramidales, caídas)
D11. Inhibidores de la acetilcolinesterasa con antecedentes de bradicardia persistente (< 60 lpm), bloqueo cardíaco o síncope recurrentes de etiología no explicada o tratamiento simultáneo con fármacos que bajan la frecuencia cardíaca como betabloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (riesgo de trastornos de la conducción cardíaca, síncope o lesiones)
D12. Fenotiazinas como tratamiento de primera línea, ya que existen alternativas más seguras y eficaces (las fenotiazinas son sedantes y producen toxicidad antimuscarínica relevante en los mayores, con la excepción de la proclorperazina para el tratamiento de náuseas/vómitos/vértigo, clorpromazina para el hipo persistente y levomepromazina como antiemético en cuidados paliativos)
D13. Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el temblor esencial (no hay evidencia de eficacia)
D14. Antihistamínicos de primera generación (existen muchos antihistamínicos más seguros y menos tóxicos)

Tabla 5. Criterios STOPP. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015. Continuación

E. SISTEMA RENAL
E1. Digoxina en tratamiento crónico a dosis superiores a 125 µg/día con TFGe < 30 ml/min/1,73 m ² (riesgo de intoxicación digitalica si no se monitorizan los niveles plasmáticos)
E2. Inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán) con TFGe < 30 ml/min/1,73 m ² (riesgo de sangrado)
E3. Inhibidores del factor Xa (p. ej., rivaroxabán) con TFGe < 15 ml/min/1,73 m ² (riesgo de sangrado)
E4. AINE con TFGe < 50 ml/min/1,73 m ² (riesgo de deterioro de la función renal)
E5. Colchicina con TFGe < 10 ml/min/1,73 m ² (riesgo de toxicidad por colchicina)
E6. Metformina con TFGe < 30 ml/min/1,73 m ² (riesgo de acidosis láctica)
F. SISTEMA GASTROINTESTINAL
F1. Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo (riesgo de empeoramiento de los síntomas parkinsonianos)
F2. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica no complicada o la esofagitis péptica erosiva a dosis terapéuticas plenas durante > 8 semanas (está indicada la disminución previa de la dosis o la retirada)
F3. Medicamentos que suelen causar estreñimiento (p. ej., fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos, hierro oral, opiodes, verapamilo, antiácidos con aluminio) en pacientes con estreñimiento crónico cuando existan alternativas que no estriñen (riesgo de exacerbar el estreñimiento)
F4. Hierro oral a dosis elementales superiores a 200 mg/día (p. ej., hierro fumarato > 600 mg/día, hierro sulfato > 600 mg/día, hierro gluconato 1.800 mg/día; no hay evidencia de mayor absorción por encima de estas dosis)
G. SISTEMA RESPIRATORIO
G1. Teofilina como monoterapia para la EPOC (existen alternativas más seguras y efectivas; riesgo de efectos adversos por el estrecho margen terapéutico)
G2. Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC moderada-grave (exposición innecesaria a los efectos secundarios a largo plazo de los corticosteroides sistémicos; existen alternativas inhaladas más efectivas)
G3. Broncodilatadores antimuscarínicos (p. ej., ipratropio, tiotropio) con antecedentes de glaucoma de ángulo estrecho (pueden exacerbar el glaucoma) u obstrucción del tracto urinario inferior (pueden causar retención urinaria)
G4. Betabloqueantes no cardioselectivos (orales o tópicos para el glaucoma) con antecedentes de asma que precisa tratamiento (aumenta el riesgo de broncoespasmo)
G5. Benzodiazepinas con insuficiencia respiratoria aguda o crónica (p. ej. pO ₂ < 8,0 kPa ± pCO ₂ > 6,5 kPa; riesgo de exacerbación de la insuficiencia respiratoria)
H. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO
H1. AINE (exceptuando los inhibidores selectivos de la COX-2) con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de un IBP o un antagonista H ₂ (riesgo de reaparición de enfermedad ulcerosa)
H2. AINE con hipertensión grave (riesgo de exacerbación de la hipertensión) o con insuficiencia cardíaca grave (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca)
H3. AINE a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento sintomático de la artrosis cuando no se ha probado el paracetamol (los analgésicos simples son preferibles y normalmente igual de efectivos para el tratamiento del dolor)
H4. Corticosteroides a largo plazo (> 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides)
H5. Corticosteroides (salvo inyecciones intraarticulares periódicas para el dolor monoarticular) para la artrosis (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides)
H6. AINE o colchicina a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para los inhibidores de la xantina-oxidasa (p. ej., alopurinol, febuxostat) (los inhibidores de la xantina-oxidasa son los fármacos profilácticos de primera elección en la gota)
H7. Inhibidores selectivos de la COX-2 con enfermedad cardiovascular (aumento del riesgo de infarto de miocardio e ictus)
H8. AINE con corticosteroides sin IBP a dosis profiláctica (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)
H9. Bifosfonatos orales en pacientes con enfermedades digestivas altas presentes o previas (p. ej., disfagia, esofagitis, gastritis, duodenitis, enfermedad ulcerosa péptica, o hemorragia digestiva alta) (riesgo de reaparición/exacerbación de esofagitis, úlcera esofágica o estenosis esofágica)

Tabla 5. Criterios STOPP. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015. Continuación

I. SISTEMA UROGENITAL
I1. Fármacos antimuscarínicos con demencia o deterioro cognitivo crónico (aumenta el riesgo de confusión, agitación) o glaucoma de ángulo estrecho (riesgo de exacerbación del glaucoma) o prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria)
I2. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos selectivos en pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope miccional (riesgo de recurrencia del síncope)
J.SISTEMA ENDOCRINO
J1. Sulfonilureas de larga duración de acción (p. ej., glibenclamida, clorpropamida, glimepirida) con diabetes mellitus tipo 2 (riesgo de hipoglucemia prolongada)
J2. Tiazolidindionas (p. ej., rosiglitazona, pioglitazona) en pacientes con insuficiencia cardiaca (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardiaca)
J3. Betabloqueantes en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia (riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia)
J4. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso (aumento del riesgo de recurrencia)
J5. Estrógenos orales sin progestágenos en mujeres con útero intacto (riesgo de cáncer de endometrio)
J6. Andrógenos (hormonas sexuales masculinas) en ausencia de hipogonadismo primario o secundario (riesgo de toxicidad por andrógenos; no han demostrado beneficios fuera de la indicación de hipogonadismo)
K. RIESGO DE CAÍDAS
K1. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio)
K2. Neurolépticos (pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo)
K3. Vasodilatadores (p. ej., bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, calcioantagonistas, nitratos de acción prolongada, IECA, ARA-II) con hipotensión postural persistente (descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica; riesgo de síncope, caídas)
K4. Hipnóticos-Z (p. ej., zopiclona, zolpidem, zaleplón) (pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia)
L. ANALGÉSICOS
L1. Uso de opiodes potentes orales o transdérmicos (morfina, oxycodona, fentanilo, buprenorfina, diamorfina, metadona, tramadol, petidina, pentazocina) como tratamiento de primera línea para el dolor leve (inobservancia de la escala analgésica de la OMS)
L2. Uso de opiodes pautados (no a demanda) sin asociar laxantes (riesgo de estreñimiento grave)
L3. Opiodes de acción prolongada sin opiodes de acción rápida para el dolor irruptivo (riesgo de persistencia del dolor grave)
N. CARGA ANTICOLINÉRGICA
N1. Uso concomitante de 2 o más fármacos con propiedades antimuscarínicas/ anticolinérgicas (p. ej., antiespasmódicos vesicales, antiespasmódicos intestinales, ATC, antihistamínicos de primera generación) (riesgo de toxicidad antimuscarínica/anticolinérgica)

Tabla 6 .Criterios START. Versión adaptada por Delgado Silveira. E. 2015

CRITERIOS START
A. SISTEMA CARDIOVASCULAR
A1. Antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de fibrilación auricular crónica
A2. AAS (75-160 mg/día) en presencia de fibrilación auricular crónica cuando los antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa están contraindicados
A3. Antiagregantes (AAS, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica
A4. Antihipertensivos cuando la presión arterial sistólica sea habitualmente > 160 mmHg y/o la presión arterial diastólica sea habitualmente > 90 mmHg (> 140 mmHg y > 90 mmHg, respectivamente, si el paciente es diabético)
A5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica, salvo que el paciente esté en situación de final de vida o su edad sea > 85 años
A6. IECA en la insuficiencia cardiaca sistólica y/o cardiopatía isquémica bien documentada
A7. Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica
A8. Betabloqueantes apropiados (bisoprolol, nebivolol, metoprolol o carvedilol) en la insuficiencia cardiaca sistólica estable
B. SISTEMA RESPIRATORIO
B1. Agonista beta-2 o antimuscarínico (p. ej., ipratropio, tiotropio) inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
B2. Corticosteroide inhalado pautado en el asma o la EPOC moderada a grave, cuando FEV1 < 50% del valor predicho y existen frecuentes exacerbaciones que requieran corticosteroides orales
B3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la hipoxemia crónica (pO ₂ < 8,0 kPa, 60 mmHg o SatO ₂ < 89%)
C. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y OJOS
C1. Levodopa o un agonista dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional y discapacidad secundarias
C2. Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes
C3. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada o la demencia por cuerpos de Lewy (rivastigmina)
C4. Prostaglandinas, prostamida o betabloqueantes tópicos para el glaucoma primario de ángulo abierto
C5. ISRS (ISRN o pregabalina si los ISRS está contraindicados) para la ansiedad grave persistente que interfiere con la independencia funcional
C6. Agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol o rotigotina) para el síndrome de piernas inquietas una vez se han descartado como causas la deficiencia de hierro y la enfermedad renal grave
D. SISTEMA GASTROINTESTINAL
D1. IBP en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación
D2. Suplementos de fibra (p. ej., salvado, ispaghula, metilcelulosa, sterculia) en la diverticulosis con antecedentes de estreñimiento
E. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO
E1. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide activa incapacitante
E2. Bifosfonatos y vitamina D y calcio en pacientes que reciben corticosteroides orales a largo plazo
E3. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos)
E4. Antirresortivos o anabolizantes óseos (p. ej., bifosfonatos, ranelato de estroncio, teriparatida, denosumab) en pacientes con osteoporosis conocida cuando no existan contraindicaciones farmacológicas o clínicas para su uso (densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos) y/o antecedentes de fracturas por fragilidad
E5. Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia (densidad mineral ósea con T < -1,0 pero no < -2,5 en múltiples puntos)
E6. Inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., alopurinol, febuxostat) en pacientes con antecedentes de episodios de gota recurrentes
E7. Suplementos de ácido fólico en pacientes que toman metotrexato

Tabla 6.. Criterios START. Versión adaptada por Delgado Silveira. E. 2015. Continuación.

F. SISTEMA ENDOCRINO
F1. IECA (ARA-II si no se toleran los IECA) en la diabetes con evidencia de enfermedad renal (proteinuria en una tira reactiva o microalbuminuria (> 30 mg/24 h) con o sin datos bioquímicos de enfermedad renal
G. SISTEMA GENITOURINARIO
G1. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía
G2. Inhibidores de la 5-alfa reductasa para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía
G3. Estrógenos tópicos vaginales o pesario con estrógenos para la vaginitis atrófica sintomática
H. ANALGÉSICOS
H1. Opiodes potentes en el dolor moderado o severo cuando el paracetamol, los AINE o los opiodes de baja potencia no son apropiados para la gravedad del dolor o se han demostrado ineficaces
H2. Laxantes en pacientes que reciben opiodes de forma regular
I. VACUNAS
I1. Vacuna trivalente anual contra la gripe estacional
I2. Vacuna antineumocócica cada 5 años

Crterios ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elderly)

Un grupo de expertos norteamericanos desarrollaron un paquete de estándares de mínimos, generados en base a datos de revisiones sistemáticas y a opiniones de expertos, cuyo fin era garantizar la calidad de la atención a los ancianos vulnerables. Un grupo de estos indicadores está dedicado a la medicación, en el que definen varios indicadores de calidad de prescripción que detectan tanto prescripción inadecuada como sobreutilización e infrautilización. La mayoría de la información necesaria para medir la calidad de la prescripción de los pacientes con los indicadores se puede obtener a través de la historia clínica, aunque se trata de un método complejo de llevar a la práctica. Las nuevas herramientas electrónicas de prescripción y de historia electrónica pueden ayudar a implantarlo. La tercera actualización del método ACOVE incluye 392 indicadores de calidad sobre 26 diferentes condiciones clínicas (Wenger NS et al. 2001. ACOVE project).

Crterios Priscus

Los criterios Priscus fueron publicados por un grupo de autores alemanes, basándose en revisiones de la literatura científica y en el método Delphi, elaboraron una lista consensuada de fármacos potencialmente inapropiados para personas mayores acompañados de una serie de consejos prácticos, adaptados al medio alemán, que pueden ayudar a tomar decisiones terapéuticas individualizadas para los pacientes. (Holt S et al. 2010).

1.6.3 Prevención de prescripción potencialmente inapropiada

La implementación de estrategias eficaces de optimización de la adecuación terapéutica, principalmente en subgrupos de mayor riesgo como los ancianos, podrá traducirse por reducciones significativas en la incidencia de RNM, en concreto de la prescripción inapropiada, con un claro beneficio sanitario y económico.

La eficacia de las medidas preventivas depende de la identificación de las PPI y de sus factores de riesgo para la selección de la intervención más adecuada en función de dichas variables.

Una de las principales líneas actuales en la asistencia sanitaria se dirige a potenciar la calidad de la prescripción mediante herramientas para el uso racional de los medicamentos, facilitando su selección dentro del amplio arsenal terapéutico existente. El objetivo común final es maximizar la seguridad de los pacientes y su calidad de vida, así como la efectividad y la eficiencia de los tratamientos dentro de un marco de continuidad de cuidados entre los profesionales sanitarios de los distintos ámbitos asistenciales.

Algunas de las estrategias que se pueden adoptar son:

1. Promocionar la Educación de los profesionales por medio de cursos de formación continuada o material informativo.
2. Introducir sistemas de prescripción electrónica asistida (PEA), con alertas sobre los criterios STOPP-START, dosis, interacciones, ajustes renales que ayude a la toma de decisiones relacionadas con la medicación. Se ha observado que las alertas informatizadas relativas a la detección de PPI en mayores, origina un descenso de

las mismas, como se ha constatado en varios estudios con reducciones de PPI que oscilan entre el 22 y el 48 % (Smith et al. 2006; Terrell et al. 2009; Topinková et al. 2012).

3. Dar un enfoque interdisciplinar constituido por varios profesionales sanitarios que hagan una valoración integral del paciente anciano.
4. Introducción de un farmacéutico clínico que proporcione atención farmacéutica conciliando la medicación y revisando el tratamiento farmacológico del paciente y sus posibles PPI. Distintos estudios han mostrado el impacto de las intervenciones farmacéuticas en la prescripción y establecen que la revisión de la medicación crónica de un paciente por parte del farmacéutico reduce la PPI (Bond et al. 2002; Scarsi et al. 2002).

Justificación

2. JUSTIFICACION

El paciente anciano, y muy especialmente aquel que presenta fragilidad, es un paciente vulnerable con un alto riesgo de presentar problemas relacionados con la medicación, y eventos adversos tras la atención sanitaria en los servicios de urgencias y unidades vinculadas. La PPI en los ancianos es un hecho común, tanto en el ámbito comunitario como hospitalario, dada su frecuencia elevada de comorbilidad grave y polifarmacia, y conlleva importantes repercusiones clínicas y económicas. En la actualidad existen diversas herramientas de detección de la PPI ampliamente difundidas y validadas en muchos países que han demostrado cierta utilidad a la hora de la revisión farmacológica del paciente anciano y prevenir eventos y reacciones adversas a los medicamentos en diferentes niveles asistenciales.

Las UCE son unidades de hospitalización, por lo general vinculadas a los Servicios de Urgencias, donde suelen ingresar pacientes geriátricos por procesos infecciosos agudos y agudización de patologías crónicas, con un alto riesgo de presentar una prescripción potencialmente inapropiada y eventos adversos a corto plazo tras el alta.

La hipótesis de la presente Tesis Doctoral es que los criterios STOPP-START son una herramienta de utilidad a la hora de identificar PPI en pacientes de 75 años o más ingresados en una UCE, y que la presencia de dichas PPI se asociarían a la aparición de eventos adversos a corto y medio plazo.

Objetivos

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Estudiar la asociación entre la PPI detectada mediante los criterios STOPP-START y la aparición de eventos adversos a los 30 y 180 días en los pacientes de 75 años o más dados de alta desde una UCE.

Objetivos secundarios

- Determinar la frecuencia de PPI, según los criterios STOPP-START, en los pacientes de 75 años o más hospitalizados en una UCE.
- Comparar la frecuencia de PPI en el momento del ingreso, durante la estancia y al alta de la UCE.
- Describir los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en la PPI en los pacientes geriátricos ingresados en una UCE.

Pacientes y método

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1 Diseño del estudio

Estudio analítico observacional de una cohorte retrospectiva que incluyó a los pacientes del registro FRAIL-SSU procedentes de la UCE del Hospital Clínico San Carlos (HCSC) entre del 1 de febrero al 30 de abril de 2014.

4.2 Lugar del estudio

El estudio se ha llevado a cabo en la UCE vinculada al Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos (HCSC). La UCE dispone de 16 camas. Los médicos responsables de la asistencia son especialistas en Medicina Interna o Geriátrica que proporcionan asistencia en turno de mañana los días laborales, y existe un turno de guardia por la tarde y por las noches así como los fines de semana y festivos.

El HCSC es un hospital terciario universitario de 964 camas, ubicado en el suroeste de Madrid. Es el hospital de referencia del Área Sanitaria 7 y da cobertura a una población aproximada de 515.000 personas. El Servicio de Urgencias atiende una media de 400-450 urgencias al día.

4.3 Población de estudio

Los criterios de inclusión fueron pacientes de 75 años o más dados de alta desde una UCE y que consintieron a participar en el estudio.

Se excluyeron los pacientes en los que no se pudo obtener la información requerida bien por falta de capacidad del paciente o de colaboración de la familia o el cuidador principal.

4.4 Selección de pacientes

Los pacientes se seleccionaron de una base de datos multipropósito del registro FRAIL-SSU recogidos en el HCSC. Se trata de un registro multicéntrico de una cohorte clínica multiprósito por muestreo por oportunidad de 8 UCEs españolas que tuvo lugar en 2014, en el que se recogieron de forma prospectiva datos demográficos, comorbilidad, situación funcional, cognitiva, social, datos del episodio del ingreso en la UCE, y de seguimiento a los 30 y 180 días de los pacientes mayores de 75 años.

4.5 Recogida de las variables

Las variables socio-demográficas se recogieron de manera prospectiva a partir de la información aportada por el paciente y los cuidadores mediante un formulario estandarizado (anexos 1 y 2) durante la estancia hospitalaria y el seguimiento de forma telefónica a los 30 y a los 180 días del alta (anexo 3). Se recogieron de la base de datos multipropósito del estudio FRAIL-SSU. Se recogieron variables de comorbilidad (índice de Charlson) (anexo 6), situación funcional (Índice de Barthel) (anexo 7), situación socio-familiar (escala socio-familiar de Gijón) (anexo 8), despistaje de anciano frágil o de riesgo mediante la escala ISAR (anexo 9), síndrome confusional agudo o delirium al ingreso en la UCE (Confusional Assessment Method (CAM) (anexo 10) y síndromes geriátricos.

Con el fin de obtener las variables farmacológicas de la medicación al ingreso, durante la estancia, y al alta de la UCE, la doctoranda, investigadora con formación en Farmacia, realizó una consulta específica de forma retrospectiva de la historia clínica electrónica del Servicio de Urgencias (SISU®). Se documentó la medicación que éstos pacientes recibieron, incluyendo la posología, la vía de administración y la duración del tratamiento. Toda la información de la medicación habitual del paciente se contrastó con la

aplicación informática Horus®, que permite el acceso de la información clínica de los pacientes, tanto de Atención Primaria como de los hospitales de la Comunidad de Madrid.

En la hoja de recogida de datos (anexo 4) se cumplimentaron las variables farmacológicas, diagnósticos, parámetros analíticos y antecedentes clínicos de interés recogidos de los informes de urgencias y de alta consultados.

Identificación de PPI y clasificación por sistemas fisiológicos

Se utilizó como herramienta para la detección de la prescripción inapropiada la versión validada y traducida al castellano (Delgado Silveira et al. 2015) de los criterios explícitos STOPP-START (O'Mahony et al 2015) con el fin de conocer si los pacientes tenían alguna PPI y en qué consistía dicha inadecuación. Los criterios STOPP-START constan de un total de 115 criterios, 81 criterios STOPP y 34 criterios START, que se aplicaron tanto al ingreso como durante la estancia y al alta del paciente de la UCE. Posteriormente se registraron en una hoja de Excel (anexo 5).

Se consideró *prescripción potencialmente inapropiada* a la prescripción de cualquier medicamento que en cualquiera de los tres momentos del estudio fuera detectado por alguno de los criterios STOPP y la omisión de la prescripción de un fármaco que estuviera indicado, detectado por los criterios START. Las dudas clínicas y farmacológicas que surgieron al aplicar los criterios fueron consultadas y contrastadas con un médico especialista en Geriatria y, en caso de discrepancia, con un farmacéutico especialista del Servicio de Farmacia.

Las PPI detectadas, fueron clasificadas en función del principal sistema fisiológico implicado. Para el análisis posterior de los criterios STOPP, se realizaron agrupaciones de

los criterios por sistemas fisiológicos que intervienen en un mismo *proceso clínico*. Se definieron los siguientes procesos clínicos: 1) *Neuro-psiquiátrico y riesgo de caídas* (incluye criterios referidos a sistema nervioso central y psicótrpos, los relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos); 2) *Cerebro-cardiovascular* (incluye criterios referidos al sistema cardiovascular, antiagregantes y anticoagulantes y ajustes renales); 3) *Musculo-esquelético* (incluye criterios referidos al sistema musculo-esquelético, analgésicos y ajustes renales).

Asociación entre las PPI al alta y el desarrollo de eventos adversos a los 30 y los 180 días del alta

La variable resultado se definió como la presencia de algún evento adverso a los 30 y a los 180 días del alta de la UCE. Se consideraron como evento adverso la presencia de muerte, reingreso hospitalario por cualquier causa, revisita a urgencias, nueva institucionalización del paciente o disminución funcional, entendido como tal la presencia de dependencia funcional grave ($IB < 60$) en un paciente que presentaba una independencia o dependencia funcional leve ($IB > 90$) en los 30 días previos al ingreso.

En primer lugar, se realizó un análisis univariado de tener alguno de estos eventos adversos asociado a las PPI al alta a los 30 días y a los 180 días y posteriormente un análisis multivariado ajustado por el *Identification of Senior at Risk* (ISAR) de los pacientes, que tiene en cuenta la edad, el estado funcional, mental, social, sensorial, el nº de fármacos y el uso previo de los servicios hospitalarios.

4.6 Tipo de variables

Variables Independientes

Las variables independientes que se recogieron fueron variables demográficas, situación basal al ingreso en la UCE, síndromes geriátricos, datos clínicos relacionados con el episodio agudo y la hospitalización, variables al alta en la UCE y variables farmacológicas sobre prescripción inapropiada. A continuación se muestran las variables recogidas con la descripción de la variable y clasificadas en diferentes bloques.

Bloque 1. Datos demográficos

Dentro de este bloque se recogieron varios datos sobre la identificación del paciente para minimizar las pérdidas en el seguimiento.

- **Número de registro:** un número consecutivo comenzando por el 00001.
- **Fecha de recogida:** fecha en la que se recogieron los datos del individuo y que corresponde con el momento en el que estaba ingresado en la UCE.
- **Fecha de nacimiento:** fecha de nacimiento del individuo recogido.
- **Sexo:** variable numérica del sexo del individuo. Se codificó como: 1=hombre y 2=mujer.
- **Edad:** variable numérica que representa la edad del individuo en el momento de la asistencia. Se calculó a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de recogida.

Bloque 2. Variables al ingreso en la UCE.

- **Procedencia:** variable numérica que representa la procedencia del paciente. Se codificó como: 1=domicilio habitual, 2=institucionalizado (incluye residencia de asistidos o válidos, centro de larga estancia o convalecencia).
- **Ingresos hospitalarios en los últimos 6 meses:** variables dicotómicas: 1=sí; 2=no; 9=desconocido, que incluye hospitalización convencional y corta estancia.

- **Motivo de ingreso:** variable numérica del diagnóstico de ingreso desde urgencias en la UCE: 1= insuficiencia cardiaca; 2= síncope; 3= arritmias cardiacas y trastornos de conducción; 4= infecciones respiratorias, neumonía, bronquitis o asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 5= infecciones del riñón y del tracto urinario; 6= hemorragia gastrointestinal; 7= gastroenteritis, y trastornos digestivos misceláneos; 8= obstrucción intestinal; 9= otra.

Índice de Comorbilidad de Charlson: variable numérica resultante de la suma del peso de determinados procesos:

- **Infarto agudo de miocardio (1 punto):** Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM, se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos.
- **Insuficiencia cardíaca (1 punto):** Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.
- **Enfermedad arterial periférica (1 punto):** Incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm. de diámetro.
- **Enfermedad cerebrovascular (1 punto):** Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.
- **Demencia (1 punto):** Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.
- **Enfermedad respiratoria crónica (1 punto):** Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica.
- **Úlcera gastroduodenal (1 punto):** Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por ulcus (incluye hemorragia digestiva alta).
- **Conectivopatía (1 punto):** Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mix polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.
- **Hemiplejia (2 punto):** Evidencia de hemiplejia o paraplejia por cualquier causa.
- **Insuficiencia renal crónica (2 punto):** Incluye pacientes en diálisis o con creatinina > 3mg/dl de forma repetida.
- **Hepatopatía crónica leve (1 punto):** Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica).
- **Hepatopatía crónica moderada/severa (3 punto):** Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).
- **Diabetes (1 punto):** Pacientes con insulina o hipoglicemiantes orales pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta).
- **Diabetes con lesión órganos diana (2 punto):** Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.
- **Tumor o neoplasia sólida (2 punto):** Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas. Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.

- **Tumor o neoplasia sólida (6 punto):** Pacientes con cáncer pero CON metástasis documentadas.
 - **Leucemia (2 punto):** Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.
 - **Linfoma (2 punto):** Incluye linfomas, enfermedad de Waldestrom y mieloma.
 - **SIDA definido (6 punto):** No incluye portadores asintomáticos (HIV).
- **Caídas previas 3 últimos meses:** Variables dicotómicas: 1=sí; 2=no; 9= desconocido.
- **Situación funcional basal y al ingreso en la UCE:** se trata de una variable politómica(1=Independiente, 2=Parcialmente Dependiente y3=Dependiente) que recoge la impresión del facultativo. Se entiende por independiente al paciente que no requiere ayuda para realizar actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (comida, continencia, deambulación y transferencias). Se considera dependiente a aquel que requiere ayuda para todas las ABVD y parcialmente independiente a aquel que se encuentra en situación intermedia entre las anteriores. Se entiende por situación basal la que presentaba el paciente antes de la enfermedad actual.
- **Síndrome confusional agudo o delirium al ingreso en la UCE según Confusional Assessment Method (CAM):** variable dicotómica según criterios diagnósticos. Se considera positivo si se cumple A+B+ (C o D) 1=sí; 2=no; 9=desconocido.
- **Síndromes geriátricos:** disminución de agudeza visual; disminución de la agudeza auditiva; incontinencia urinaria; úlceras por presión; síndrome de inmovilidad. Variables dicotómicas: 1=sí; 2=no; 9= desconocido.
- **Situación de riesgo social según la escala de Gijón abreviada.** Se registró la situación familiar (SF), relaciones y contactos sociales (RC) y Apoyo red social(ARS). Además, se generó una variable (Gijón) que resultó de la suma de las tres anteriores (3-15).
- Despistaje de anciano de riesgo mediante el Identification Senior at risk (ISAR).** Se trata de una variable numérica (0-6) que resulta de la suma de las preguntas del cuestionario.(anexo 9)

- **Pruebas complementarias al ingreso en la UCE.** En este bloque se recogieron los datos de los principales parámetros analíticos realizados al ingreso en la UCE.

Los datos de laboratorio, junto con sus unidades, que se recogieron fueron: Hemoglobina (g/L) (HB), Hematocrito (Hto), Creatinina (Cr), Filtrado glomerular estimado (FGe) (se calculó usando la fórmula del MDRD), Proteína C reactiva (PCR), linfocitos totales, colesterol total, albúmina y prealbúmina.

Bloque 3. Variables al alta en la UCE.

Situación funcional al alta de la UCE: se trata de una variable politómica (*1=Independiente, 2=Parcialmente Dependiente y 3=Dependiente*) que recoge la impresión del facultativo. Se entiende por independiente al paciente que no requiere ayuda para realizar actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (comida, continencia, deambulación y transferencias). Se considera dependiente a aquel que requiere ayuda para todas las ABVD y parcialmente independiente a aquel que se encuentra en situación intermedia entre las anteriores. Se entiende por situación basal la que presentaba el paciente antes de la enfermedad actual.

Bloque 4. Variables farmacológicas.

- **Número de fármacos habituales al ingreso:** variable numérica del número de fármacos (no comprimidos) que consume de manera habitual el paciente.
- **Número de fármacos durante la estancia y al alta:** variable numérica del número de fármacos (no comprimidos) que consume durante la estancia y al alta.
- **Número de PPI detectadas por criterios STOPP al ingreso, durante la estancia y al alta** de la UCE: variable numérica del número total de criterios STOPP detectados en cada momento del estudio.
- **Número de PPI detectadas por criterios START al ingreso, durante la estancia y al alta** de la UCE: variable numérica del número total de criterios START detectados en cada momento del estudio.
- **Número total de PPI detectadas por criterios STOPP-START al ingreso, durante la estancia y al alta** de la UCE: variable numérica de la suma del número total de STOPP Y de START detectados en cada momento del estudio.
- **Criterios STOPP por sistema fisiológico al ingreso, en la estancia y al alta de la UCE:** Cada criterio se clasificó por sistema fisiológico (letra) y con un código numérico correlativo según la tabla de criterios STOPP con un total de 81 criterios. Variables dicotómicas: 1=sí; 2=no; 9= desconocido.
- **Criterios START por sistema fisiológico al ingreso, en la estancia y al alta de la UCE:** Cada criterio se clasificó por sistema fisiológico (letra) y con un código numérico correlativo según la tabla de criterios START con un total de 34 criterios. Variables dicotómicas: 1=sí; 2=no; 9= desconocido.

Variable Resultado

La variable resultado se definió como la presencia de algún evento adverso a los 30 y a los 180 días del alta de la UCE. Se consideraron como evento adverso la presencia de muerte, reingreso hospitalario por cualquier causa, revisita a urgencias, nueva institucionalización del paciente o deterioro funcional.

Bloque 1. Variables de resultado recogidas A los 30 y a los 180 días:

- **Reingreso** hospitalario (incluye UCE) global: variable dicotómica.: 1=sí; 2=no; 9=desconocidos.
- **Revisita** a Urgencias global: variable dicotómica.: 1=sí; 2=no; 9=desconocidos.
- **Deterioro Funcional: Índice de Barthel**: variable numérica (0-100)
- **Mortalidad** global: variable dicotómica: 1=sí; 2=no; 9=desconocidos.
- **Institucionalización**: variable dicotómica: 1=sí; 2=no; 9=desconocidos.

Tabla 6. Variables recogidas en el estudio

Variables demográficas	-Número de paciente -Fecha de nacimiento -Sexo
Variables al ingreso en la UCE	- Motivo de ingreso: 1) insuficiencia cardiaca; 2) síncope; 3) arritmias cardíacas y trastornos de conducción; 4) infecciones respiratorias, neumonía, bronquitis o asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 5) infecciones del riñón y del tracto urinario; 6) hemorragia gastrointestinal; 7) gastroenteritis, y trastornos digestivos misceláneos; 8) obstrucción intestinal; 9) otra. -Ingresos en los últimos 6 meses -Caídas previas -Procedencia -Comorbilidad por el Índice Charlson -Despistaje de anciano frágil o de riesgo mediante el ISAR -Situación funcional ingreso según I. de Barthel -Presencia de delirium al ingreso según CAM -Situación de riesgo social según la escala de Gijón abreviada -Presencia de síndromes geriátricos: disminución de agudeza visual; disminución de la agudeza auditiva; incontinencia urinaria, upp...
Variables al alta en la UCE	Diagnóstico al alta: 1) insuficiencia cardiaca; 2) síncope; 3) arritmias cardíacas y trastornos de conducción; 4) infecciones respiratorias, neumonía, bronquitis o asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 5) infecciones del riñón y del tracto urinario; 6) hemorragia gastrointestinal; 7) gastroenteritis, y trastornos digestivos misceláneos; 8) obstrucción intestinal; 9) otra Situación funcional al alta según I. de Barthel
Variables farmacológicas	Nº medicamentos ingreso Nº medicamentos estancia Nº medicamentos al alta. Prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI): Nºtotal de PPI en ingreso Nºtotal de PPI en estancia Nºtotal de PPI en alta Nºtotal PPI STOPP en ingreso Nºtotal PPI STOPP en estancia Nºtotal PPI STOPP en alta Nº total PPI START en ingreso Nº total PPI START en estancia Nº total de PPI START en alta Por cada PPI: Tipo PPI (STOPP/START) Clasificación por sistema fisiológico de la PPI
Variables de Resultado a los 30 y a los 180 días del alta	Reingreso hospitalario Revisita a Urgencias Institucionalización Situación funcional según I de Barthel Mortalidad

5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo tras ser aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico (anexo 11).

Se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos asignando a cada uno de ellos un código identificador único, generado exclusivamente para los fines de estudio, el cual no incluía ningún dato que pudiese identificar al paciente. Este código figuraba en la hoja de recogida de datos y en la base de datos realizada para el análisis estadístico.

El tratamiento de los datos se ha realizado de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas que muestran una distribución normal se resumen con su media y desviación estándar (DE). El estudio de la normalidad de las variables cuantitativas se realizó mediante la inspección gráfica del histograma y del diagrama de cajas (box-plot) de cada una de las variables cuantitativas. En el caso que las variables no se ajustaran a una distribución normal se describen con la mediana y rango intercuartílico (RIC).

Prescripciones potencialmente inapropiadas

Se comparó la frecuencia de pacientes con alguna PPI global y por cada uno de los criterios (STOPP y START) entre los tres momentos de su evaluación (ingreso, estancia y alta) mediante el test de McNemar para datos apareados. El mismo análisis se realizó para cada uno de los sistemas fisiológicos por separado.

Asociación entre las PPI al alta y la aparición de eventos adversos a los 30 y los 180 días tras el alta de la UCE

Se evaluó la asociación entre la presencia de alguna PPI global y por cada uno de los criterios (STOPP-STAR) con cada una de las variables de resultado a los 30 y 180 días mediante una regresión logística univariado. De esta manera se obtuvo el efecto bruto de los criterios de detección de prescripción inapropiada mediante la estimación del *Odds Ratio* junto a su intervalo de confianza al 95%. Con el objetivo de evaluar dicho efecto

ajustando por posibles factores de confusión relacionados con las variables de resultado, se obtuvo a través de regresión logística multivariado el efecto ajustando por la escala ISAR.

Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v15.0.

Resultados

7. RESULTADOS

7.1 *Descriptivo de los sujetos incluidos en el estudio.*

Se incluyeron 179 pacientes con una media de 83,6 (DE 5,1) años, de los cuales 104 (58,1%) fueron mujeres. La tabla 7, muestra las características demográficas, comorbilidad, situación basal funcional y social. Casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio presentaron una comorbilidad grave, y siete de cada diez tenían prescrito 5 o más fármacos de manera habitual. También destaca la cantidad de síndromes geriátricos detectados en la población de estudio (tabla 8).

Tabla 7. Características socio-demográficas de la población

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS			
		n	%
Edad (años)	media (DE)	83,6	(5,1)
Sexo	hombre	75	41,9
	mujer	104	58,1
Procedencia	domicilio	172	96,1
	institución	7	3,9
Comorbilidad (índice de Charlson)	<3	94	52,5
	>=3	85	47,5
Valoración funcional (Índice de Barthel basal)	<60	18	10,2
	60-90	65	36,9
	>90	93	52,8
Nº de fármacos al ingreso	>=5	121	68
	<5	58	32
Hospitalización en 6 últimos meses	si	64	35,8
	no	115	64,2
Caídas previas	si	37	21,1
	no	138	78,9
Valoración socio-familiar (Escala Gijón)	bajo	122	71,3
	intermedio	28	16,4
	alto	21	12,3

Tabla 8. Síndromes geriátricos de la población de estudio

SÍNDROMES GERIÁTRICOS			
		n	%
Depresión basal	si	69	40,4
	no	102	59,6
Deterioro cognitivo basal	si	32	18,0
	no	146	82,0
Delirium basal	si	27	15,2
	no	151	84,8
Disminución audio-visual	si	75	42,1
	no	103	57,9
Disminución agudeza auditiva	si	92	52,0
	no	85	48,0
Incontinencia urinaria	si	37	20,8
	no	141	79,2
Úlceras por presión	si	4	2,2
	no	174	97,8
Síndrome de inmovilidad	si	14	7,9
	no	164	92,1
Perdida apetito involuntaria 3 meses	si	55	31,4
	no	120	68,6

Las causas más frecuentes de ingreso en la UCE fueron la gastroenteritis aguda y los trastornos digestivos (19,6%), seguido de las infecciones respiratorias, asma y la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (12,8%), y la insuficiencia cardíaca aguda (8,4%) (Tabla 9).

Tabla 9. Motivo de ingreso

Motivo de ingreso	n	%
Insuficiencia cardíaca aguda	15	8,4
Síncope	5	2,8
Arritmias Cardíacas/ Trastornos Conducción	5	2,8
Infecciones respiratorias /Asma/EPOC	23	12,8
Infecciones riñón o tracto urinario	14	7,8
Hemorragia Gastrointestinal	6	3,4
Gastroenteritis aguda y trastornos digestivos	35	19,6
Obstrucción intestinal	6	3,4
Otras	70	39,1

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Se utilizó la escala ISAR (*Identification of Senior at Risk*) como herramienta de detección de fragilidad en el SUH, detectamos que casi un 71 % de la población incluida tenía un ISAR mayor o igual a 2 (tabla10).

Tabla 10. Distribución de pacientes por Identification of Senior at Risk (ISAR)

		Frecuencia	Porcentaje
		n	(%)
Escala ISAR	<2	52	29,2
	>=2	126	70,8

En lo que respecta a la medicación, cada paciente tomaba al ingreso una media de 7,74 (DE 4,9) medicamentos y una mediana de 8 (RIC 5,0-10,0).

Del total de pacientes incluidos, 46 (26,4%) tuvieron algún evento adverso a los 30 días tras el alta de la UCE [reingreso 21 (11,7%); revisita 30 (16,8%); mortalidad 3 (1,7%); institucionalización 11 (6,2%); y deterioro funcional 14 (8%)].

En lo referente al seguimiento a los 180 días tras el alta, 106 (59,6%) pacientes tuvieron algún evento adverso tras el alta de la UCE [reingreso 58 (32,4%); revisita 86 (48,3%); mortalidad 22 (12,3%); institucionalización 17 (9,8%); y deterioro funcional 34 (19,9%)].

7.2 Prescripciones potencialmente inapropiadas

7.2.1 Criterios STOPP-START

De los 179 pacientes, se analizaron 4.273 prescripciones, detectándose 995(23,3%) PPI con los criterios STOPP-START en los tres momentos del estudio; (715 PPI según los criterios STOPP y 280 según los START).

La tabla 11 refleja el número de prescripciones analizadas y de PPI detectadas en los tres momentos diferentes del estudio.

Tabla 11. Número de prescripciones analizadas y PPI identificadas en los tres momentos del estudio

	prescripciones analizadas	PPI STOPP		PPI START		PPI total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
INGRESO	1378	276	20,03	108	7,84	384	27,87
ESTANCIA	1564	212	13,55	82	5,24	294	18,80
ALTA	1331	227	17,05	90	6,76	317	23,82
total	4273	715	16,73	280	6,55	995	23,29

La figura 1 muestra los pacientes que presentaron PPI en alguno de los tres momentos del estudio tanto con los criterios STOPP como con los START.

Se documentaron 149 (82,1%) pacientes con alguna PPI al ingreso, hallándose una disminución estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes con PPI al ingreso frente al alta ($p=0,006$).

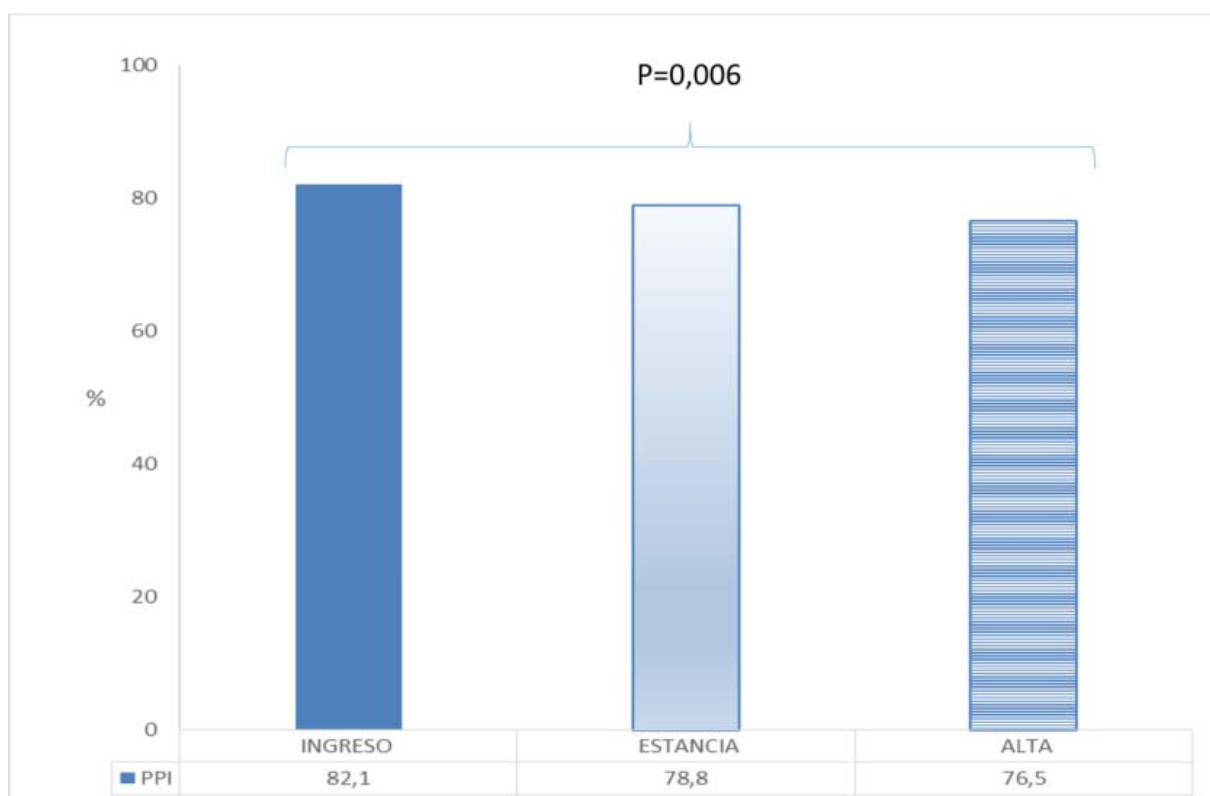


Figura 1. Distribución de pacientes con prescripciones potencialmente inapropiadas

7.2.2 Criterios STOPP

En la tabla 12 se describe de manera detallada el número de las PPI detectadas por cada criterio STOPP.

Tabla 12. Descripción del número de PPI según cada criterio STOPP. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015

CRITERIOS STOPP	INGRESO	ESTANCIA	ALTA
A. INDICACIÓN DE LA MEDICACIÓN			
A1. Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica	29	12	26
A2. Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento esté bien definida	1	1	1
A3. Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase, como dos AINE, ISRS, diuréticos de asa, IECA, anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de fármacos antes de considerar un nuevo fármaco)	11	11	8
B. SISTEMA CARDIOVASCULAR			
B1. Digoxina para la insuficiencia cardíaca con función sistólica ventricular conservada (no hay evidencia clara de su beneficio)	1	0	0
B2. Verapamilo o diltiazem en la insuficiencia cardíaca grado iii o iv de la NYHA (pueden empeorar la insuficiencia cardíaca)	1	0	1
B3. Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem (riesgo de bloqueo cardíaco)	2	1	3
B4. Betabloqueantes con bradicardia (< 50 lpm), bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado (riesgo de bloqueo cardíaco completo o asistolia)	2	1	0
B5. Amiodarona como tratamiento antiarrítmico de primera elección en las taquiarritmias supraventriculares (mayor riesgo de efectos secundarios que betabloqueantes, digoxina, verapamilo o diltiazem)	3	2	3
B6. Diuréticos de asa como tratamiento de primera línea de la hipertensión (existen alternativas más seguras y efectivas)	4	1	3
B7. Diuréticos de asa para los edemas maleolares sin evidencia clínica, bioquímica o radiológica de insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico o insuficiencia renal (la elevación de los miembros inferiores o las medias de compresión son generalmente más apropiadas)	1	1	1
B8. Diuréticos tiazídicos cuando existe hipopotasemia (potasio sérico < 3,0 mmol/l), hiponatremia (sodio sérico < 130 mmol/l) o hipercalcemia (calcio sérico corregido > 2,65 mmol/l) significativas o con antecedentes de gota (las tiazidas pueden producir hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia y gota)	9	3	6
B9. Diuréticos de asa para el tratamiento de la hipertensión cuando existe incontinencia urinaria (pueden empeorar la incontinencia)	3	2	4
B10. Antihipertensivos de acción central (p. ej., metildopa, clonidina, moxonidina, rilmenidina, guanfacina), salvo que exista intolerancia clara o falta de eficacia de otras clases de antihipertensivos (los antihipertensivos de acción central son generalmente peor tolerados por los mayores que los jóvenes)	0	0	0
B11. IECA o ARA-II en pacientes con hiperpotasemia	1	1	1
B12. Antagonistas de la aldosterona (p. ej., espironolactona, eplerenona) junto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej., IECA, ARA-II, amilorida, triamtereno) sin monitorizar el potasio (riesgo de hiperpotasemia grave > 6,0 mmol/l; el potasio sérico debería monitorizarse periódicamente, al menos cada 6 meses)	2	1	2
B13. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) en insuficiencia cardíaca grave con hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o asociados al tratamiento de la angina de pecho con nitratos (riesgo de colapso cardiovascular)	0	0	0

Tabla 12. Descripción del número de PPI según cada criterio STOPP. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015. Continuación

C. ANTIAGREGANTES/ANTICOAGULANTES			
C1. AAS en tratamiento crónico a dosis superiores a 160 mg al día (aumento del riesgo de sangrado sin evidencia de mayor eficacia)	7	4	5
C2. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin uso concomitante de IBP (riesgo de recurrencia de la úlcera péptica)	9	4	4
C3. AAS, clopidogrel, dipiridamol, antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de un riesgo significativo de sangrado (p. ej., hipertensión grave no controlada, diátesis hemorrágicas, sangrado reciente espontáneo significativo) (alto riesgo de sangrado)	1	0	0
C4. AAS más clopidogrel para la prevención secundaria del ictus, salvo que el paciente tenga un stent coronario implantado en los 12 meses previos, un síndrome coronario agudo o una estenosis carotídea grave y sintomática (no hay evidencia de beneficios respecto al clopidogrel en monoterapia)	0	0	0
C5. AAS combinada con un antagonista de la vitamina K, un inhibidor directo de la trombina o un inhibidor del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular crónica (el AAS no aporta beneficios)	0	0	0
C6. Antiagregante con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica estables (el tratamiento combinado no aporta beneficios)	2	1	2
C7. Ticlopidina en cualquier circunstancia (clopidogrel y prasugrel tienen eficacia similar, mayor evidencia y menores efectos adversos)	0	0	0
C8. Antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa para un primer episodio de trombosis venosa profunda sin que persistan los factores desencadenantes (p. ej., trombofilia) durante > 6 meses (no se han demostrado beneficios)	0	0	0
C9. Antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa para un primer episodio de tromboembolismo pulmonar sin que persistan los factores desencadenantes (p. ej., trombofilia) durante un periodo > 12 meses (no se han demostrado beneficios)	0	0	0
C10. AINE en combinación con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa (riesgo de hemorragia digestiva grave)	2	2	1
C11. AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)	2	1	2
D. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PSICÓTROPAS			
D1. Antidepresivos tricíclicos (ATC) en presencia de demencia, glaucoma de ángulo estrecho, trastornos en la conducción cardíaca, prostatismo o antecedentes de retención urinaria (riesgo de empeoramiento de estas enfermedades)	1	2	2
D2. Introducción de ATC como tratamiento antidepresivo de primera línea (mayor riesgo de efectos secundarios con ATC que con ISRS o ISRN)	4	2	4
D3. Neurolépticos con efectos antimuscarínicos moderados-graves (clorpromazina, clozapina, flupentixol, flufenazina, pipotiazina, promazina, zuclopentixol) con antecedentes de prostatismo o retención urinaria (alto riesgo de retención urinaria)	0	0	0
D4. ISRS con hiponatremia significativa concurrente o reciente (sodio sérico < 130 mmol/l) (riesgo de precipitar o exacerbar una hiponatremia)	5	4	5
D5. Benzodiazepinas durante ≥ 4 semanas (no hay indicación para tratamientos más prolongados; riesgo de sedación prolongada, confusión, pérdida de equilibrio, caídas, accidentes de tráfico; todas las benzodiazepinas deberían suspenderse de forma gradual si el tratamiento ha superado las 4 semanas, ya que al suspenderse de forma brusca existe riesgo de síndrome de abstinencia)	30	21	27
D6. Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o enfermedad demencia por cuerpos de Lewy (riesgo de efectos extrapiramidales graves)	4	13	4
D7. Anticolinérgicos/antimuscarínicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica)	0	0	0
D8. Anticolinérgicos/antimuscarínicos en pacientes con delirium o demencia (riesgo de empeoramiento de la cognición)	1	0	1
D9. Neurolépticos en pacientes con síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, salvo que estos sean graves y no respondan a otros tratamientos no farmacológicos (aumento del riesgo de ictus)	1	2	1
D10. Neurolépticos como hipnóticos, salvo que el trastorno del sueño se deba a psicosis o demencia (riesgo de confusión, hipotensión, efectos secundarios extrapiramidales, caídas)	1	0	1
D11. Inhibidores de la acetilcolinesterasa con antecedentes de bradicardia persistente (< 60 lpm), bloqueo cardíaco o síncope recurrentes de etiología no explicada o tratamiento simultáneo con fármacos que bajan la frecuencia cardíaca como betabloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (riesgo de trastornos de la conducción cardíaca, síncope o lesiones)	2	2	1
D12. Fenotiazinas como tratamiento de primera línea, ya que existen alternativas más seguras y eficaces (las fenotiazinas son sedantes y producen toxicidad antimuscarínica relevante en los mayores, con la excepción de la proclorperazina para el tratamiento de náuseas/vómitos/vértigo, clorpromazina para el hipo persistente y levomepromazina como antiemético en cuidados paliativos)	0	0	0
D13. Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el temblor esencial (no hay evidencia de eficacia)	0	0	0
D14. Antihistamínicos de primera generación (existen muchos antihistamínicos más seguros y menos tóxicos)	3	2	3

Tabla12. Descripción del número de PPI según cada criterio STOPP. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015. Continuación

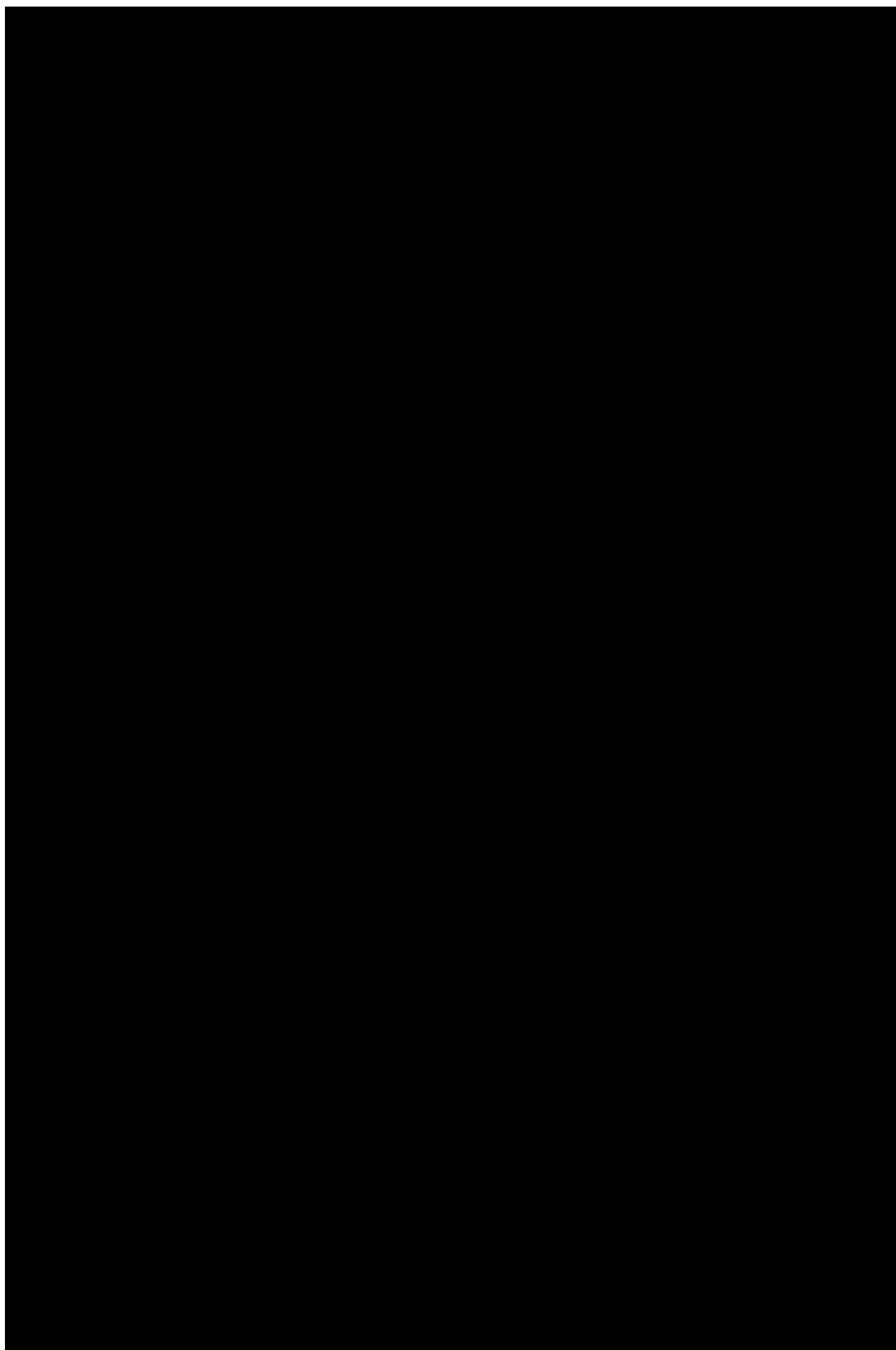
The table content is completely obscured by a large black rectangular area. No text or data is visible within this region.

Tabla 12. Descripción del número de PPI según cada criterio STOPP. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015. Continuación

I. SISTEMA UROGENITAL			
I1. Fármacos antimuscarínicos con demencia o deterioro cognitivo crónico (aumenta el riesgo de confusión, agitación) o glaucoma de ángulo estrecho (riesgo de exacerbación del glaucoma) o prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria)	0	0	0
I2. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos selectivos en pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope miccional (riesgo de recurrencia del síncope)	6	6	6
J.SISTEMA ENDOCRINO			
J1. Sulfonilureas de larga duración de acción (p. ej., glibenclamida, clorpropamida, glibepirida) con diabetes mellitus tipo 2 (riesgo de hipoglucemia prolongada)	0	0	0
J2. Tiazolidindionas (p. ej., rosiglitazona, pioglitazona) en pacientes con insuficiencia cardíaca (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca)	0	0	0
J3. Betabloqueantes en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia (riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia)	1	1	1
J4. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso (aumento del riesgo de recurrencia)	0	0	0
J5. Estrógenos orales sin progestágenos en mujeres con útero intacto (riesgo de cáncer de endometrio)	0	0	0
J6. Andrógenos (hormonas sexuales masculinas) en ausencia de hipogonadismo primario o secundario (riesgo de toxicidad por andrógenos; no han demostrado beneficios fuera de la indicación de hipogonadismo)	0	0	0
K. RIESGO DE CAÍDAS			
K1. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio)	12	21	13
K2. Neurolépticos (pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo)	0	0	0
K3. Vasodilatadores (p. ej., bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, calcioantagonistas, nitratos de acción prolongada, IECA, ARA-II) con hipotensión postural persistente (descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica; riesgo de síncope, caídas)	17	14	13
K4. Hipnóticos-Z (p. ej., zopiclona, zolpidem, zaleplón) (pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia)	7	6	6
L. ANALGÉSICOS			
L1. Uso de opiodes potentes orales o transdérmicos (morfina, oxycodona, fentanilo, buprenorfina, diamorfina, metadona, tramadol, petidina, pentazocina) como tratamiento de primera línea para el dolor leve (inobservancia de la escala analgésica de la OMS)	6	2	2
L2. Uso de opiodes pautados (no a demanda) sin asociar laxantes (riesgo de estreñimiento grave)	3	2	2
L3. Opiodes de acción prolongada sin opiodes de acción rápida para el dolor irruptivo (riesgo de persistencia del dolor grave)	1	0	1
N. CARGA ANTICOLINÉRGICA			
N1. Uso concomitante de 2 o más fármacos con propiedades antimuscarínicas/ anticolinérgicas (p. ej., antiespasmódicos vesicales, antiespasmódicos intestinales, ATC, antihistamínicos de primera generación) (riesgo de toxicidad antimuscarínica/anticolinérgica)	3	1	3

De los 71 criterios STOPP, en 48 (67,6%) se detectó alguna PPI. Los criterios STOPP donde se documentaron más PPI fueron: 1) benzodiazepinas durante más de 4 semanas (D5); 2) AINES con aclaramiento renal $<50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ (E4); 3) vasodilatadores con hipotensión postural persistente (K3); 4) benzodiazepinas sedantes (K1); y 5) medicamentos prescritos sin una indicación basada en la evidencia (A1).

La figura 2 refleja la distribución de la frecuencia de pacientes con PPI, según los criterios STOPP, en los tres momentos de estudio. Se documentó un mayor porcentaje de pacientes con PPI al ingreso respecto a la estancia ($p=0,005$) y del ingreso frente al alta ($p<0,001$), siendo dichas diferencias estadísticamente significativas.

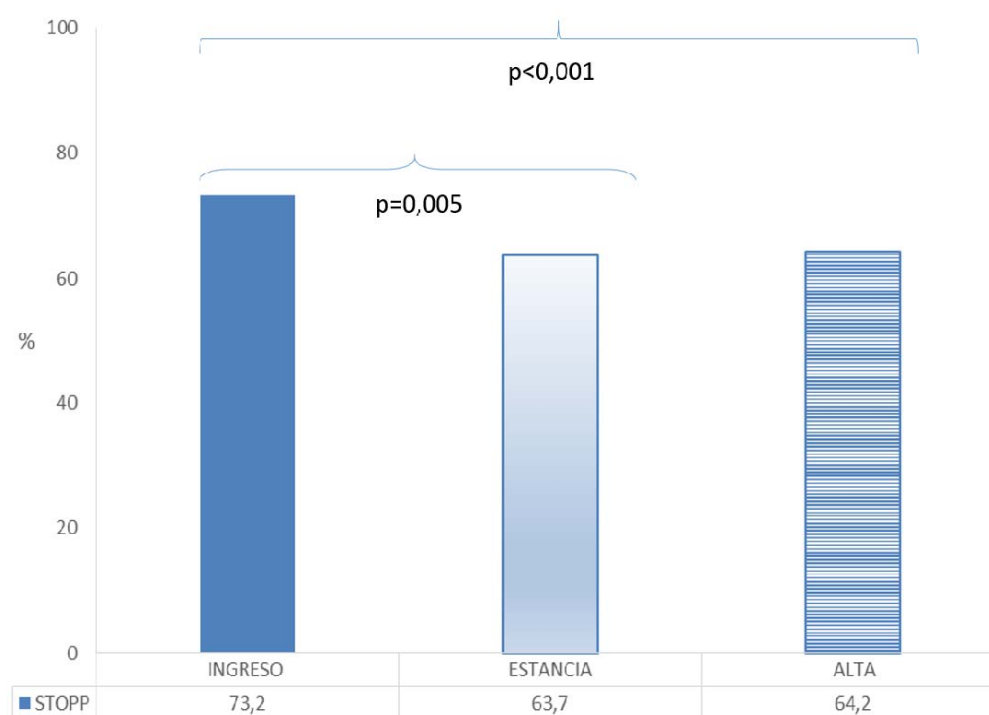


Figura 2. Distribución de pacientes con prescripción inapropiada según los criterios STOPP

En la figura 3 se refleja el porcentaje de pacientes con al menos una PPI según criterios STOPP organizados por sistemas fisiológicos en cada uno de los momentos del estudio.

Se puede observar las diferencias entre los tres momentos del estudio del porcentaje de pacientes con al menos un criterio STOPP en los diferentes grupos farmacológicos. Se destaca aquellos grupos farmacológicos en los que hubo diferencias estadísticamente significativas:

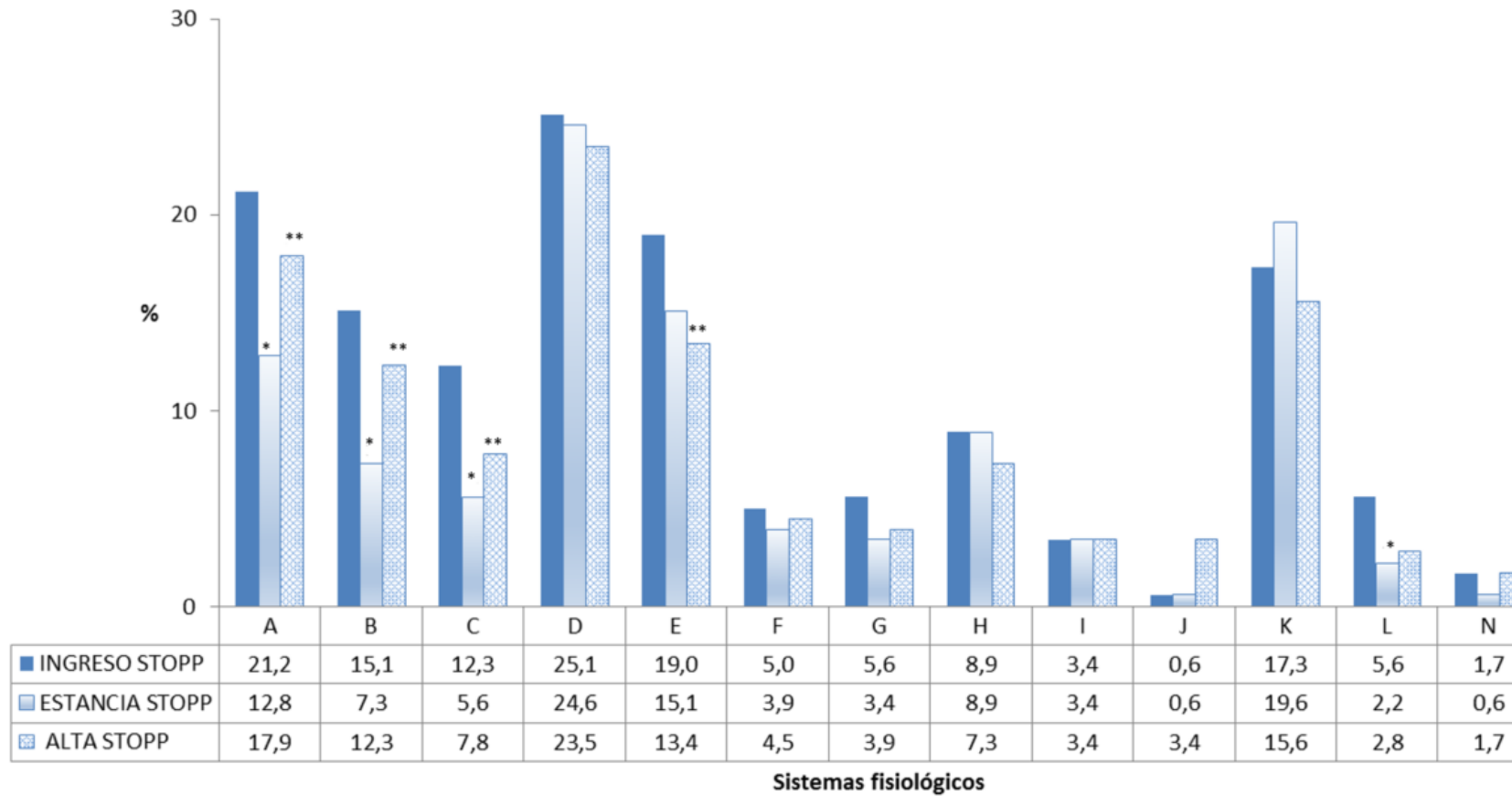
1) Indicación de la medicación (A), entre el ingreso-estancia ($p=0,006$) y entre el ingreso-alta ($p=0,031$)

2) Sistema Cardiovascular (B), entre el ingreso-estancia ($p<0,001$) y la estancia-alta ($p=0,035$)

3) Anticoagulantes y antiagregantes (C), entre el ingreso-estancia ($p<0,001$) y entre el ingreso-alta ($p=0,008$)

4) Sistema renal (E) entre el ingreso-alta ($p=0,006$)

5) Analgésicos (L) entre ingreso-estancia ($p=0,031$)

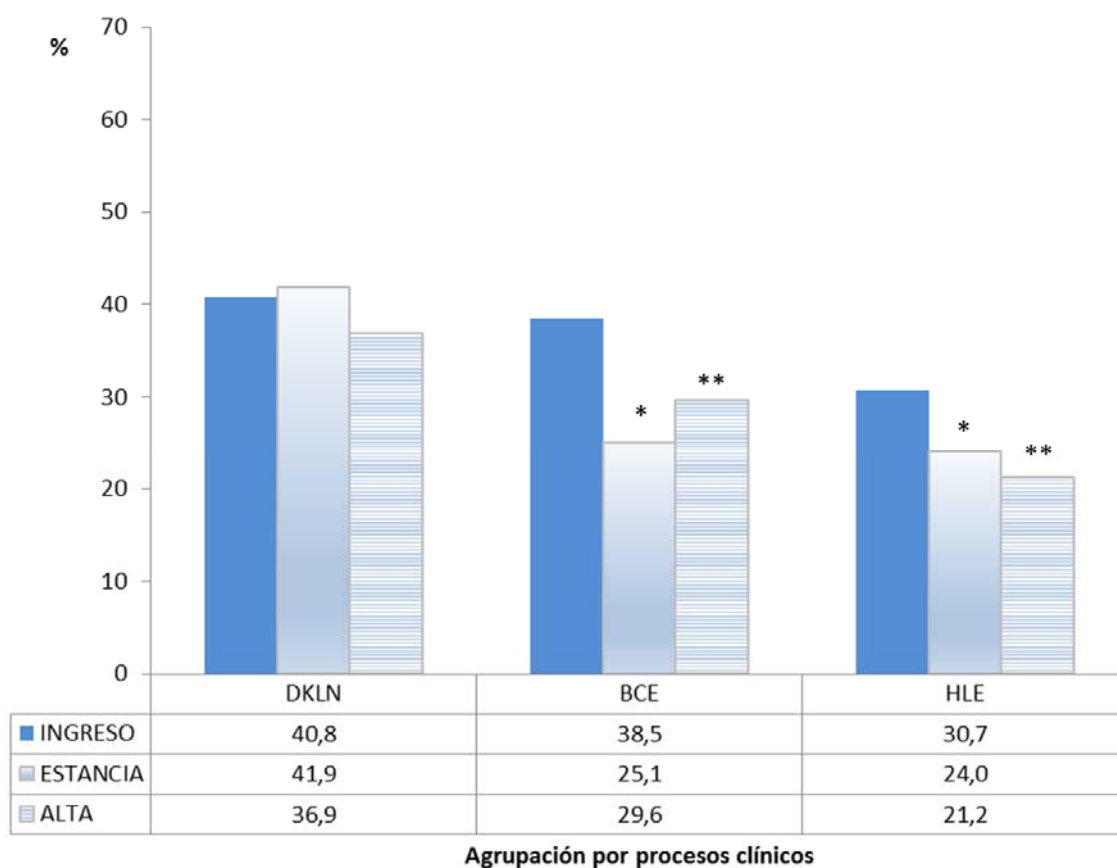


A: indicación de la medicación, B: sistema cardiovascular, C: antiagregantes/anticoagulantes, D: sistema nervioso central y psicótopos, E: sistema renal, F: sistema gastrointestinal, G: sistema respiratorio, H: sistema musculoesquelético, I: sistema urogenital, J: sistema endocrino, K: riesgo de caídas, L: analgésicos, N: anticolnérgicos

* $p < 0,05$ ingreso-estancia; ** $p < 0,005$ ingreso-alta;

Figura 3. Frecuencias de los pacientes con Prescripciones inapropiadas por criterios STOPP en los 3 momentos del estudio

En la figura 4, se describen las diferencias entre los tres momentos del estudio del porcentaje de pacientes con al menos una PPI en los diferentes grupos farmacológicos agrupados **por procesos clínicos**. Se documentó que los pacientes con grupos de fármacos del *proceso clínico cardiovascular* (BCE), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el ingreso y la estancia ($p < 0,001$) y entre el ingreso y el alta ($p < 0,001$). También se encontró significación entre los pacientes con PPI del *proceso clínico musculoesquelético* (HLE) al ingreso con la estancia ($p = 0,043$) y entre el ingreso y el alta ($p < 0,001$).



DKLN: Fármacos del SNC, psicótopos, relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos. BCE: Fármacos cardiovasculares, antiagregantes, anticoagulantes y ajustes renales. HLE: Fármacos musculoesqueléticos, analgésicos y ajuste renal.

* $p < 0,05$ ingreso-estancia; ** $p < 0,05$ ingreso-alta

Figura 4. Frecuencia de pacientes con PPI según criterios STOPP agrupado por procesos clínicos

7.2.3 Criterios START

En la tabla 12 se describe de manera detallada el número de las PPI detectadas por cada criterio START.

Tabla 12. Descripción del número de PPI según cada criterio START. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015.

CRITERIOS START	INGRESO	ESTANCIA	ALTA
A. SISTEMA CARDIOVASCULAR			
A1. Antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de fibrilación auricular crónica	1	1	1
A2. AAS (75-160 mg/día) en presencia de fibrilación auricular crónica cuando los antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa están contraindicados	0	0	0
A3. Antiagregantes (AAS, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica	2	1	1
A4. Antihipertensivos cuando la presión arterial sistólica sea habitualmente > 160 mmHg y/o la presión arterial diastólica sea habitualmente > 90 mmHg (> 140 mmHg y > 90 mmHg, respectivamente, si el paciente es diabético)	2	1	2
A5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica, salvo que el paciente esté en situación de final de vida o su edad sea > 85 años	27	23	25
A6. IECA en la insuficiencia cardíaca sistólica y/o cardiopatía isquémica bien documentada	6	4	5
A7. Betabloqueantes en la cardiopatía isquémica	0	0	0
A8. Betabloqueantes apropiados (bisoprolol, nebivolol, metoprolol o carvedilol) en la insuficiencia cardíaca sistólica estable	3	1	2
B. SISTEMA RESPIRATORIO			
B1. Agonista beta-2 o antimuscarínico (p. ej., ipratropio, tiotropio) inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada	5	3	4
B2. Corticosteroide inhalado pautado en el asma o la EPOC moderada a grave, cuando FEV1 < 50% del valor predicho y existen frecuentes exacerbaciones que requieran corticosteroides orales	4	2	1
B3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la hipoxemia crónica (pO ₂ < 8,0 kPa, 60 mmHg o SatO ₂ < 89%)	0	0	0
C. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y OJOS			
C1. Levodopa o un agonista dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional y discapacidad secundarias	0	0	0
C2. Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes	0	0	0
C3. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada o la demencia por cuerpos de Lewy (rivastigmina)	2	2	2
C4. Prostaglandinas, prostamida o betabloqueantes tópicos para el glaucoma primario de ángulo abierto	0	0	0
C5. ISRS (ISRN o pregabalina si los ISRS está contraindicados) para la ansiedad grave persistente que interfiere con la independencia funcional	0	0	0
C6. Agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol o rotigotina) para el síndrome de piernas inquietas una vez se han descartado como causas la deficiencia de hierro y la enfermedad renal grave	0	0	0
D. SISTEMA GASTROINTESTINAL			
D1. IBP en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación	0	0	0
D2. Suplementos de fibra (p. ej., salvado, ispaghula, metilcelulosa, sterculia) en la diverticulosis con antecedentes de estreñimiento	15	10	11
E. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO			
E1. Fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide activa incapacitante	0	0	0
E2. Bifosfonatos y vitamina D y calcio en pacientes que reciben corticosteroides orales a largo plazo	4	3	3
E3. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos)	8	8	9
E4. Antirresortivos o anabolizantes óseos (p. ej., bifosfonatos, ranelato de estroncio, teriparatida, denosumab) en pacientes con osteoporosis conocida cuando no existan contraindicaciones farmacológicas o clínicas para su uso (densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos) y/o antecedentes de fracturas por fragilidad	2	2	2
E5. Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia (densidad mineral ósea con T < -1,0 pero no < -2,5 en múltiples puntos)	4	4	4
E6. Inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., alopurinol, febuxostat) en pacientes con antecedentes de episodios de gota recurrentes	4	4	4
E7. Suplementos de ácido fólico en pacientes que toman metotrexato	0	0	0

Tabla 12. Descripción del número de PPI según cada criterio START. Versión adaptada en español por Delgado Silveira et al. 2015. Continuación

F. SISTEMA ENDOCRINO			
F1. IECA (ARA-II si no se toleran los IECA) en la diabetes con evidencia de enfermedad renal (proteinuria en una tira reactiva o microalbuminuria (> 30 mg/24 h) con o sin datos bioquímicos de enfermedad renal	2	2	2
G. SISTEMA GENITOURINARIO			
G1. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía	0	0	0
G2. Inhibidores de la 5-alfa reductasa para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía	0	0	0
G3. Estrógenos tópicos vaginales o pesario con estrógenos para la vaginitis atrófica sintomática	0	0	0
H. ANALGÉSICOS			
H1. Opiodes potentes en el dolor moderado o severo cuando el paracetamol, los AINE o los opiodes de baja potencia no son apropiados para la gravedad del dolor o se han demostrado ineficaces	0	0	0
H2. Laxantes en pacientes que reciben opiodes de forma regular	17	11	12
I. VACUNAS			
I1. Vacuna trivalente anual contra la gripe estacional	0	0	0
I2. Vacuna antineumocócica cada 5 años	0	0	0

De los 34 criterios START, en 17 (50%) se detectó alguna PPI. Las principales omisiones de prescripción detectadas según los criterios START, tanto en el ingreso como en la estancia y en el alta fueron:

- 1) Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica (A5).
- 2) Laxantes en pacientes que reciben opiodes de forma regular (H2).
- 3) Suplementos de fibra en la diverticulosis con antecedentes de estreñimiento (D2).

La figura 5 refleja la distribución de la frecuencia de pacientes con PPI, según los criterios START, en los tres momentos de estudio. Se documentó un mayor porcentaje de pacientes con PPI al ingreso respecto a la estancia y el alta, siendo dichas diferencias estadísticamente significativas, entre el ingreso y la estancia ($p < 0.001$) y entre el ingreso y el alta ($p = 0,013$).

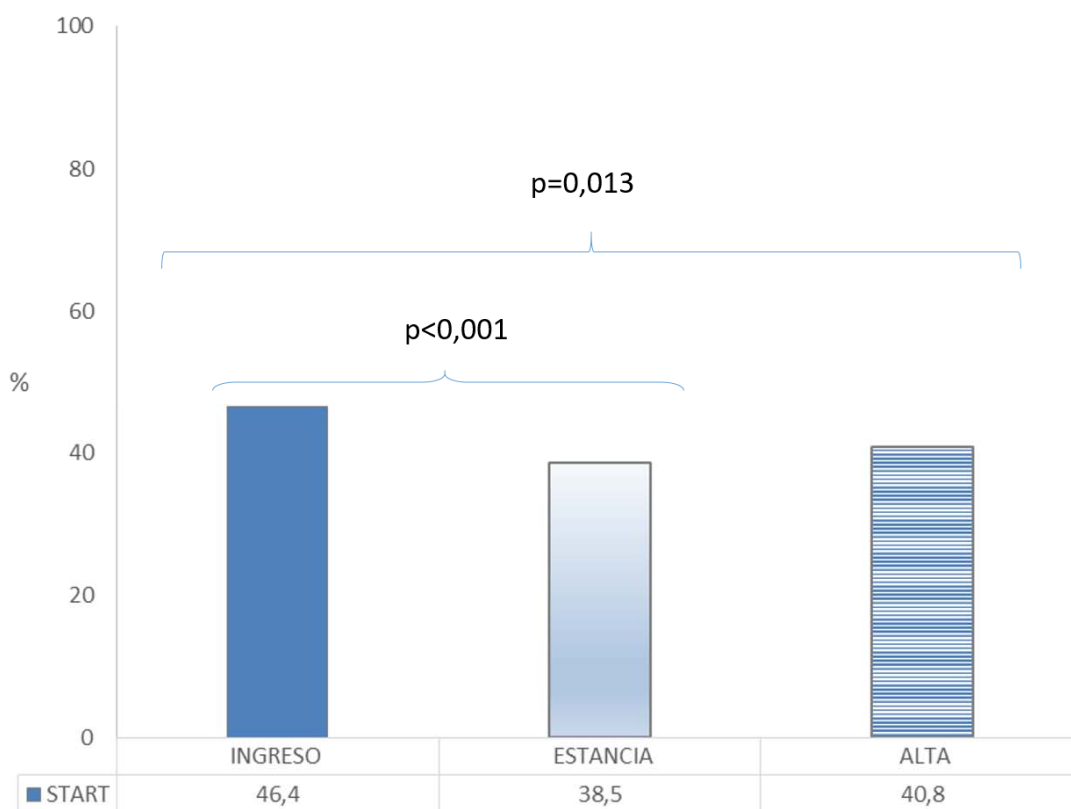


Figura 5. Distribución de pacientes con prescripción inapropiada según criterios START

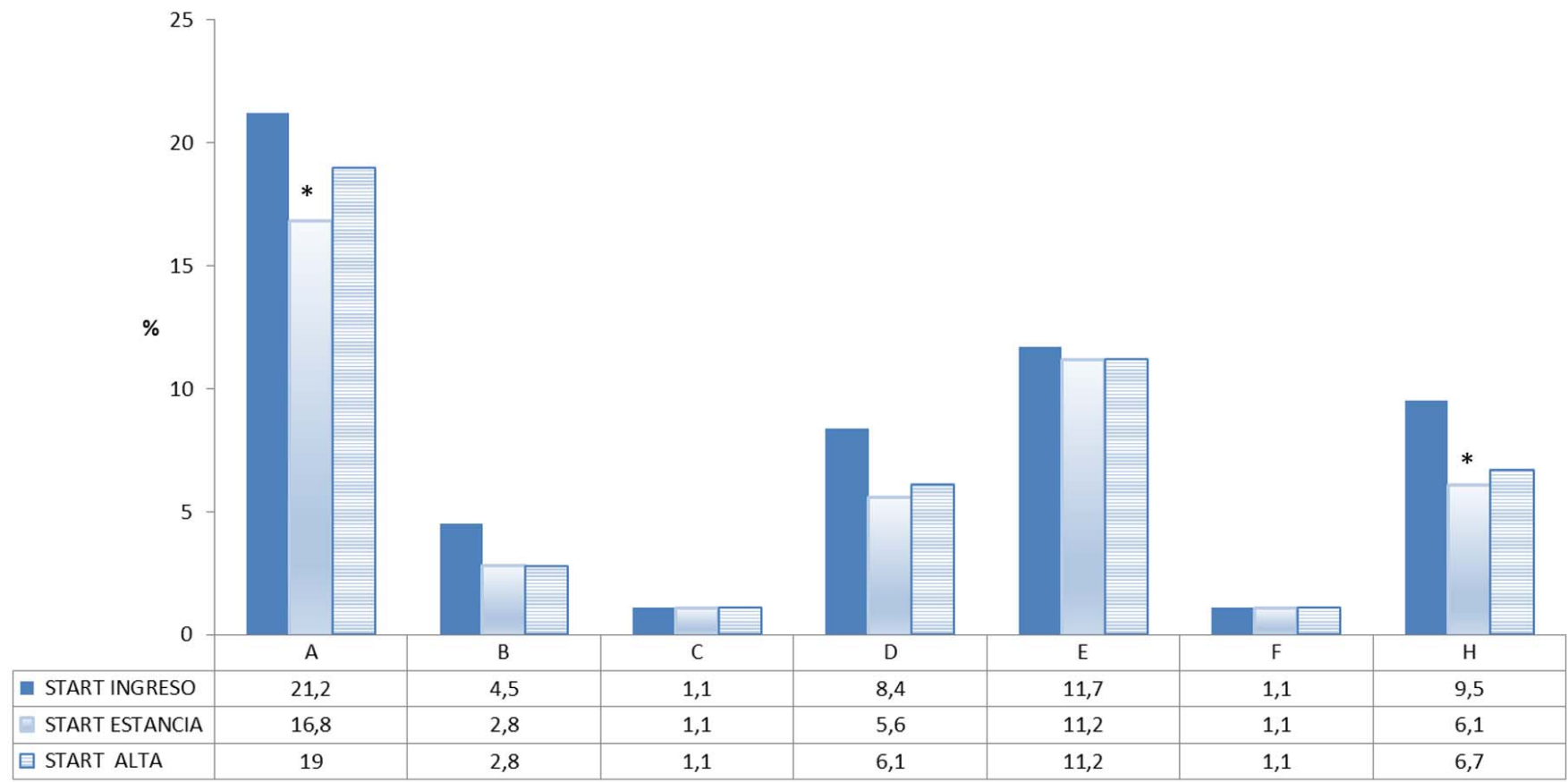
Las frecuencias de las PPI detectadas agrupadas por sistemas fisiológicos de los criterios START se muestran en la figura 7.

Si analizamos los 3 momentos estudiados encontramos diferencias significativas en los pacientes con omisión de fármacos de los siguientes sistemas:

A) Del sistema cardiovascular(A), entre el ingreso y la estancia ($p=0,008$).

B) Grupo de analgésicos (H), entre el ingreso y la estancia ($p=0,031$).

El Sistema Cardiovascular (A) fue el más implicado a la hora de detectar omisión en la prescripción, seguido del sistema musculo esquelético (E) y el grupo de los analgésicos (H).



A: Sistema cardiovascular, B: Sistema respiratorio, C: Sistema nervioso central y ojos, D: Sistema gastrointestinal, E: Sistema musculoesquelético, F: Sistema endocrino, H: analgésicos
 *p<0,05 ingreso-estancia

Figura 6. Frecuencia de los pacientes con PPI por criterios START en los tres momentos del estudio

7.3 Asociación entre las PPI y la aparición de eventos adversos a los 30 y los 180 días tras el alta de la UCE.

7.3.1 Algún evento adverso con PPI global

No se encontró ningún factor predictivo entre tener al menos una PPI de manera global tanto por los criterios STOPP como por los START, con tener algún evento adverso a los 30 y a 180 días (figuras 7 y 8).

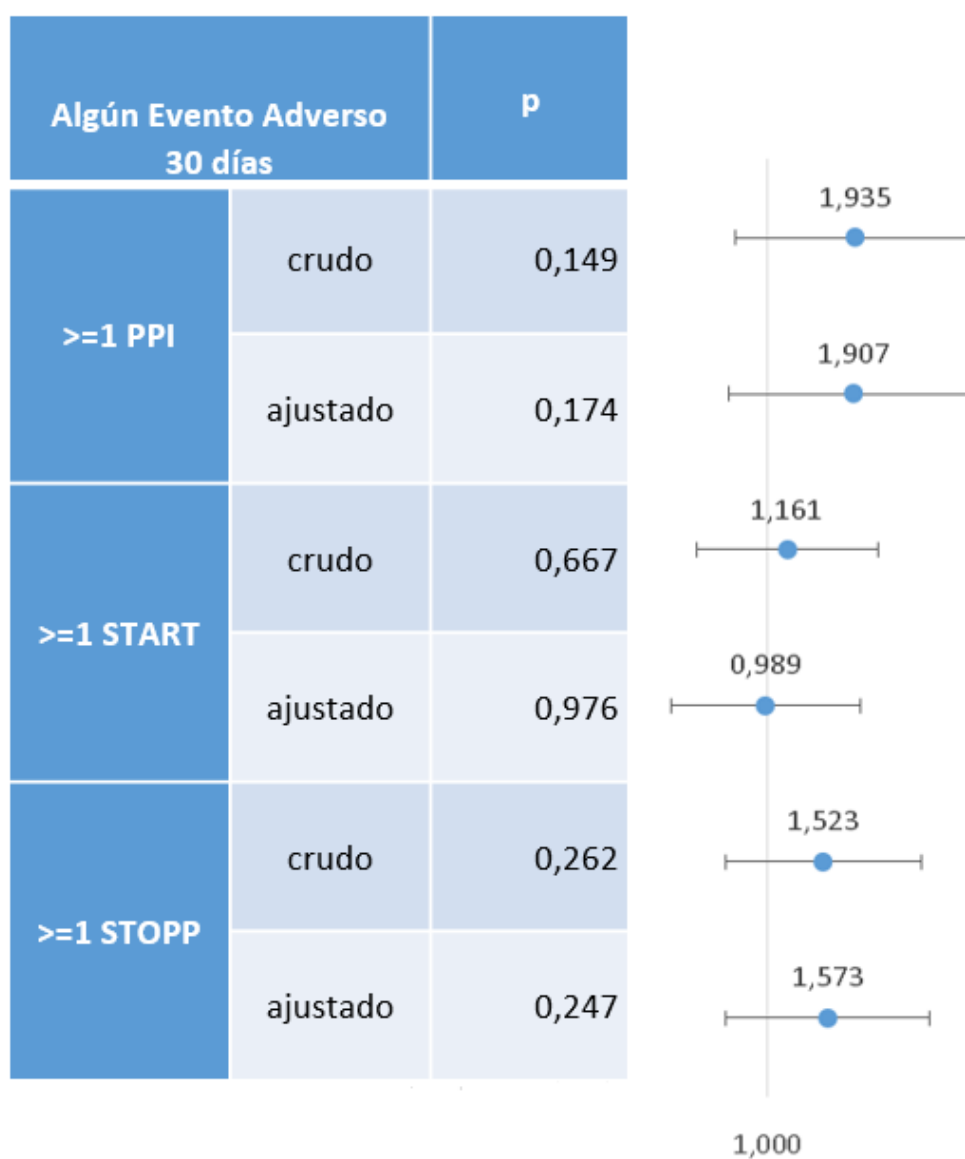


Figura 7. Asociación entre tener al menos una PPI de manera global y la aparición de eventos adversos a los 30 días tras el alta de la UCE.

Ajustado: por escala ISAR.

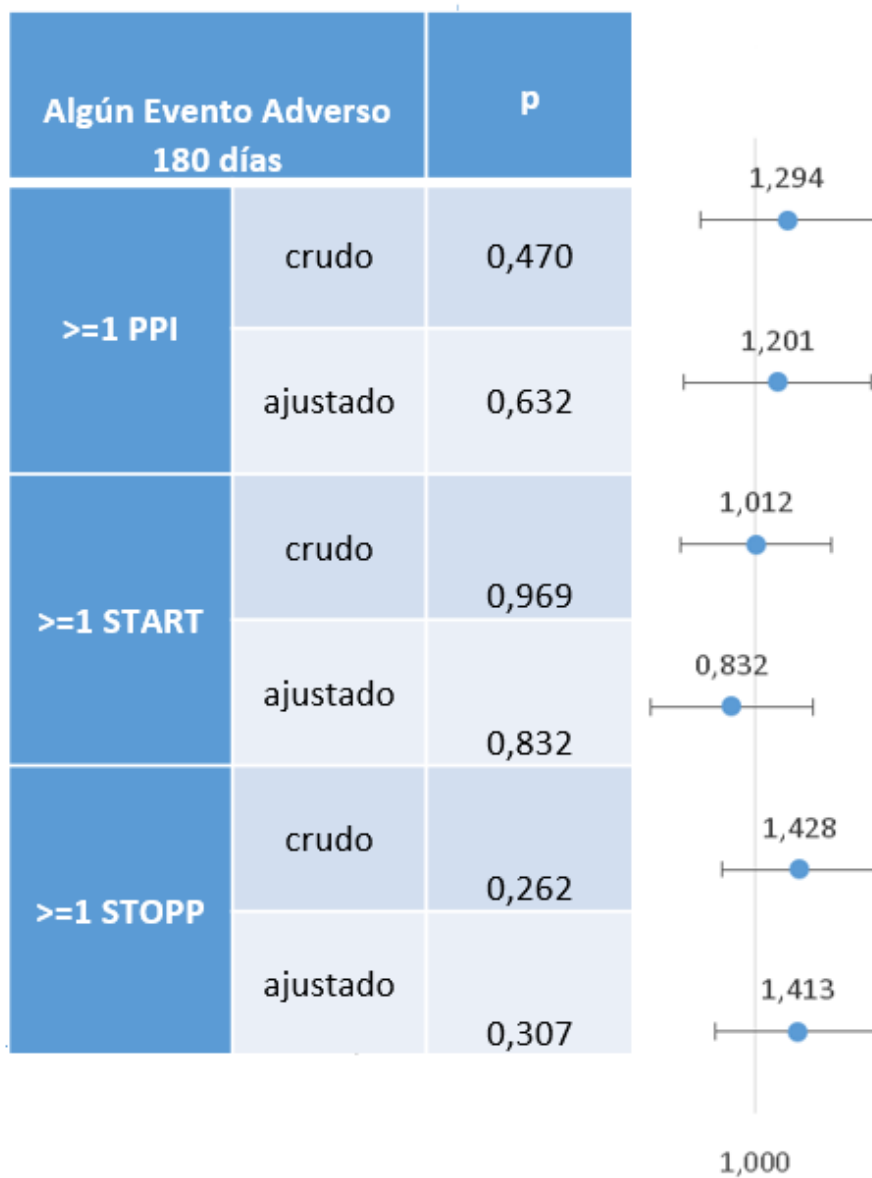


Figura 8. Asociación entre tener al menos una PPI de manera global y la aparición de eventos adversos a los 180 días tras el alta de la UCE. Ajustado: por escala ISAR.

7.3.2 Algún evento adverso por procesos clínicos y sistemas fisiológicos

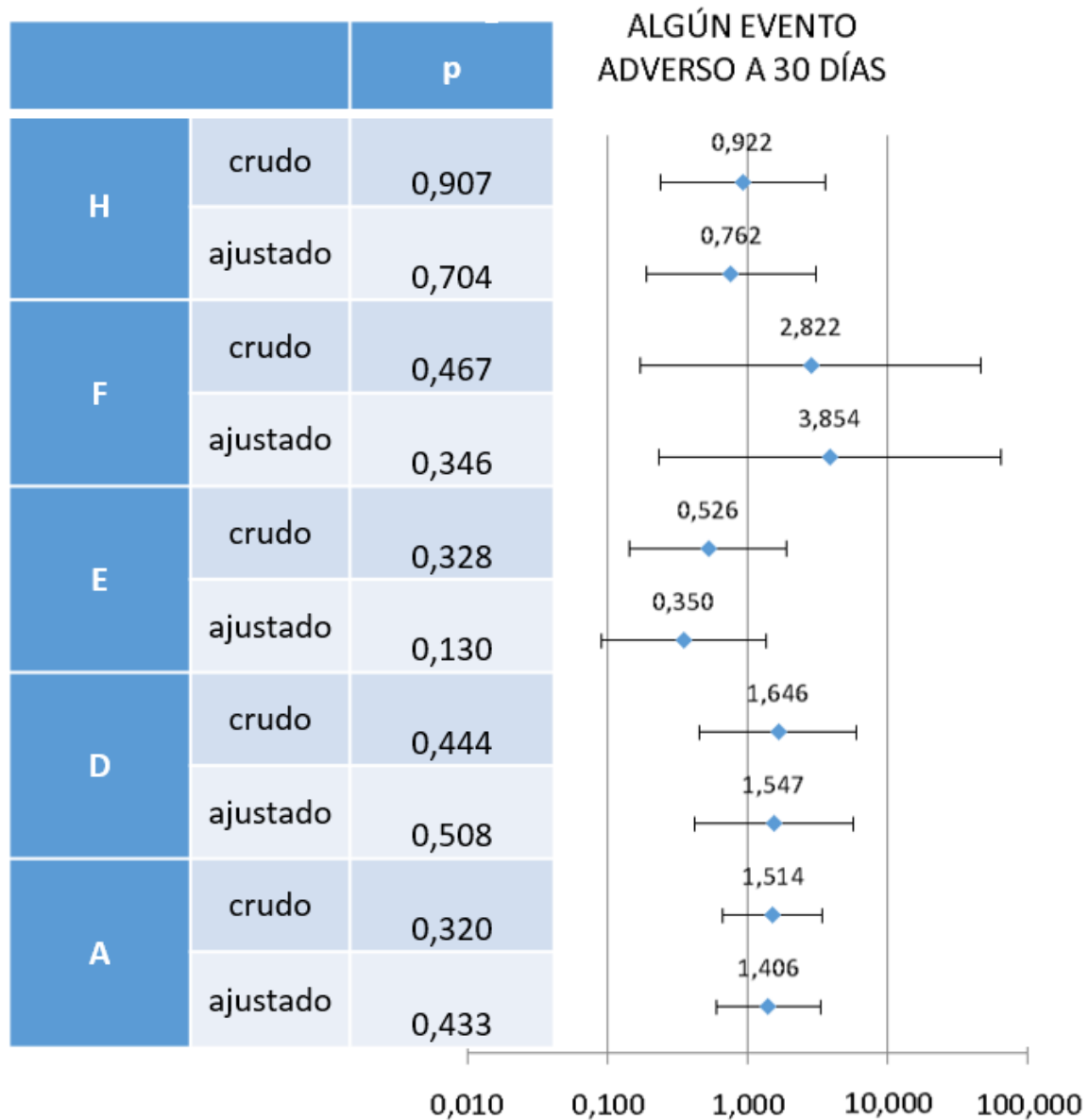
La presencia de al menos una PPI de fármacos relacionados con el proceso clínico **cerebro-cardiovascular (BCE)** fue un factor de mal pronóstico a los 30 días tras el alta de la UCE detectado por criterios STOPP (Figura 9).



DKLN: Fármacos del SNC, psicótopos, relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos. BCE: Fármacos cardiovasculares, antiagregantes, anticoagulantes y ajustes renales. HLE: Fármacos musculo-esqueléticos, analgésicos y ajuste renal. Ajustado: por escala ISAR.

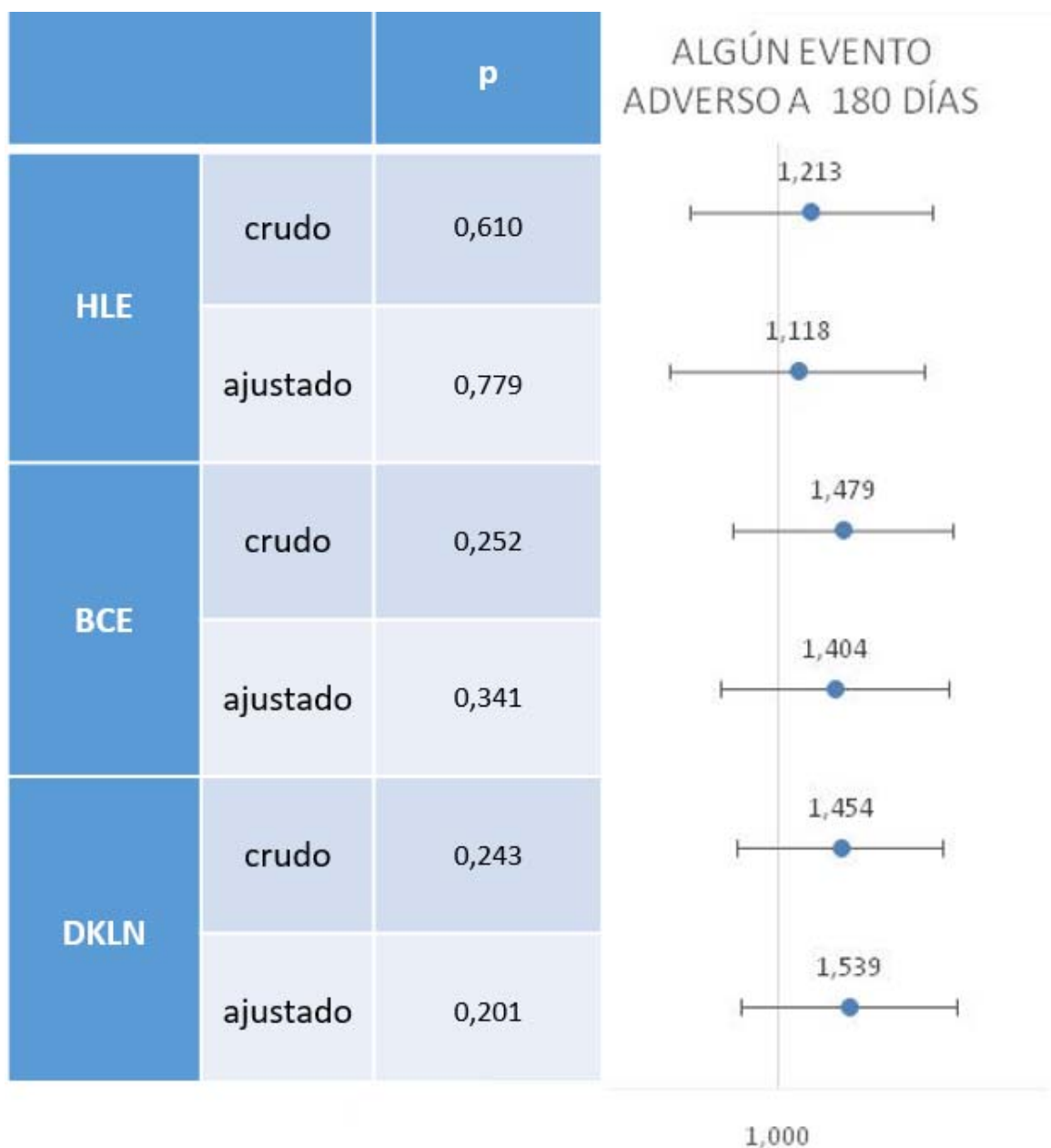
Figura 9. Efecto de PPI, por criterios STOPP, de los fármacos agrupados por procesos clínicos respecto a tener algún evento adverso a los 30 días tras el alta de una UCE

No detectamos ningún factor predictivo independiente de sufrir algún evento adverso a los 30 días con los criterios START (figura 10) ni a los 180 días con ninguno de los criterios ni STOPP ni START (figuras 11 y 12).



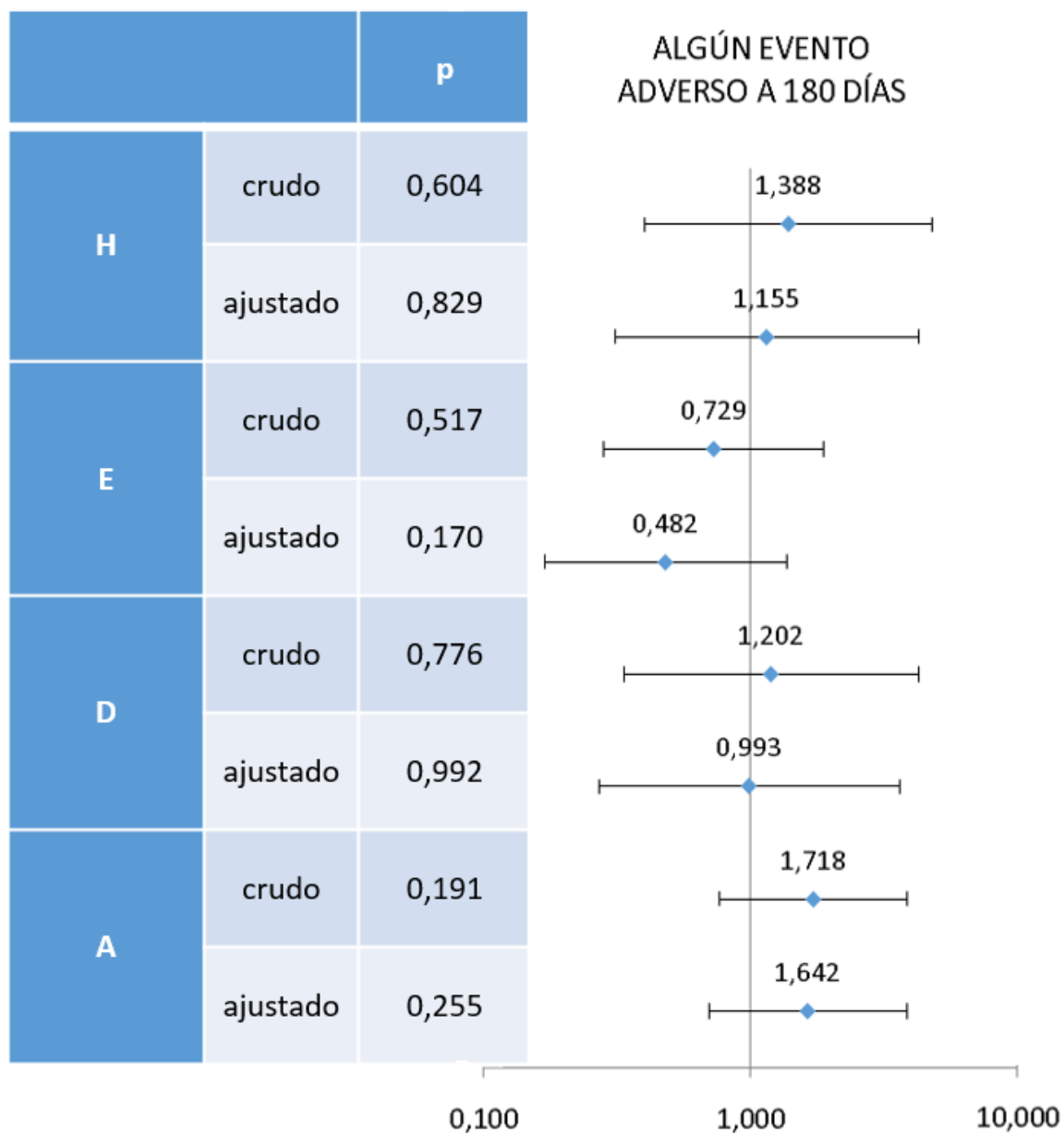
A: Sistema cardiovascular, C: SNC y ojos, D: Sistema gastrointestinal, E: Sistema musculoesquelético, F: Sistema endocrino; H: analgésicos, Ajustado: por escala ISAR.

Figura 10. Efecto de PPI, por criterios START, de los sistemas fisiológicos respecto a tener algún evento adverso a los 30 días tras el alta de una UCE



DKLN: Fármacos del SNC, psicótopos, relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos. BCE: Fármacos cardiovasculares, antiagregantes, anticoagulantes y ajustes renales. HLE: Fármacos musculoesqueléticos, analgésicos y ajuste renal Ajustado: por escala ISAR.

Figura 11. Efecto de PPI, por criterios STOPP, de los fármacos agrupados por procesos clínicos respecto a tener algún evento adverso a los 180 días tras el alta de una UCE

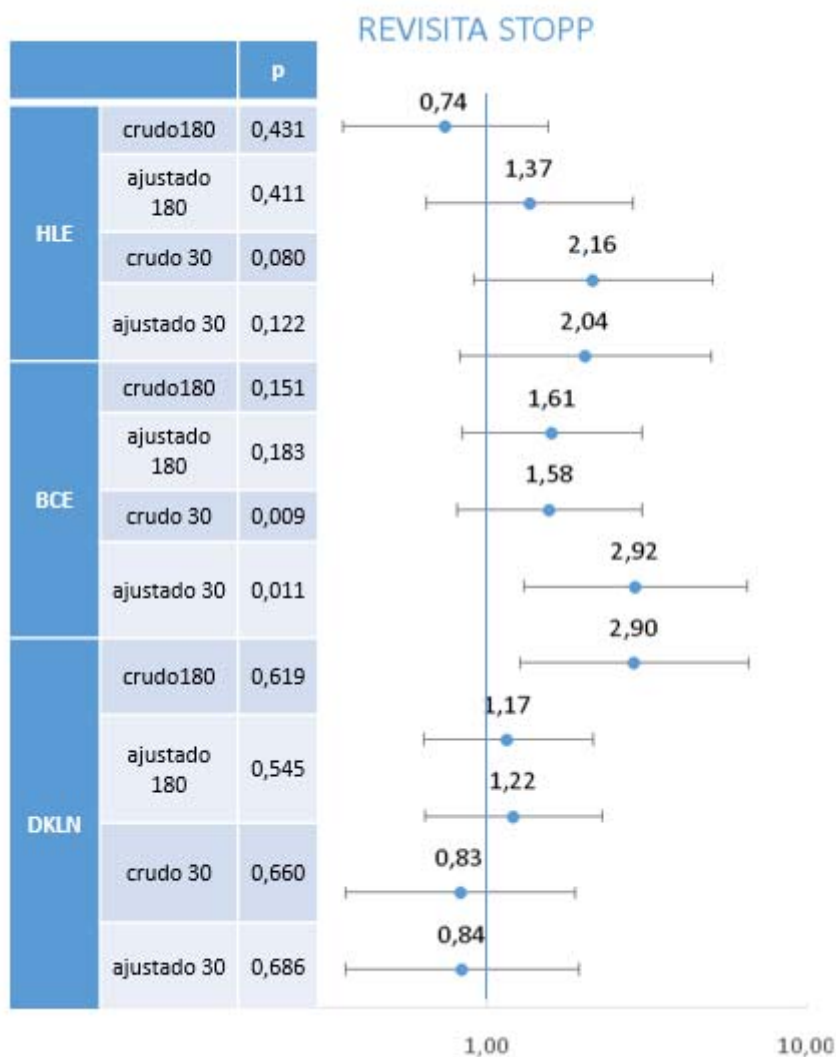


A: Sistema cardiovascular, C: SNC y ojos, D: Sistema gastrointestinal, E: Sistema musculoesquelético, H: analgésicos, Ajustado: por escala ISAR.

Figura 12. Efecto de PPI, por criterios START, de los sistemas fisiológicos respecto a tener algún evento adverso a los 180 días tras el alta de una UCE

7.3.3 Revisita

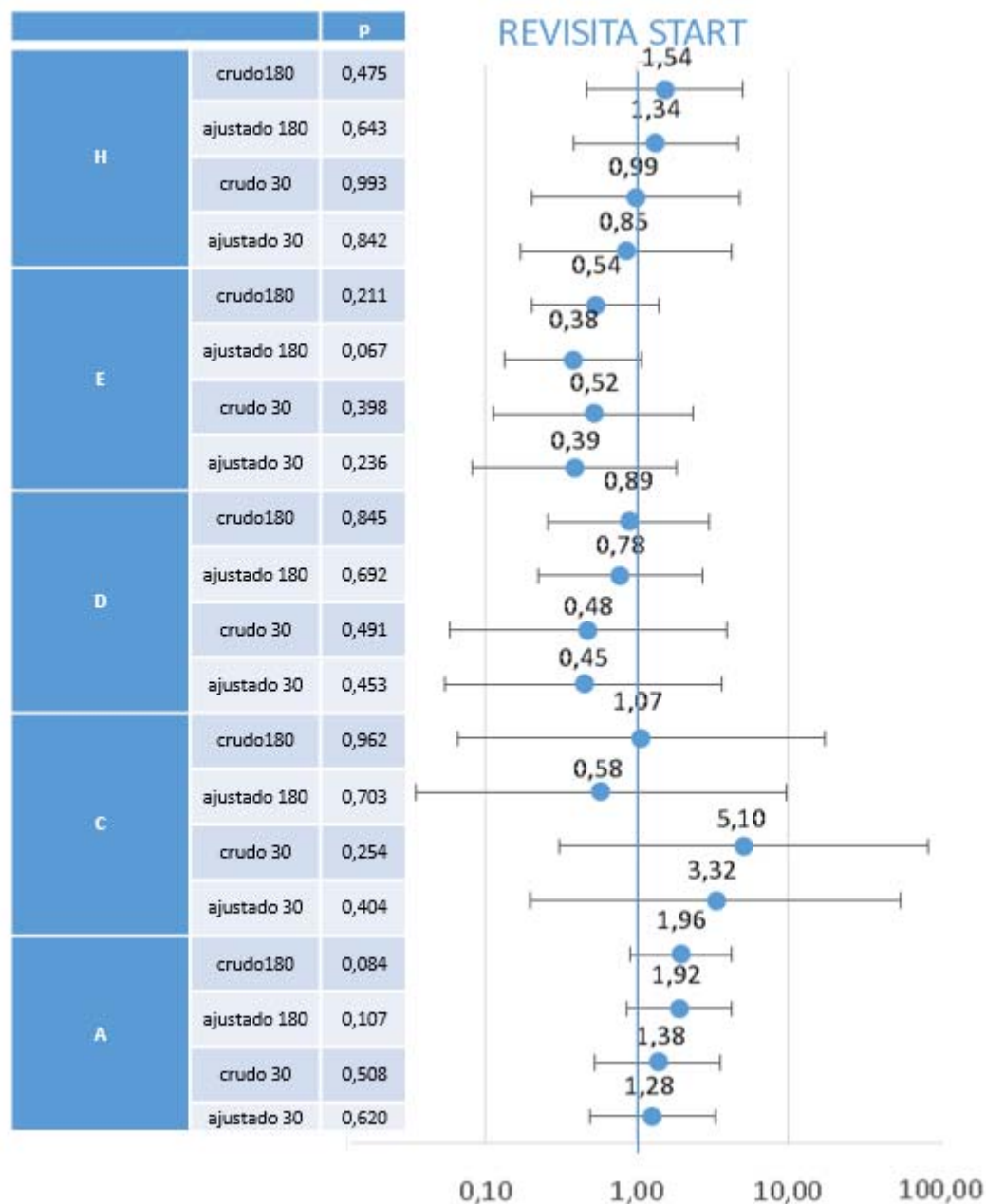
La presencia de al menos una PPI al alta detectada por los criterios STOPP de fármacos relacionados con el proceso clínico cerebro-vascular fue un factor predictivo independiente asociado a revisita a los 30 días tras el alta de la UCE (figura 13).



DKLN: Fármacos del SNC, psicótropos, relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos. BCE: Fármacos cardiovasculares, antiagregantes, anticoagulantes y ajustes renales. HLE: Fármacos musculo-esqueléticos, analgésicos y ajuste renal. Ajustado: por escala ISAR.

Figura 13. Efecto de PPI, por criterios STOPP, de los fármacos agrupados por procesos clínicos respecto a tener una revisita a los 30 y a los 180 días tras el alta de una UCE.

Respecto a los criterios START, no se encontró ninguna asociación estadística significativa con la revisita a los 30 y 180 días (figura 14).

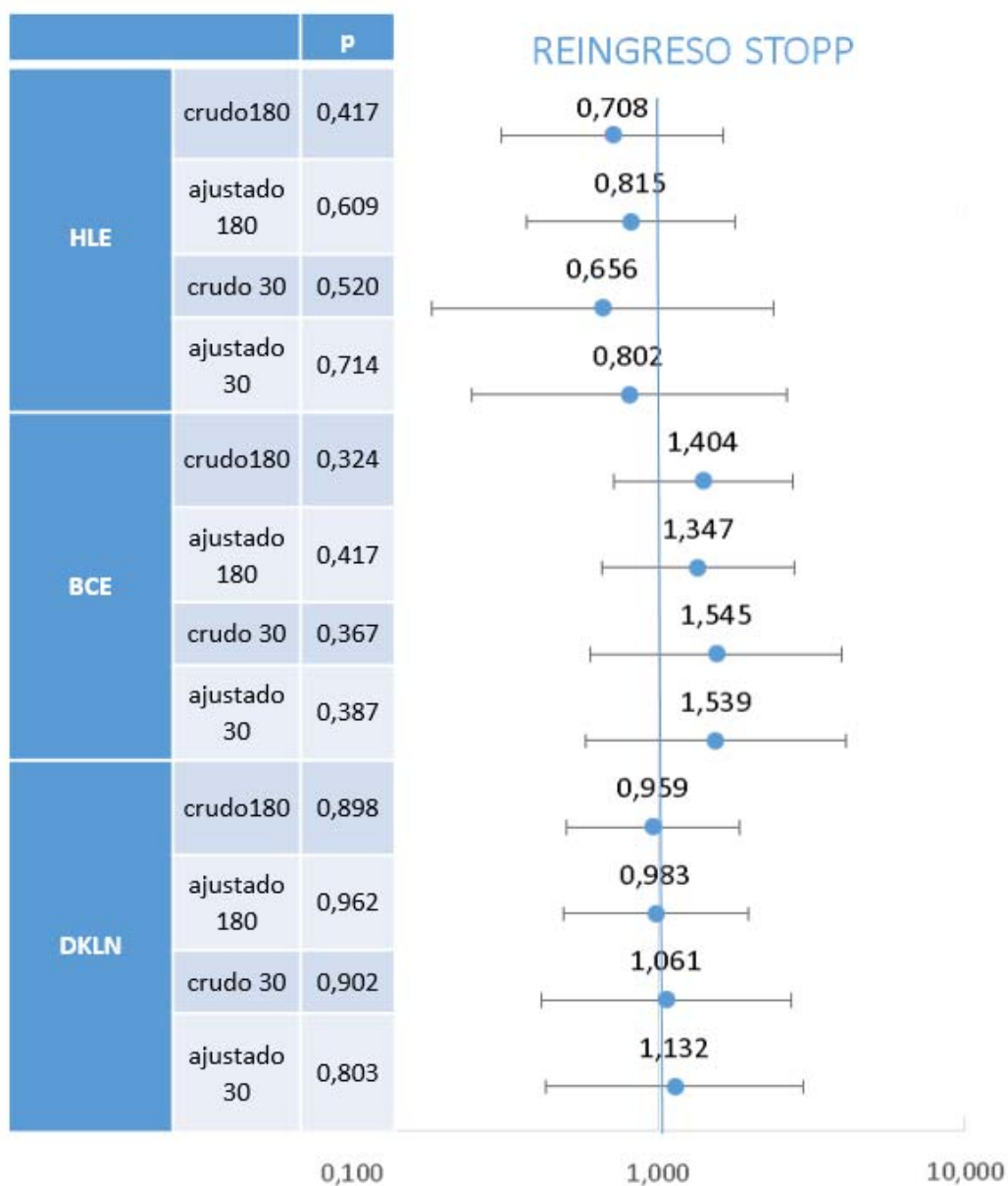


A: Sistema cardiovascular, C: SNC y ojos, D: Sistema gastrointestinal, E: Sistema musculo-esquelético, H: analgésicos, Ajustado: por escala ISAR.

Figura 14. Efecto de PPI, por criterios START, de los sistemas fisiológicos respecto a tener una revisita a los 30 y a los 180 días tras el alta de una UCE

7.3.4 Reingreso

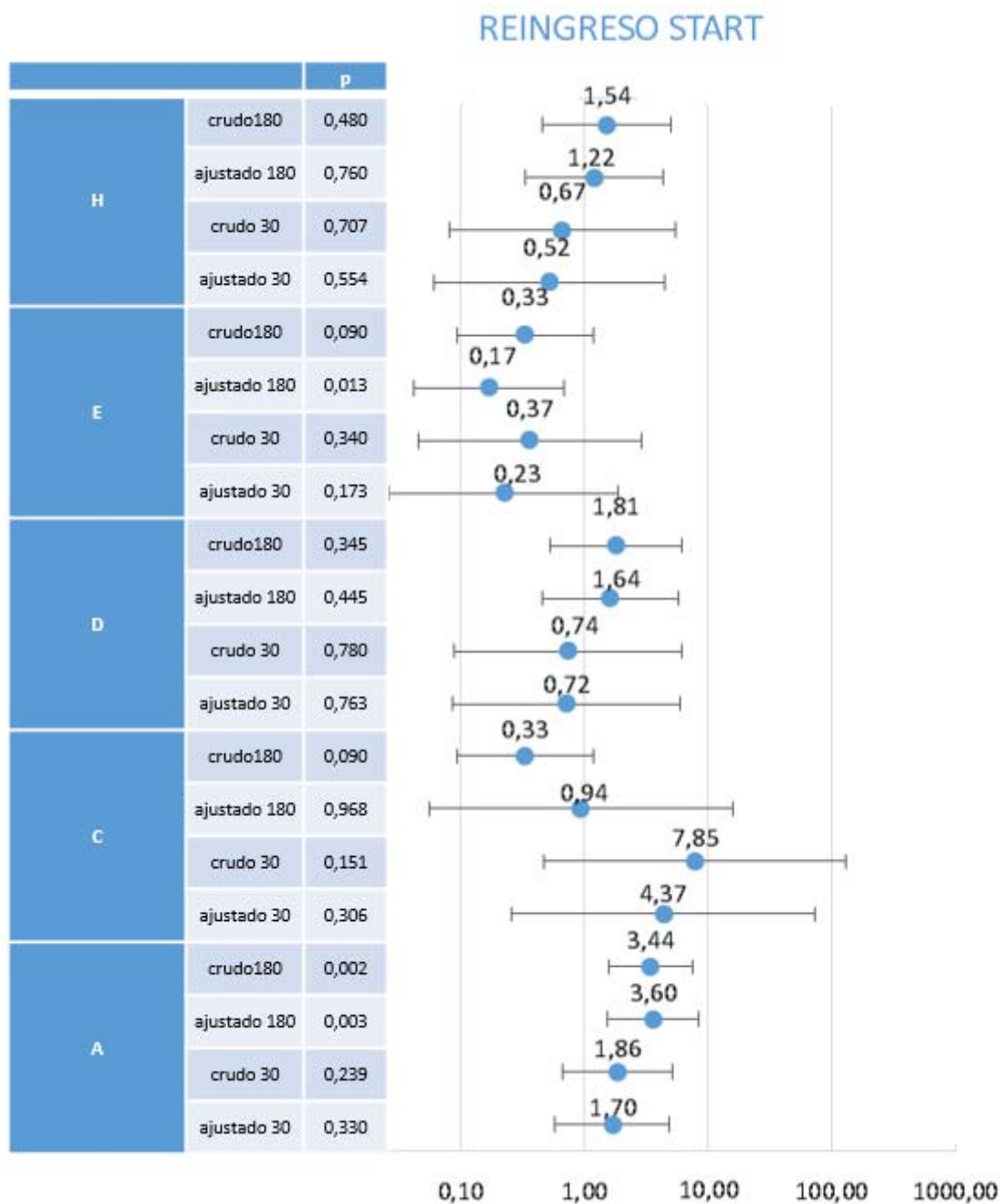
En referencia a los criterios STOPP, no se halló ninguna asociación estadística significativa con el reingreso a los 30 y 180 días (figura 15).



DKLN: Fármacos del SNC, psicótropos, relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos. BCE: Fármacos cardiovasculares, antiagregantes, anticoagulantes y ajustes renales. HLE: Fármacos musculo-esqueléticos, analgésicos y ajuste renal. Ajustado: por escala ISAR.

Figura 15. Efecto de PPI, por criterios STOPP, de los fármacos agrupados por procesos clínicos respecto a tener un reingreso a los 30 y a los 180 días tras el alta de una UCE.

La presencia de al menos una PPI al alta detectada por los criterios START en el grupo de fármacos del sistema cardiovascular (A) fue un factor predictivo independiente asociado al reingreso a los 180 días tras el alta de una UCE ($p=0,003$) (figura 16).

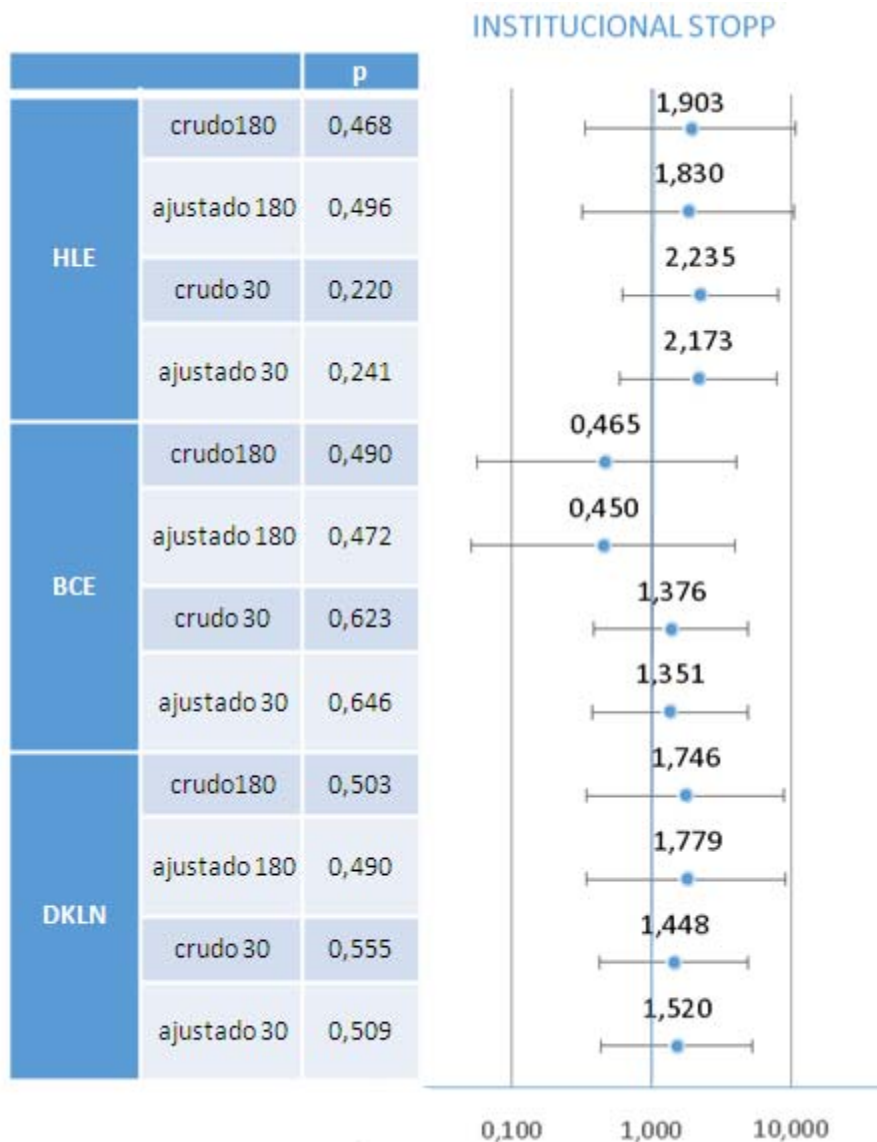


A: Sistema cardiovascular, C: SNC y ojos, D: Sistema gastrointestinal, E: Sistema musculo-esquelético, H: analgésicos
Ajustado: por escala ISAR.

Figura 16. Efecto de PPI, por criterios START, de los sistemas fisiológicos respecto a tener un reingreso a los 30 y a los 180 días tras el alta de una UCE.

7.3.5 Institucionalización

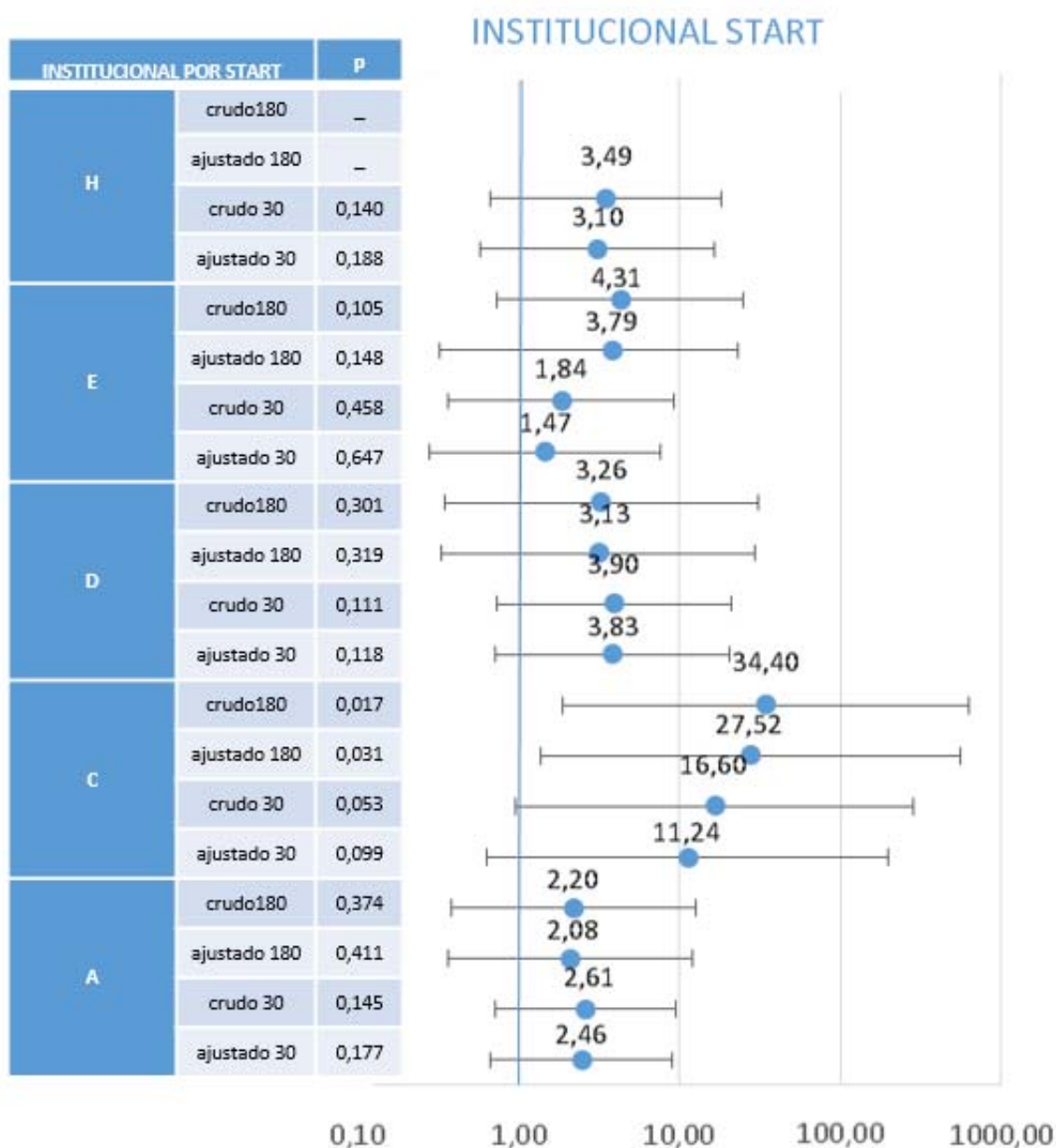
No encontramos ninguna asociación entre las PPI según los criterios STOPP con la nueva institucionalización de los pacientes ni a corto ni a medio plazo (figura 17).



DKLN: Fármacos del SNC, psicótropos, relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos. BCE: Fármacos cardiovasculares, antiagregantes, anticoagulantes y ajustes renales. HLE: Fármacos musculo-esqueléticos, analgésicos y ajuste renal. Ajustado: por escala ISAR.

Figura 17. Efecto de PPI, por criterios STOPP, de los fármacos agrupados por procesos clínicos respecto a ser institucionalizado a los 30 y a los 180 días tras el alta de la UCE.

La presencia de al menos una PPI detectada por los criterios START del grupo de fármacos del sistema nervioso central (D) fue un factor asociado de forma independiente con la nueva institucionalización a los 180 días tras el alta de la UCE ($p=0,031$) (figura 18).



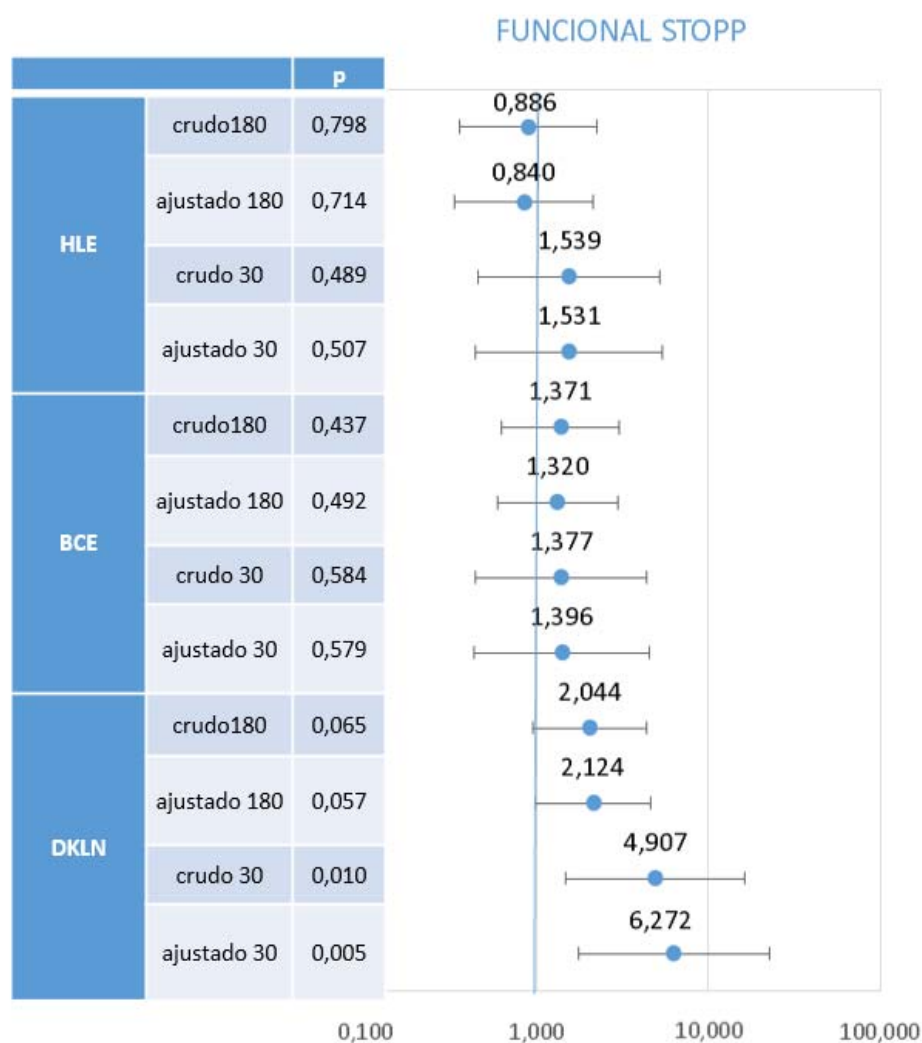
A: Sistema cardiovascular, C: SNC y ojos, D: Sistema gastrointestinal, E: Sistema musculoesquelético, H: analgésicos,

Ajustado: por escala ISAR.

Figura 18. . Efecto de PPI, por criterios START, de los fármacos por sistemas fisiológicos respecto a ser institucionalizado a los 30 y a los 180 días tras el alta de la UCE.

7.3.6 Deterioro funcional

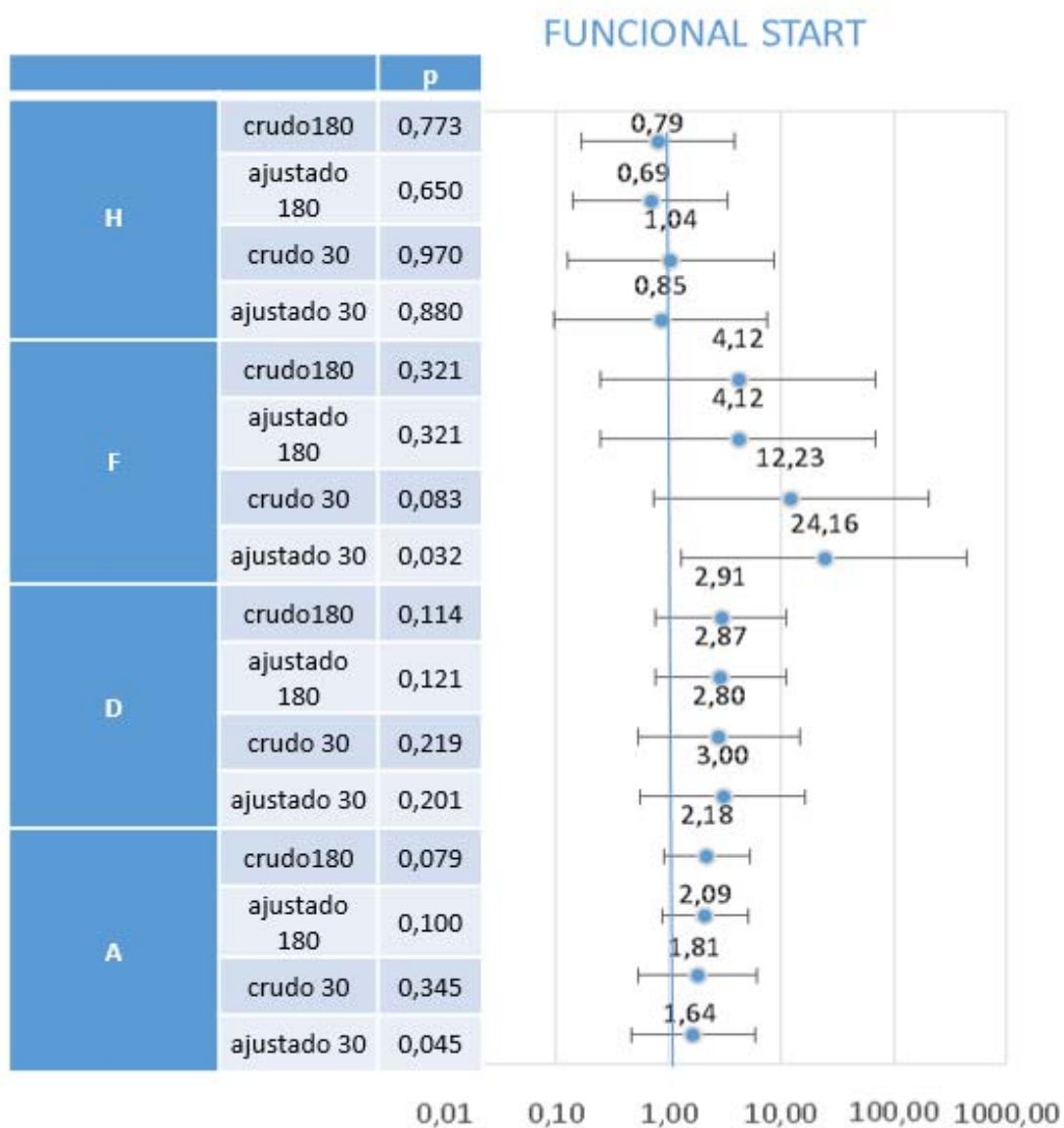
Los pacientes que tuvieron PPI de fármacos del proceso clínico *Neuro-psiquiátrico* y *riesgo de caídas* (DKLN) tuvieron 6,2 veces mayor riesgo de tener un deterioro funcional a los 30 días ($p=0,005$), y una tendencia a 180 días ($p=0,057$), en comparación con los que no las presentaron (figura 19).



DKLN: Fármacos del SNC, psicótrópos, relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos. BCE: Fármacos cardiovasculares, antiagregantes, anticoagulantes y ajustes renales. HLE: Fármacos musculo-esqueléticos, analgésicos y ajuste renal. Ajustado: por escala ISAR.

Figura 19. Efecto de PPI, por criterios STOPP, de los fármacos agrupados por procesos clínicos respecto al deterioro funcional a los 30 y a los 180 días tras el alta de la UCE.

La presencia de omisión de fármacos relacionados con el **sistema endocrino (F)**, por criterios START, fue un factor asociado a tener un deterioro funcional a los 30 días ($p=0,032$) (figura 20).



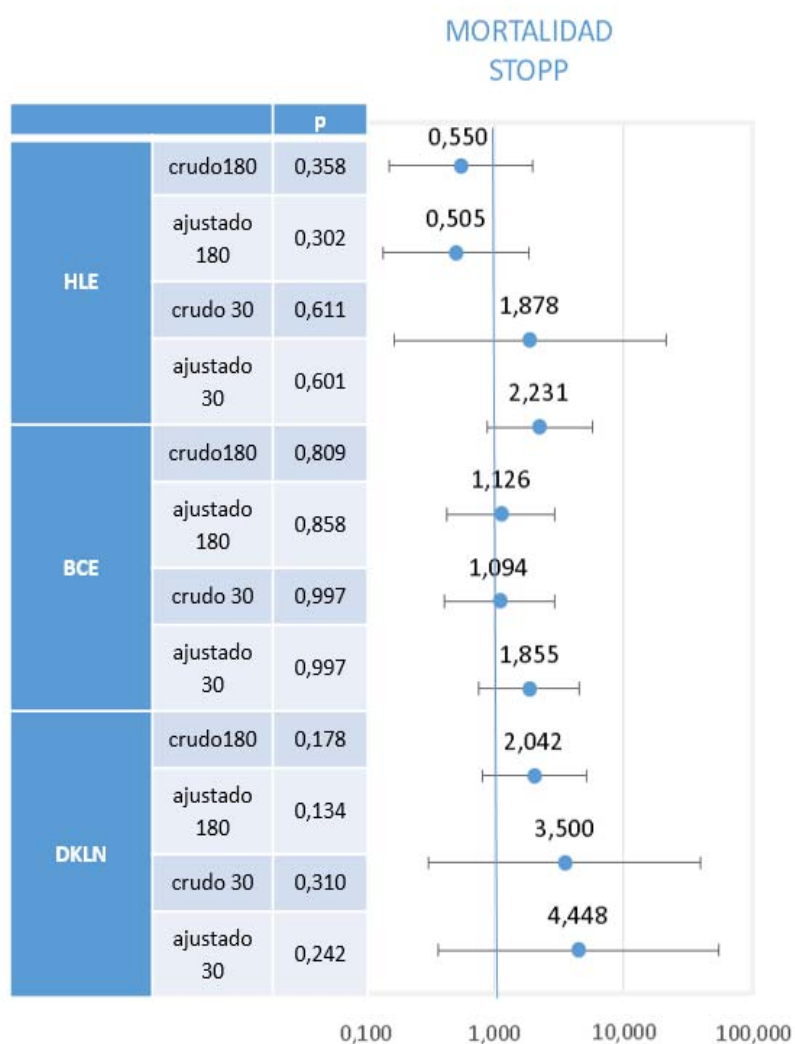
A: Sistema cardiovascular, D: Sistema gastrointestinal, F: Sistema endocrino H: analgésicos.

Ajustado: por escala ISAR.

Figura 20. Efecto de PPI, por criterios START, de los fármacos por sistemas fisiológicos respecto al deterioro funcional a los 30 y a los 180 días tras el alta de la UCE.

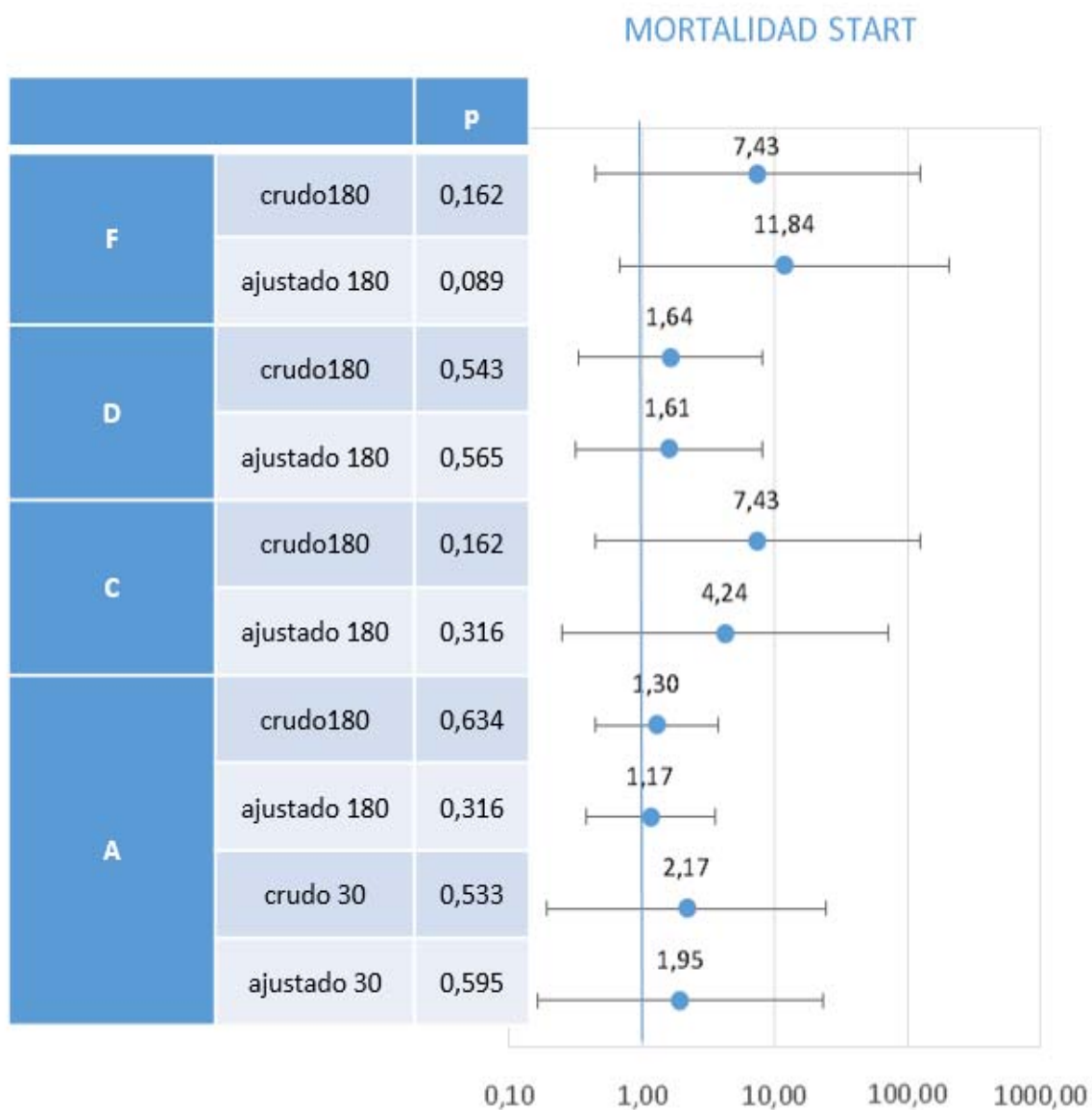
7.3.7 Mortalidad

No se asoció las PPI detectadas por los criterios ni STOPP ni START con la mortalidad por cualquier causa a los 30 ni a los 180 días (figuras 21 y 22).



DKLN: Fármacos del SNC, psicótopos, relacionados con las caídas, analgésicos y anticolinérgicos. BCE: Fármacos cardiovasculares, antiagregantes, anticoagulantes y ajustes renales. HLE: Fármacos musculo-esqueléticos, analgésicos y ajuste renal. Ajustado: por escala ISAR.

Figura 21. Efecto de PPI, por criterios STOPP, de los fármacos agrupados por procesos clínicos respecto a la mortalidad a los 30 y a los 180 días tras el alta de la UCE.



A: Sistema cardiovascular, C: SNC y ojos, D: Sistema gastrointestinal, F: Sistema endocrino.

Ajustado: por escala ISAR.

Figura 22. Efecto de PPI, por criterios START, de los fármacos por sistemas fisiológicos respecto a la mortalidad a los 30 y a los 180 días tras el alta de la UCE.

Discusión

8. DISCUSIÓN

La hipótesis de esta tesis doctoral fue que los pacientes que presentasen PPI, detectada por los criterios explícitos STOPP-START, tendrían mayor riesgo de sufrir un evento adverso a corto o medio plazo al alta de una UCE. De manera global no se rechazó la hipótesis nula, pero sí se halló que las PPI detectadas mediante los criterios STOPP de los fármacos relacionados con el *proceso cardiovascular* se asociaron con el desarrollo de algún evento adverso a corto plazo.

En lo que respecta al análisis de los eventos adversos de forma individualizada, las PPI detectadas mediante criterios STOPP de los fármacos del *proceso neuro-psiquiátrico* y *riesgo de caídas* se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el deterioro funcional a corto plazo y con una tendencia a medio plazo. Por otro lado, la omisión de los fármacos del sistema cardiovascular, mediante criterios START, se asoció de forma independiente con el reingreso por cualquier causa a los 180 días.

Una revisión sistemática que incluyó 12 estudios observacionales y un ensayo clínico aleatorizado y controlado con el fin de conocer las PPI según los criterios STOPP-START, y llevados a cabo en su gran mayoría en sujetos de la comunidad o institucionalizados, documentó que la reducción de las PPI podría disminuir los acontecimientos relacionados con los medicamentos, los costes y mejorar la calidad de vida aunque concluye que existe limitada evidencia del impacto clínico y económico de la aplicación de los criterios STOPP-START en dichos escenarios clínicos (Hill-Taylor et al. 2013).

Un estudio reciente realizado en 871 pacientes ingresados donde se les aplicó una combinación de los criterios de STOPP y Beers, documentó que la frecuencia de PPI mediante los criterios STOPP fue de un 50%, y que su presencia se asoció con la aparición de reacciones adversas a medicamentos, deterioro funcional y mortalidad intrahospitalaria (Tosato M et al. 2014).

Hasta la fecha, los estudios realizados en el ámbito de los SUH se centraron fundamentalmente en la conciliación de medicación y las reacciones adversas (Soler-Giner E et al 2011; Ucha Samartín et al. 2012). Dormann H et al., publicaron una investigación en 752 pacientes tratados en un SUH en Alemania, donde mostraron que los ancianos sufren frecuentemente reacciones adversas a medicamentos, y que las PPI mediante la lista PRISCUS tienen mayor frecuencia de presentación de problemas relacionados con los medicamentos. Hasting SN et al., sugirió que los pacientes dados de alta de un SUH con PPI tuvieron una tendencia a visitas a urgencias, hospitalización o mortalidad (Hasting SN et al. 2008). En un meta-análisis se ha demostrado que la revisión de medicación en el paciente ingresado reduce la morbi-mortalidad (Christensen M et al. Cochrane Database of Systematic Review 2013).

Según nuestro conocimiento, no existen datos actualmente publicados en el ámbito de la unidad de corta estancia vinculada a los servicios de urgencias con los criterios STOPP-START con el fin de evaluar el efecto de la presencia de PPI en los resultados a corto y medio plazo tras el alta (Dormann H et al. 2013). En este sentido, la presente tesis aúna evidencia a favor de la validez de los criterios explícitos como factores predictivos positivos de eventos adversos en los pacientes ancianos con PPI (Budnitz DS et al. 2007; Hastings SN et al. 2008). En la actualidad está en marcha un ambicioso proyecto

multicéntrico europeo (estudio SENATOR) para determinar si las PPI en pacientes ancianos hospitalizados se relacionan con los eventos adversos (mortalidad y reingreso por cualquier causa y calidad de vida) a corto plazo tras el alta (Delgado Silveira E et al. 2015).

Uno de cada cuatro prescripciones fueron una PPI, siendo casi 3 veces más frecuente según los criterios STOPP que con los criterios START, afectando a ocho de cada diez pacientes ancianos ingresados en la UCE. Una revisión reciente de los Criterios STOPP-START reflejó que la prevalencia de las PPI en la comunidad usando los criterios STOPP varía entre un 21-69% a nivel internacional, y entre un 21-51% en España; y mediante los criterios START, entre un 0-26% en estudios internacionales, y entre un 20-54% a nivel nacional. En residencias, esta prevalencia fue mayor yendo hasta un 98% a nivel internacional y un 79% en España según los criterios STOPP, y hasta un 42% a nivel mundial y un 74% en España, según los criterios START (Delgado Silveira E et al. 2015). En el presente estudio la frecuencia de PPI al ingreso fue de un 73% según los criterios STOPP y de un 46% según los criterios START, lo cual está en el rango de los estudios previamente publicados llevados a cabo en una unidad de agudos hospitalaria, cuyos intervalos varían según los criterios STOPP entre un 16-77% a nivel internacional, 25-58% en España, y mediante los criterios START entre 15-65% en estudios internacionales, 31-57% a nivel nacional (Delgado Silveira E et al. 2015).

Esta variabilidad podría estar en parte justificada por las diferentes metodologías de los estudios y por la versión de los criterios STOPP-START utilizados (Onder et al. 2005). En nuestro caso, existe la posibilidad de que el porcentaje de nuestro estudio sea mayor al utilizarse la versión recientemente actualizada de los criterios STOPP-START

que ha incorporado un 31% más de criterios tanto STOPP como START, con respecto a la versión anterior (O'Mahony D et al. 2015).

Las PPI disminuyen de manera estadísticamente significativa, pero no de forma clínicamente relevante, tras el paso por una UCE, tanto con los criterios STOPP como los START. La intervención farmacológica es un acto complejo, y más aún en el ámbito de los SUH. Un estudio previo, realizado en pacientes ancianos atendidos por ICA en un SUH, mostró que el ser dado de alta directamente desde urgencias en comparación con ser hospitalizado se asoció a no iniciar ni modificar el tratamiento basado en la evidencia, sugiriendo que los médicos de urgencias tienden a actitudes unidimensionales poco proactivas centrándose en el proceso agudo de forma exclusiva, y sin considerar las posibles consecuencias a largo plazo (Ezakowitz et al. 2008).

Los problemas relacionados con la medicación son frecuentes y su detección se considera un objetivo estratégico actualmente para mejorar la seguridad de los pacientes en los SUH. En este sentido, son cada vez más los SUH que cuentan con herramientas de ayuda a la prescripción, e incluso con la incorporación de un farmacéutico para la conciliación y la valoración de la adecuación de la prescripción en dicho grupo etario. Un estudio reciente llevado a cabo en pacientes ancianos dados de alta desde un SUH donde se aplicó una herramienta de soporte informático mostró una reducción significativa de las PPI, según los criterios de Beers, en comparación con una cohorte previa a la implantación de dicho sistema (Stevens MB et al. 2015). Dada la presión asistencial de los SUH, hace que la aplicación de estos criterios sea compleja, y más aún en la población geriátrica dada de alta directamente desde urgencias.

Esto no exime que en las unidades vinculadas al SUH, como las salas de observación o las unidades de corta estancia, puedan crearse un entorno más adecuado para hacer una valoración geriátrica integral adaptada a urgencias incorporando una valoración de la adecuación de la prescripción mediante los criterios STOPP-START (Martín-Sánchez FJ et al. 2013). Se han desarrollado diversas estrategias para mejorar la prescripción del paciente anciano como las intervenciones formativas, los sistemas de soporte computarizados, geriatras, intervenciones de farmacéuticos, equipos interdisciplinarios, y políticas reguladoras (Kaur D et al. 2009). Lo ideal, sería disponer de un equipo interdisciplinario donde se incorporara un farmacéutico con formación en aspectos geriátricos (Delgado et al. 2012; Patterson SM et al. 2012, Sevilla-Sánchez et al. 2012), o en su defecto, el desarrollo de herramientas de prescripción electrónica asistida que incorporaran dichos criterios, de cara a prevenir los eventos adversos relacionados con la medicación (Terrell KM et al. 2009). El objetivo final sería maximizar la seguridad de los pacientes y su calidad de vida, así como la efectividad y la eficiencia de los tratamientos, de un sector de la población más vulnerable y que concentra el gasto sanitario, dentro de un marco de continuidad de cuidados entre los profesionales sanitarios de los distintos ámbitos asistenciales.

Por otro lado, al analizar las PPI en los tres momentos estudiados, se vio que la frecuencia disminuyó de manera estadísticamente significativa entre la prescripción existente en el momento del ingreso y la realizada durante la estancia hospitalaria debido a que muchas de las PPI fueron detectadas por los médicos de urgencias y corregidas durante la estancia en la UCE. Si analizamos las PPI al alta, la frecuencia aumentó ligeramente respecto a las detectadas durante la estancia, tanto en los criterios STOPP como en los START, aunque no alcanzó significación estadística. Esto ocurrió

principalmente con la indicación de la medicación, fármacos cardiovasculares, antiagregantes y anticoagulantes. Esto puede ser debido, en parte, a la sistemática de incluir la frase “resto de tratamiento igual”, en los informes de alta realizados por médicos de urgencias, que en este caso, son los responsables de la atención en las unidades de corta estancia de nuestro centro. Este hecho hace que criterios de PPI detectados correctamente durante la estancia, no se concreten correctamente en el informe de alta, y por tanto se pierda su correcta adecuación, y los pacientes puedan irse de alta con las mismas PPI con las que ingresaron en la UCE. Por tanto, una recomendación extraída de los resultados de la presente tesis, es la necesidad de la conciliación de la medicación al alta de los pacientes de la UCE, evitando la frase “resto de tratamiento igual o medicación habitual”, ya que estas situaciones generan la posibilidad de errores (Hernández Prats C et al. 2008) y realizar un esfuerzo de reflexión sobre las PPI realizando una lista de comprobación con los criterios STOPP-START.

También se debe destacar el aumento de PPI durante la estancia en comparación con el ingreso en relación con los fármacos de las caídas, más aún en una muestra donde uno de cada cinco pacientes había sufrido una caída previa. Las caídas son uno de los principales eventos adversos ligados a la asistencia en los SUH, y cuyo cribado es obligado al alta de urgencias (Tomás S et al. 2013).

De los grupos por procesos clínicos, subrayar que a diferencia de los fármacos relacionados con el proceso clínico cerebro-cardiovascular y musculo-esquelético, no hubo modificación en el grupo neuro-psiquiátrico y de riesgo las caídas, que incluyen benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos. Esto debería hacer reflexionar sobre la necesidad de formación de los médicos responsables de la UCE sobre

este grupo terapéutico, ya que en nuestro estudio se ha relacionado con el deterioro funcional a corto y medio plazo tras el alta.

La prescripción de fármacos en la UCE es muy frecuente, siendo una media de 8 fármacos por paciente durante la estancia, y de 7 fármacos al alta en dicha unidad. La polifarmacia se ha asociado con un incremento de las interacciones entre fármacos, reacciones adversas a medicamentos, interacciones entre fármacos y enfermedad y entre fármacos y alimentos. Además, se ha visto que también incrementa el riesgo de caídas, porcentaje de reingreso, mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria (Banerjee A et al. 2011). Un estudio que incluyó una muestra aleatorizada de pacientes ancianos atendidos en un SUH mostró que la media del número de fármacos por paciente era de 4 siendo la frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con la medicación de un 10% (Hohl CM et al. 2001). En este punto cobra especial importancia la formación en farmacología geriátrica, y profundizar los conocimientos en las modificaciones fisiológicas asociadas a la edad, y su implicación a la hora de la prescripción de nuevos fármacos en esta población de alto riesgo.

Los criterios STOPP más frecuentemente detectados en nuestro estudio estuvieron relacionados con el sistema nervioso central y psicótropos, y más en particular con la utilización de benzodiazepinas durante más de 4 semanas. Estos datos corroboran estudios previamente publicados que mostraron los psicótropos (neurolepticos, antidepresivos e hipnóticos) y las benzodiazepinas como una de las principales causas de PPI (Mayer-Oakes SA et al. 1993; Sørensen L et al. 2001; Pittrow D et al. 2003; Conejos et al. 2010; Iniesta et al. 2012; Sevilla-Sánchez et al. 2012; García-Gollarte et al. 2012). Otros grupos, donde se detectaron un alto número de PPI, fue el relacionado con las caídas, que incluye

las benzodiazepinas sedantes y los vasodilatadores en pacientes con hipotensión postural persistente. En este sentido, la prescripción de benzodiazepinas debería estar restringido a casos muy seleccionado durante su estancia ya que se asocian a caídas, deterioro funcional y delirium (Hein C et al. 2014), y en caso de prescripción al alta debería existir una estrecha monitorización por parte de Atención Primaria u otros especialistas. En el caso de detectarse como medicación habitual, no deberían suspenderse de forma brusca, por riesgo de síndrome de abstinencia, aunque debería hacerse alguna referencia al responsable de la prescripción en el informe de alta de cara a la posible suspensión del tratamiento de manera controlada en el supuesto de no estar justificada. Este tema tiene una gran relevancia y complejidad, que debería abordarse de manera conjunta con Atención Primaria, ya que son los médicos responsables de la prescripción de un 45-76% de las benzodiazepinas (Escribá R et al. 2000).

Uno de cada cuatro pacientes tenía prescrito un fármaco sin una indicación basada en la evidencia. En nuestro estudio destaca la utilización generalizada del omeprazol en la población anciana sin una indicación justificada, lo cual está en consonancia con estudios que documentan que un 34% de los pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones no cumplen ningún criterio para la tomar de esta medicación (Blasco F et al. 2005). Por otro lado, en este mismo grupo de medicamentos prescritos sin una indicación basada en la evidencia, tenemos los denominados fármacos de baja utilidad terapéutica o de valor intrínseco dudoso o inaceptable, que incluyen principios activos cuya eficacia no ha sido demostrada de manera convincente en ensayos clínicos controlados (Agudo C et al. 1996). En nuestro estudio, en consonancia con estudios previos, los fármacos de baja utilidad terapéutica más comunes han sido los vasodilatadores cerebrales, los

expectorantes o mucolíticos, los AINES y antiartrósicos tópicos entre otros (Besco E. et al. 1998).

Uno de cada cinco pacientes tuvieron una PPI al ingreso por un mal ajuste renal de los fármacos. Los criterios más frecuentes de este grupo fueron, la utilización de AINES en pacientes con un aclaramiento de la función renal <50 ml/min/1.73m² junto con el tratamiento crónico con digoxina a dosis superiores a 125 µg/día con un aclaramiento de la función renal < 30 ml/min/1,73m². Estudios previos han afirmado que los pacientes con alteración de la función renal tienen mayor riesgo de sufrir un evento adverso relacionado con PPI (Pyszka et al. 2010). En este sentido, se ha descrito que de las RAM más frecuentes, entre los pacientes ancianos, son las causadas por los AINES y la digoxina entre otros (Puche Cañas E et al 2007).

De los criterios START, los grupos más frecuentes de fármacos fueron el cardiovascular, musculo-esquelético y analgésicos. Uno de cada cinco de las PPI detectadas por los criterios START fueron las omisiones relacionadas con evidencia de terapia preventiva en la enfermedad cardiovascular, lo cual se relacionó en nuestro estudio con el reingreso a los 180 días. Esta actitud, a pesar de las consecuencias de morbilidad a largo plazo, se ha visto también documentada en la prevención de las complicaciones vasculares en los pacientes con diabetes mellitus atendidos en los SUH (Agudo Villa T et al. 2015).

Los criterios START más frecuentes fueron las estatinas, laxantes en pacientes con opiáceos y suplementos de fibra en los pacientes con diverticulosis y antecedentes de estreñimiento. El uso de laxantes al alta es poco frecuente en los pacientes con prescripción de opiáceos en los SUH. Un estudio observacional que incluyó más de 20.000.000 millones de atenciones urgentes donde se prescribió un opioide, se documentó

que la profilaxis con un laxante en el grupo de los pacientes ancianos fue de un 1% (Hunold KM et al. 2015).

En referencia al sistema musculoesquelético se detectó un 12% de PPI, destacando la omisión de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida, lo cual que está en consonancia con estudios previamente publicados (Feldstein et al. 2003; Higashi et al. 2004; Dalleur et al. 2012; García-Gollarte et al. 2012; Gallagher et al. 2011). Esto tiene gran importancia dada el importante grado de fragilidad de la población incluida en este trabajo, y la relación existente entre los niveles bajos de vitamina D sérica y fragilidad en los pacientes ancianos (Tajar A et al. 2013).

Uno de cada cuatro pacientes presentó algún evento adverso a los 30 días y aproximadamente uno de cada seis a los 180 días tras el alta de una UCE. Los pacientes de nuestra muestra fueron de edad avanzada, y presentaron un grado de comorbilidad grave y alta frecuencia de fragilidad, polifarmacia y síndromes geriátricos. Estudios previos han mostrado que 6 de cada 10 pacientes ancianos ingresados en una UCE tuvieron 2 o más puntos de la escala de despistaje de fragilidad ISAR y que tres de cada diez presentaron algún evento adverso a los 30 días (Fernández C et al. 2015). Esto ha llevado al grupo de UCE de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, a desarrollar una línea de investigación específica de fragilidad en el anciano ingresado en las UCE, y a crear una serie de indicadores de calidad entre los que se incluye la necesidad de despistaje de la fragilidad.

Los criterios STOPP-START han mostrado poder ser de utilidad a la hora de detectar PPI. En este sentido, destacar que sólo un 68% de los criterios STOPP y un 50%

de los criterios START fueron de ayuda a la hora de detectar las PPI. Este hecho, junto con el diferente efecto de cada uno de los criterios respecto a la presencia de eventos adversos, debería hacer reflexionar cuáles son los criterios de mayor utilidad sobre todo cuando esta tarea puede ser especialmente laboriosa para el médico de las urgencias hospitalarias, sobre todo, si no se está familiarizado con dichos criterios.

La presente tesis tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, las inherentes al diseño del estudio retrospectivo, lo que podría haber dificultado el acceso a cierta información clínica y farmacológica del paciente, pudiendo impedir en algunos casos la detección de ciertas PPI dependientes de datos específicos no reflejados en la historia clínica electrónica.

En segundo lugar, la muestra procedía de un registro previo de un único centro cuyo muestreo fue por oportunidad, lo que podría conllevar problemas de representabilidad de la muestra.

En tercer lugar, al ser un registro multipropósito no se hizo un cálculo del tamaño muestral específico para la variable resultado principal, lo que puede limitar la potencia del estudio.

En cuarto lugar, las prescripciones farmacológicas fueron realizadas según el criterio clínico de diferentes médicos responsables de la asistencia para un mismo paciente, sin existir un protocolo específico ni realizarse previamente una formación específica ni un estudio de concordancia inter-observador.

Conclusiones

9. CONCLUSIONES

- 1.- Existe una asociación entre la PPI detectadas por los criterios STOPP de los fármacos relacionados con el proceso clínico cardiovascular con la aparición de algún evento adverso en los pacientes de 75 años o más dados de alta desde una UCE.
- 2.- Las PPI detectadas por los criterios STOPP de los fármacos del proceso clínico neuro-psiquiátrico y riesgo de caídas se asocian con el desarrollo de deterioro funcional a los 30 días del alta de una UCE.
- 3.- La omisión de prescripción de los fármacos del sistema cardiovascular se relaciona con el reingreso a los 180 días en los pacientes geriátricos ingresados en una UCE.
- 4.- Las PPI disminuyen de manera estadísticamente significativa, tanto con los criterios STOPP como los START, tras ingresar en una UCE, aunque su frecuencia continúa siendo elevada al alta.
- 5.- La disminución de las PPI mediante los criterios STOPP tras el ingreso en una UCE se documentó en los fármacos relacionados con el proceso clínico cerebro-cardiovascular y musculo-esquelético, pero no con en el neuro-psiquiátrico y riesgo de caídas.
- 6.- Una de cada cuatro prescripciones fue una PPI, siendo casi 3 veces más frecuente las detectadas por los criterios STOPP que por los START, y afecta a ocho de cada diez pacientes de edad avanzada ingresados en una UCE.

7.- Los criterios STOPP más frecuentes detectados fueron relacionados con el sistema nervioso central, relacionados con la indicación de la medicación, sistema renal, y riesgo de caídas.

8.- La omisión de la prescripción más frecuente fueron los fármacos del sistema cardiovascular, musculo-esquelético y analgésicos.

9.- La aplicación de los criterios STOPP-START puede ser una herramienta de ayuda a la hora de detectar las PPI en los pacientes ancianos frágiles ingresados en una UCE con el fin de mejorar los resultados a corto y medio plazo.

Bibliografía

10. BIBLIOGRAFÍA

- Abellán García A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España, 2015. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 10. [Fecha de publicación: 22/01/2015].
<http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos15.pdf>
- Agudo C, Azparren, Erviti J. y col. Medicamentos de utilidad terapéutica baja. Alternativas a su utilización. Gobierno Navarro. Departamento de Salud. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Dirección de Atención Primaria. Argibideak 1996; 9:2-4.
- Agudo Villa T, Álvarez-Rodríguez E, Caurel Sastre Z, Martín Martínez A, Merinero Palomares R, Álvarez Rodríguez V, et al. Prevención de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes mellitus en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2015;27:150-4.
- Alarcón MT, González JI. La escala socio-familiar de Gijón, instrumento útil en el hospital general. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998;33:178-179
- Alonso Hernández P, Otero López J, Maderuelo Fernández J. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp*. 2002;26:77-89.
- Aminzadeh F, Dalziel WB. Older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. *Ann Emerg Med*, 39 (2002), pp. 238–247
- Aparasu RA, Sitzman SJ. Inappropriate prescribing for elderly outpatients. *Am J Health Syst Pharm* .1999;56:433-9.
- Arango V E. Polifarmacia en el anciano. *Univ Med* 2002; 43(1):87-90.

- Arbás E, Garzón R, Suárez A, Buelga C, Pozo M, Comas A, et al. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años: problemas potenciales y factores asociados. *Aten Primaria*. 1998;22(3):165-70.
- Ayani I, Aguirre C, Gutiérrez G, Madariaga A, Rodríguez-Sasiaín JM, Martínez-Bengoechea MJ. A cost-analysis of suspected adverse drug reactions in a hospital emergency ward. *Pharmaco epidemiol Drug Saf*, 8 (1999), pp. 529–534)
- Baena Díez, JM y cols. Actividades preventivas en los mayores. *Aten Primaria*. 2007;39(Supl 3):109-22) .
- Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martínez-Olmos J et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2006;62(5):387-93.
- Baena Parejo MI, FausDáder MJ, Marín Iglesias R, Zarzuelo Zurita A, Jiménez Martín J, Martínez Olmos J. Health related problems as cause of visits to hospital emergency departments. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(7):250-5.
- Banerjee A, Mbamalu D, Ebrahimi S, Khan AA, Chan TF. The prevalence of polypharmacy in elderly attenders to an emergency department - a problem with a need for an effective solution. *International Journal of Emergency Medicine*. 2011;4:22.
- Barry PJ, Gallagher PF, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctor sto the right treatment) an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing*. 2007;36:632–8.
- Bauer LA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2002:33-54.
- Baztán Cortés JJ, González-Montalvo JI, Solano Jaurrieta JJ, Hornillos Calvo M. Atención sanitaria al anciano frágil: de la teoría a la evidencia científica. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:704–17

- 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.
- Besco E, Pérez M, Torrent M, Llach A y col. Prescripciones de utilidad terapéutica baja inducidas en atención primaria. Aten Primaria 1998; 22:227-232.
- Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: Enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. J Am Geriatr Soc. 2014;62:1217–23
- Blasco F, Martínez J, Villares P, Jiménez AI. El paciente polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. Inf Ter SistNac Salud, 2005; 29(6):152-162.
- Blasco F. Sobremedicación de los pacientes ancianos. Efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. Madrid: Universidad Autónoma, 2005: 123 pp.
- Bradley MC, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly D, Parsons C, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: A cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. Eur J ClinPharmacol. 2012; 68:1425–33.
- Branch LG, Jette A. A prospective study of long-term care institutionalization among the aged. Am J PublicHealth. 1982;72:1373-9.
- Bravo P, Montañés B, Martínez M. Calidad farmacoterapéutica en el paciente geriátrico. Incorporación del farmacéutico al equipo interdisciplinar y Características del paciente anciano: Cambios fisiológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos, polifarmacia y uso seguro de los medicamentos. En: Cuidados farmacéuticos en personas en situación de dependencia. Ed: Glosa. Barcelona, 89-103 y 117-32, 2009.
- Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. Pharmacotherapy 22: 134-47, 2002.

- Bourliere E. Gerontologie. Flammarion. Paris. 1982
- Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456):15-19.
- Budnitz DS, LovegroveShehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2002-12.
- Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 755-65.
- 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(5): 543-52
- Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77:201-10.
- Campbell AJ, Diep C, Reinken J, McCosh L. Factors predicting mortality in a total population sample of the elderly. *J Epidemiol Community Health.* 1985;39:337-42.
- Candela Marroquín E, Mateos Iglesia N, Palomo Cobos L. Adecuación de la prescripción farmacéutica en personas de 65 años o más en centros de salud docentes de Cáceres. *Rev Esp Salud Publica.* 2012;86:419–34.
- Cangialose CB. Potentially inappropriate medication use in a Medicare Managed care population: association with higher costs and utilization. *J ManagCarePharm.* 2001; 7: 407-13.
- Caruso L, Silliman R, Capítulo 9: Medicina Geriátrica, Harrison Principios de Medicina Interna, 17 edición.

- Castillo-Páramo A, Pardo-Lopo R, Gómez-Serranillos IR, Verdejo A, Figueiras A, Clavería A. Assessment of the appropriateness of STOPP/START criteria in primary health care in Spain by the RAND method. *Semergen*. 2013;39:413–20.
- 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(5): 373-383
- Chen L, Tangiisuran B, Shafie AA, Hassali MA. Evaluation of potentially inappropriate medications among older residents of Malasyan nursing homes. *Int J Clin Phar* 34(4): 596-603, 2012.
- Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrone Database of Syst Rev* 2013; (2) CD008986.
- Chumney EC, Robinson LC. Efectos de las intervenciones del farmacéutico en pacientes polimedicados. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3):103-109.
- 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
- Climente M, Quintana I, Martinez G, Atienza A, Jiménez NV. Prevalencia y características de la morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. *Aten Farm* 2001; 3:9-22.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41
- Conejos MD, Sánchez M, Delgado E, Sevilla I, González-Blazquez S, Montero B, et al. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across healthcare settings. *Eur Geriatr Med*. 2010;1:9–14.
- Cullinan S, O’Mahony D, Fleming A, Byrne S. A meta-synthesis of potentially inappropriate prescribing in older patients. *Drugs Aging*. 2014;31:631–8.

- Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Frail Older Persons According to the STOPP and START Criteria. *Drugs Aging* 29(10): 829-37, 2012. doi:10.1007/s40266-012-0016-1.
- Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult Pharm* 2008; 23(4):324-334.
- Delgado Silveira E, Álvarez Díaz A, Pérez Menéndez-Conce C, Muñoz García M, Cruz-Jentoft AJ, Bermejo Vicedo T. Resultados de la integración de la atención farmacéutica en una Unidad de Agudos de Geriatria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.*2012;47:49–54.
- Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/ START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(5):273-9.
- Detournay B, Fagnani F, Pouyane P, Haramburu F, Bégau B, Welsch M, et al. Coût des hospitalisations poureffet indésirable médicamenteux. *Thérapie.* 2000;55:137-9.
- Dormann H, Sonst A, Müller F, et al. Adverse Drug Events in Older Patients Admitted as an Emergency: The Role of Potentially Inappropriate Medication in Elderly People (PRISCUS). *Deutsches Ärzteblatt International.* 2013;110 (13):213-219.
- Duaso E, López-Soto AL. Valoración del paciente frágil en urgencias. *Emergencias* 2009; 21:362-369.
- Einarson TR. Los ingresos hospitalarios relacionados con las drogas. *Ann Pharmacother* 1993; 27:832 - 40.
- Elinder CG, Barany P. The Use of Estimated Glomerular Filtration Rate for Dose Adjustment of Medications in the Elderly. *Drugs Aging* (2014) 31:493–499

- Escribá R, Pérez L, Lumbreras C, Molina J, Sanz T, Corral MA. Prescripción de benzodiazepinas en un centro de salud: prevalencia, cómo es su consumo y características del consumidor. *Aten Primaria* 2000; 25:107- 110
- Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Estudio APEAS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. Estudio ENEAS (2005). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
- Ezekowitz JP, Bakal JA, Kaul P, Westerhout CM, Armstrong PM. Acute heart failure in the emergency department: short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008 March; 10(3): 308–314.
- Farré R, Aquerreta I, Calleja MA, Pardo C, Castillo I, Cabañas MJ. Farmacia clínica en geriatría. En: Máster de farmacia clínica y asistencial en el entorno de pharmaceutical care, volumen VII, farmacia clínica específica I. Ed: alfa delta, Valencia, 87-111, 2006.
- Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E, Herson M, Hillier T. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: A gap in evidence-based practice guideline implementation. *ArchinternMed* 163: 2165-72, 2003.
- Fernández Alonso C, Martín Sánchez FJ, Fuentes Ferrer M, González Del Castillo J, Verdejo Bravo C, Gil Gregorio P, Ribera Casado JM, Villarroel Elipe P, González Armengol JJ. Valor pronóstico de la valoración funcional al ingreso en una unidad de corta estancia de Urgencias. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010 Mar-Apr;45(2):63-6.
- Fernández Alonso C, González Armengol JJ, Perdigonés J, Fuentes Ferrer ME, González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. La utilidad de la escala Identification of Seniors at Risk (ISAR) para predecir los eventos adversos a corto plazo en los pacientes ancianos dados de alta desde una unidad de corta estancia. *Emergencias.* 2015;27:181-4.

- Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA*. 2005;293:1348-58.
- Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 67(6): 641-5, 2009
- 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 Internal Med* 163: 2716-24, 2003.
- Fick DM, Mion LC, Beers MH, Waller J. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health* 31(1): 42-51,
- Fick DM, Waller JL, Maclean JR, Vanden Heuvel R, Tadlock JG, Gottlieb M, Cangialose CB. Potentially inappropriate medication use in a Medicare Managed care population: association with higher costs and utilization. *J Manag Care Pharm* 7: 407-13, 2001.
- Flórez, J.; Armijo, J.A.; Mediavilla, A. *Farmacología humana*. Ed. Elsevier-Masson, Madrid, 2008.
- Formiga F, López Soto A, Sacanella E, Jacob X, Masanés F, Vidal M. Valoración de la capacidad funcional después de un ingreso hospitalario en pacientes nonagenarios. *Med Clin (Bar)*. 2000;115:695-6.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 March; 56(3): M146–M156.
- Galán Retamal C, Garrido Fernández R, Fernández Espínola S, Ruiz Serrato A, García Ordóñez MA, Padilla Marín V. Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos. *Farm Hosp*. 2014;38:305–16.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O’Mahoney 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* 46(2): 72-83, 2008a.

- 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*, 37(6): 673–9, 2008b
- Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini P, et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in 6 European countries. *Age Ageing* 38(5): 603-6, 2009.
- Gallagher P, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: A randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:845–54.
- García V, Marquina I, Olabarri A, Miranda G, Rubiera G, Baena. MI. Negative results associated with medication in the emergency department of a hospital. *Fam Hosp.* 2008;32(3):157-62.
- García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cuenllas-Díaz A, Cruz-Jentoft AJ. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. *J Am Med Dir Assoc.* 2014.
- García-Gollarte, F.; Baleriola-Júlvez, J.; Ferrero-López, I.; Cruz-Jentoft, A. Inappropriate drug prescription at nursing home admission. *JAMDA* 13(83): 9-15, 2012.
- Gavián-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez de Gracia L, Gómez MC. Ancianos frágiles polimedicados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47:162–7
- Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ Health Perspect* 2005; 113(9):1243-1249.
- González García P. Síndromes geriátricos: conceptos e identificación. *Monografías Emergencias* 2008; 2: 9-11.

- Grainger-Rousseau TJ, Miralles MA, Hepler CD, Segal R, Doty RE, Ben-Joseph R. Therapeutic outcomes monitoring: application of pharmaceutical care guidelines to community pharmacy. *J Am Pharm Assoc* 1997; NS 37: 647-61
- Grief CL. et al. Patterns of ED use and perceptions of the elderly regarding their emergency care: a synthesis of recent research. *J Emerg Nurs*, 29 (2003), pp. 122–126
- Gurwitz J, Monane M, Monane S, Avorn J, Polypharmacy. En: Morris JM, Lipsitz LA, Murphy K, Bellville-Taylor P. Ed: *Quality care in the nursing home*. St Louis, MO: Mosby-year Book; 13-25, 1997.
- Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000; 109:87-94.
- Gurwitz JH et al. Adverse Drug Effects in Ambulatory Elderly Patients—Reply *JAMA*. 2003; 289(24):3238-3238. doi:10.1001/ jama.289.24.3238-a
- Gurwitz JH. Polypharmacy. A New Paradigm for Quality Drug Therapy in the Elderly? *Ann Intern Med*. 2004;164:1957-59.
- Gutiérrez Rodríguez J, Domínguez Rojas V, Solano Jaurrieta JJ. Deterioro funcional secundario a la hospitalización por enfermedad aguda en el anciano. Análisis de la incidencia y los factores de riesgo asociados. *Rev Clin Esp*. 1999;199:418-23. 11
- Gutiérrez Rodríguez J, López Gaona V. Utilidad de un programa de intervención geriátrica en la mejora del uso de fármacos en pacientes institucionalizados. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:278–80.
- Hamilton HJ, Gallagher PF, O’Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr*. 2009;9:5.
- Hamilton H, Gallagher PF, 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
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045–51

- Harris T, Kover MG, Suzman R, Kleiman JC, Feldman JJ. Longitudinal study of physical ability in the oldest old. *Am J Public Health*. 1989;79:698-702.
- Hastings SN, Schmader KE, Sloane RJ, Weinberger M, Pieper CF, Goldberg KC, Oddone EZ. Quality of pharmacotherapy and outcomes for older veterans discharged from the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2008 May;56(5):875-80
- Hein C, Forgues A, Piau A, Sommet A, Vellas B, Nourhashémi F. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):850.e11-5
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:533-43.
- Hernández Prats C, Mira Carrió A, Arroyo Domingo E, Díaz Castellano M, Andreu Giménez L. Discrepancias de conciliación en el momento del alta hospitalaria en una unidad médica de corta estancia. *Aten Primaria* 2008 vol 40 (12) pp: 597-601
- Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT et al. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 140(9): 714-20, 2004
- Hilmer SN, Shenfield GM, Le Couteur DG. Clinical implications of changes in hepatic drug metabolism in older people. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1(2):151-156.
- Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: A systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:360–72.
- Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001 December; 38(6): 666–671.
- Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharm*. 2008;65:303-16.

- Holt S, Schmiedl S, Thürmann P. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(31-32):543–51.
- Hoonhout L, de Bruijne M, Wagner C, Zegers M, Waaijman R, Spreeuwenberg P, et al. Direct medical costs of adverse events in Dutch hospitals. *BMC Health Serv Res* 2009;9:27.
- Hubbard R, O'Mahony. Medication prescribing in frail older people. *European Journal of Clinical Pharmacology.* March 2013, Volume 69, Issue 3, pp 319-326
- Hunold KM et al. Most Emergency Department Patients Prescribed Opioids Are Not Prescribed Laxatives. *Acad Emerg Med* 2015 Aug 20.
- Iniesta C, Urbieto E, Gascón JJ, Rentero L, García-Molina S, Cabello A. Causas y factores asociados a la prescripción inapropiada en paciente anciano detectadas al ingreso hospitalario. Aplicación de los criterios STOPP/START. *Aten Farm* 14(2): 100-7, 2012.
- Investigación en Farmacología (Universidad de Granada). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48(1):5-17.
- Jiménez Torres NV, Font Noguera I, Climente Marti M. Problemas farmacoterapéuticos. Guía para su prevención y resolución. Valencia, AFAHPE Hospital Universitario Dr. Peset, 2003.
- Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60:1750-59.
- Kaplan G, Bavell V, Lusky A. Subjective state of health and survival in elderly adults. *J Gerontol* 1988;43:1145-205.
- Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging.* 2009;26(12):1013-28
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, Editors; Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *To Err Is Human: Building a Safer Health System.* Washington, D.C.: The National Academies Press; 1999

- Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:177–86.
- Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274:35-43.
- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME .Drugs and falls in older people. A systematic review and meta-analysis I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(1):30-9
- Llopis Roca F, Juan Pastor A, Ferré Losa C, Martín Sánchez FJ, Llorens Soriano P, Sempere Montes G, et al. Proyecto REGICE: registro de las unidades de corta estancia en España: Localización, aspectos estructurales y dotación de profesionales (REGICE 1). *Emergencias.* 2014;26:57-60.
- Llopis Roca F, Ferré Losa C, Juan Pastor A, Martín Sánchez FJ, Sempere Montes G, Llorens Soriano P, et al. Proyecto REGICE. Gestión clínica de las unidades de corta estancia en España (REGICE 2). *Emergencias.* 2014;26:359-62.
- Locatelli J, Lira AR, Torraga LK, Paes AT. Inappropriate medications using the Beers criteria in Brazilian hospitalized elderly patients. *Consult Pharm*25(1): 36-40, 2010.
- López-Torres Hidalgo JL, Cerdá Díaz R, Fernández Olano C, Requena Gallego M, Fernández Casalderrey C, Otero Puime A. Factores asociados el consumo de medicación crónica en personas ancianas. *Med Clin (Barc).* 1997;108:572-6.
- Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*, 18 (2004), pp. 275–280.
- Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14:2
- Mangoni A.A.; Jackson, S.H.D. Age related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J ClinPharmacol* 57: 6-14, 2003.

- Martín-Sánchez FJ, Fernández Alonso C, Merino C. *An Sist Sanit Navar* 2010; 33 (Supl 1): 163-172
- Martín-Sánchez FJ, Fernández Alonso C, Gil Gregorio P. Puntos clave en la asistencia al anciano frágil en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:24-9.
- Mayer-Oakes SA, Kelman G, Beers MH, De Jong F et al Benzodiazepine use in older, community-dwelling southern californians: prevalence and clinical correlates. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 416-421
- Mc Cusker J, Healey E, Bellavance F, *et al*. Predictors of repeat emergency department visits by elders. *Acad Emerg Med*, 4 (1997), pp. 581–588
- Mc Cusker J, Bellavance F, Cardin S, Trepanier S. Screening for geriatric problems in the emergency department: reliability and validity. Identification of Seniors at Risk (ISAR) Steering Committee. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 883-893.
- Mc Cusker J, Cardin S, Bellavance F, *et al*. Return to the emergency department among elders: patterns and predictors. *Acad Emerg Med*, 7 (2000), pp. 249–259
- Monane M, Monane S, Semla T. Optimal medication use in elders. Key to successful aging. *West J Med*. 1997;167: 233-7.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24: 67-74.
- Morley JE. The top 10 hot topics in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2004) 59 (1): M24-M33.
- Muñoz M. Criterios STOPP/START versus criterios de Beers, aplicación en diferentes unidades de hospitalización [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2012.
- Naranjo C, Busto U, Sellars E et al. A method for estimating the probability of adverse drugs reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 36:239-245. 10.

- Núñez Montenegro AJ, Montiel Luque A, Martín Auriolés E, Torres Verdú B, Lara Moreno C, González Correa JA. Adherencia al tratamiento en pacientes polimedicados mayores de 65 años con prescripción por principio activo. *Aten Primaria*. 2014 May;46(5):238-45
- O'Connor MN, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29:437–52.
- O'Mahony DO, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age Ageing*, 37 (2008), pp. 138–141
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213-8.
- O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, Gallagher PF, Cullinan S, O'Sullivan R, et al. The impact of a structured pharmacist intervention of the appropriateness of prescribing in older hospitalized patients. *Drugs Aging*. 2014;31:471–81.17
- Olsson T, Terent A, Lind L. Charlson comorbidity index can add prognostic information to rapid emergency medicine score as a predictor of long-term mortality. *Eur J Emerg Med* 2005; 12: 220-224)
- Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialová D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 61(5-6): 453-9,2005.
- Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000;24:258-266.
- Panel de consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999; 1(2):107-112.

- Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools and posible solutions. *ClinInterv Aging*. 2010;5:75–87.
- Pallardo Rodil B, Santa Olalla Peralta P, Ribera Casado JM. Importancia de la asistencia urgente en el paciente anciano. *An Med. Interna* 2001; 18: 5-8.
- Paparella S. Choosing the right strategy for medication error reduction: Part I. *J Emerg Nurs* 2008; 34(2):145-146.
- Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how is the big problem? *Pharmacotherapy* 7: 915-23, 2002.
- Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Data-base of Syst Rev*. 2012. CD008165. DOI:10.1002/14651858.CD008165.pub2.
- Pérez C. PRM como motivo de ingreso hospitalario. Tesis Doctoral, Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, Madrid 2009.
- 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*, 329 (2004), pp. 15–19
- Pittrow D, Krappweis J, Rentsch A, Schindler C, et al. Pattern of prescriptions issued by nursing home-based physicians versus office-based physicians for frail elderly patients in German nursing homes. *Pharmacoepidem Drug Safety* 2003; 12:595-9
- Pottelbergh GV, Den Elzen W, Degryse J. Prediction of mortality and functional decline by changes in e GFR in the very elderly: the Leiden 85-plus study. *BMC Geriatrics* 2013, 13:61 doi:10.1186/1471-2318-13-61
- Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna*. 2007; 24:574–8.8

- Pyszka LL, Seys TM, Milhans SM. Identification of inappropriate prescribing in geriatrics at a veterans affairs hospital using STOPP/START screening tools. *Consult Pharm* 25(6): 365-73, 2010.
- 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
- Sager MA, Rudberg MA. Funtional Decline Associated with Hospitalization for Acute Illnes. *ClinGeriatr Med*. 1998;14:669-79.
- Sánchez M, Salgado E, Miró O. Mecanismos organizativos de adaptación y supervivencia de los servicios de urgencia. *Emergencias*. 2008;20:48-53.
- Sarah N. Gary A. General Principles of Pharmacology. In *Geriatric Medicine and Gerontology*. Hazzard's 6ª. edición pp. 103-121. 2009
- Scarsi, K.K.; Fotis, M.A.; Noskin, G.A. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 59(21): 2089-92, 2002.
- Schneider PJ. Measuring medication safety in hospitals. Inroduction. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 2313-14.
- Schaefer M. Discussing Basic Principles for a coding system of drug-related problems: the Case of PI-Doc. *Pharm Word Sci*. 2002 Aug;24 (4):120-7.
- Schneitman-McIntire O, Farnen TA, Gordon N, Chan J, Toy WA. Medication misadventures resulting in emergency department visits at an HMO medical center. *Am J Health Syst Pharm*1996; 53(12):1416-1422.
- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27:538.
- Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, de Andrés-Lázaro A, Torres-Allezpuz R, Soldevila-Llagostera M, Codina-Jané C. Medicación potencialmente inapropiada al

ingreso en una unidad de media estancia según los criterios STOPP&START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47:155–7.

- Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O’Dowd T. Managing patients with multi morbidity: Systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ.* 2012;345: e5205.
- Smith DH, Perrin N, Feldstein A, Yang X, Kuang D, Simon SR. The impact of prescribing safety alerts for elderly persons in an electronic medical record: an interrupted time series evaluation. *Arch intern Med* 166(10): 1098-104, 2006.
- Soler-Giner E, Izuel-Ramia M, Villar-Fernández I, Real Campaña JM, Carrera Lasfuentes P y Rabanaque Hernández MJ. Calidad de la recogida de la medicación domiciliaria en urgencias: discrepancias en la conciliación. *Farm Hosp.* 2011;35(4):165—171
- Sørensen L, Foldspang A, Gulmann C, Munk-Jørgensen P. Determinants for the use of psychotropics among nursing home residents. *Intern J Geriat and Psychiatry* 2001; 16:147-154.
- Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging.* 2012;29:495–510.
- Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(10):1516-1523.
- Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011 November; 59(11): 2129–2138.
- Stevens MB, Hastings SH et al. Enhancing the Quality of Prescribing Practices for Older Veterans Discharged from the Emergency Department (EQUiPPED): Preliminary Results from Enhancing Quality of Prescribing Practices for Older Veterans Discharged from the Emergency Department, a Novel Multicomponent Interdisciplinary Quality Improvement Initiative. *JAGS* 2015; 63:1025–9.

- Strange GR, Chen EH. Use of emergency departments by elder patients: a five-year follow up study. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 1157- 1162.
- Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MD, Ravindrarajah R, Gielen E et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing*. 2013 May;42(3):352-9.
- Terrell KM, Perkins AJ, Dexter PR, Hui SL, Callahan CM, Miller DK. Computerized decision support to reduce potentially inappropriate prescribing to older emergency department patients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 57:1388-94, 2009.
- 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.
- Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T, Grupo de trabajo EVADUR. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:254–8.
- Tomás Vecina S, Chanovas Borràs M, Roqueta Egea F. Los acontecimientos adversos a medicamentos originados en el servicio de urgencias y el estudio EVADUR. *Emergencias*. 2013;25:511-.
- Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 29(6): 477-94, 2012.
- Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, et al. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*. 2014;43:767–73
- Ucha Samartín M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un fármaco en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2012;24:96-100.
- Vacas Rodilla E, Castellá Dagá I, Sánchez Giralt M, Pujol Algué A, Pallarés Comalada MC, Balagué Corbera M. Automedicación y ancianos. La realidad de un botiquín casero. *Aten Primaria*. 2009;41:269-74.

- Vélez-Díaz-Pallarés M, Cruz-Jentoft AJ. A new version of the STOPP-START criteria, a new step towards improving drug prescription in older patients. *Eur Geriatr Med* 2014; 2014 October 29.[Epub ahead of print].
- Wahab MSA; Nyfort-Hansen, K.; Kowalski, S.R. Inappropriate prescribing in hospitalized Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *Int J ClinPharm* Aug3, 2012.
- Warren MD, Knigth R. Mortality in relation of functional capacities of people with disabilities living at home. *J Epidemiol Community Health*. 1982;36:220-3.
- Wenger, N.S.; Shekelle, P.G. ACOVE investigators. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med* 135: 642-6, 2001.
- Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7-8):1238-1248.
- WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization Project to develop a quality of life assessment instrument. *QualLife Res*. 1993;2:153-9.
- World Health Organization. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Yeste-Gómez I, Durán-García ME, Muiño-Míguez A, Gómez-Antúnez M, López-Berastegui O, Sanjurjo-Sáez M. Prescripciones potencialmente inapropiadas en el tratamiento ambulatorio de pacientes ancianos. *RevCalid Asist*.2014;29:22–8.

Anexos

11. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recogida de datos al ingreso en la UCE

Variables al ingreso en la UCE				
Fecha y hora de ingreso en UCE				
Motivo de ingreso: 1= insuficiencia cardiaca; 2= síncope; 3= arritmias cardiacas y trastornos de conducción; 4= infecciones respiratorias, neumonía, bronquitis o asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 5= infecciones del riñón y del tracto urinario; 6= hemorragia gastrointestinal; 7= gastroenteritis, y trastornos digestivos misceláneos; 8= obstrucción intestinal; 9= otra.				
Índice de Charlson:		Nº caídas últimos 6 meses:		Nº Fármacos:
Situación funcional basal: 1.-I, 2.-PD, 3.-D			Situación funcional ingreso: 1.-I, 2.-PD, 3.-D	
Barthel basal:			Barthel al ingreso:	
T.Animo basal: si / no	Deterioro cognitivo basal: si / no		Delirium actual (CAM+): si / no	
¿Ha perdido apetito y/o peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?: si / no				
Peso:	Talla:		Perímetro abdominal:	
Disminución agudeza visual: si / no	Disminución agudeza auditiva: si / no	Incontinencia urinaria: si / no	UPP: si / no	Síndrome inmovilidad: si / no
Sit. Familiar:	Relaciones:	Apoyo social:	Gijón:	Malos Tratos: si / no
Estado percibido de salud por paciente: 4= Muy bueno, 3=Bueno, 2=Regular, 1=Malo, 0=Muy malo.			Estado percibido de salud por familiar: 4= Muy bueno, 3=Bueno, 2=Regular, 1=Malo, 0=Muy malo.	
ISAR:				
Datos de Laboratorio en la UCE				
Na	Hb:	Hto:	Cr:	MDRD:
Colesterol:	Linfocitos total:	PCR:	Alb:	Prealb:

Anexo 2. Hoja de recogida de datos al alta de la UCE

Variables al alta de la UCE	
Fecha de alta:	
Diagnóstico principal al alta: 1= insuficiencia cardiaca; 2= síncope; 3= arritmias cardiacas y trastornos de conducción; 4= infecciones respiratorias, neumonía, bronquitis o asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 5= infecciones del riñón y del tracto urinario; 6= hemorragia gastrointestinal; 7= gastroenteritis, y trastornos digestivos misceláneos; 8= obstrucción intestinal; 9= otra.	
Exitus: si / no	Fecha de éxitus:
Contacto con la trabajadora social: si /no	Satisfacción paciente o familia:
Destino al alta: 1.-hospitalización a cargo de otro servicio del hospital; 2.-hospitalización a domicilio; 3.-centro de apoyo; 4.-residencia; 5.-domicilio; 6.-éxitus.	
Situación al alta	
Nivel de orientación al alta: 1.-orientado, 2.-desorientado en tiempo, 3.-desorientado en tiempo y espacio; 4.-desorientado en tiempo, espacio y persona.	
Situación funcional basal: 1.-I, 2.-PD, 3.-D	Situación funcional ingreso: 1.-I, 2.-PD, 3.-D
Barthel basal:	Barthel al ingreso:
Número de fármacos al alta:	Timed up and go:
Complicaciones durante el ingreso en UCE	
Delirium y/o necesidad de tratamiento con neurolépticos y/o necesidad de sujeción mecánica: s/ no	
Sondaje urinario: si /no	Síndrome de inmovilidad: si /no
Ayuda para la alimentación: si / no	Otra:

Anexo 3. Hoja de recogida de datos de seguimiento

Seguimiento	A 30 días	A 90 días	A 180 días
Nº Reingreso hospitalario global	si / no	si / no	si / no
Fecha reingreso global			
Nº Reingreso hospitalario por causa relacionada	si / no	si / no	si / no
Fecha reingreso hospitalario por causa relacionada			
Nº revisita a urgencias global	si / no	si / no	si / no
Fecha visita urgencias global			
Nº revisita a urgencias por causa relacionada	si / no	si / no	si / no
Fecha visita urgencias causa relacionada			
Mortalidad global	si / no	si / no	si / no
Fecha Mortalidad global			
Mortalidad por causa relacionada	si / no	si / no	si / no
Fecha mortalidad causa relacionada			
Situación funcional categorizada	1.-I, 2.-PD, 3.-D	1.-I, 2.-PD, 3.-D	1.-I, 2.-PD, 3.-D
Índice de Barthel			
Institucionalizado	si / no	si / no	si / no

Anexo 4. Hoja de recogida de datos farmacológicos

CÓDIGO DE PACIENTE

Tratamiento al INGRESO					fecha			Total fcos I	INGRESO	criterio	farmaco implicac	ATC	
FCOS	Principio Activo	Dosis/Pauta	FCOS	Principio Activo	Dosis/Pauta				STOPP1				
1			11						STOPP2				
2			12						STOPP3				
3			13				Observacion		STOPP4				
4			14						STOPP5				
5			15						START1				
6			16						START2				
7			17						START3				
8			18						START4				
9			19										
10			20										
									total stopp ingreso				
									total start ingreso				
Tratamiento en la ESTANCIA					fecha	días			Total fcos E	ESTANCIA	criterio	farmaco implicac	ATC
FCOS	Principio Activo	Dosis/Pauta	nº días	nº dosis /DDD	DDD				STOPP1				
1									STOPP2				
2									STOPP3				
3							Observacion		STOPP4				
4									STOPP5				
5									STOPP6				
6									STOPP7				
7									START1				
8									START2				
9									START3				
10									START4				
11									START5				
12													
13													
									total stopp estancia				
									total start estancia				
Tratamiento al ALTA					fecha			Total fcos A	ALTA	criterio	farmaco implicac	ATC	
FCOS	Principio Activo	Dosis/Pauta	FCOS	Principio Activo	Dosis/Pauta				STOPP1				
1			11						STOPP2				
2			12						STOPP3				
3			13				Observacion		STOPP4				
4			14						STOPP5				
5			15						START1				
6			16						START2				
7			17						START3				
8			18						START4				
9			19										
10			20										
									total stopp alta				
									total start alta				

Anexo 6. Índice de Comorbilidad de Charlson (Charlson M.E. et al 1987).

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

Anexo 7. Escala de Índice de Barthel. (Mahoney F.I., Barthel DW et al 1965)

Índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria) (versión original)

Alimentación

- 10 Independiente: capaz de utilizar cualquier instrumento necesario; come en un tiempo razonable; capaz de desmenuzar la comida, usar condimentos, extender la mantequilla, etc., por sí solo.
- 5 Necesita ayuda: por ejemplo, para cortar, extender la mantequilla, etc.
- 0 Dependiente: necesita ser alimentado.

Lavado (baño)

- 5 Independiente: capaz de lavarse entero; puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja por todo el cuerpo. Incluye entrar y salir de la bañera sin estar una persona presente.
- 0 Dependiente: necesita alguna ayuda.

Vestido

- 10 Independiente: capaz de ponerse, quitarse y fijar la ropa. Se ata los zapatos, abrocha los botones, etc. Se coloca el braguero o el corsé si lo precisa.
- 5 Necesita ayuda: pero hace al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
- 0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor.

Aseo

- 5 Independiente: realiza todas las tareas personales (lavarse las manos, la cara, peinarse, etc.). Incluye afeitarse y lavarse los dientes. No necesita ninguna ayuda. Incluye manejar el enchufe si la maquinilla es eléctrica.
- 0 Dependiente: necesita alguna ayuda.

Deposición

- 10 Continente, ningún accidente: si necesita enema o supositorios se arregla por sí solo.
- 5 Accidente ocasional: raro (menos de una vez por semana), o necesita ayuda para el enema o los supositorios.
- 0 Incontinente.

Micción

- 10 Continente, ningún accidente: seco día y noche. Capaz de usar cualquier dispositivo (catéter). Si es necesario, es capaz de cambiar la bolsa.
- 5 Accidente ocasional: menos de una vez por semana. Necesita ayuda con los instrumentos.
- 0 Incontinente.

Retrete

- 10 Independiente: entra y sale solo. Es capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa, vaciar y limpiar la cuña. Capaz de sentarse y levantarse sin ayuda. Puede utilizar barras de soporte.
- 5 Necesita ayuda: necesita ayuda para mantener el equilibrio, quitarse o ponerse la ropa o limpiarse.
- 0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor.

Traslado sillón-cama

- 15 Independiente: no necesita ayuda. Si utiliza silla de ruedas, lo hace independientemente.
- 10 Mínima ayuda: incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física (p. ej., la ofrecida por el cónyuge).
- 5 Gran ayuda: capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia para entrar o salir de la cama.
- 0 Dependiente: necesita grúa o alzamiento completo por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

Deambulaci3n

- 15 Independiente: puede usar cualquier ayuda (pr3tesis, bastones, muletas, etc.), excepto andador. La velocidad no es importante. Puede caminar al menos 50 m o equivalente sin ayuda o supervisi3n.
- 10 Necesita ayuda: supervisi3n f3sica o verbal, incluyendo instrumentos u otras ayudas para permanecer de pie. Deambula 50 m.
- 5 Independiente en silla de ruedas: propulsa su silla de ruedas al menos 50 m. Gira esquinas solo.
- 0 Dependiente: requiere ayuda mayor.

Escalones

- 10 Independiente: capaz de subir y bajar un piso de escaleras sin ayuda o supervisi3n, aunque utilice barandilla o instrumentos de apoyo.
- 5 Necesita ayuda: supervisi3n f3sica o verbal.
- 0 Dependiente: necesita alzamiento (ascensor) o no puede salvar escalones.

Anexo 8. Escala de Gijón abreviada

Escala de valoración sociofamiliar de Gijón (abreviada y modificada) (versión de Barcelona)

Situación familiar

1. Vive con pareja y/o familia sin conflicto.
2. Vive con pareja de similar edad.
3. Vive con pareja y/o familia y/o otros, pero no pueden o no quieren atenderlo.
4. Vive solo, hijos y/o familiares próximos que no cubren todas las necesidades.
5. Vive solo, familia lejana, desatendido, sin familia.

Relaciones y contactos sociales

1. Mantiene relaciones sociales fuera del domicilio.
2. Sólo se relaciona con familia/vecinos/otros, sale de casa.
3. Sólo se relaciona con familia, sale de casa.
4. No sale de su domicilio, recibe familia o visitas (> 1 por semana).
5. No sale del domicilio, ni recibe visitas (< 1 por semana).

Apoyos red social

1. No necesita ningún apoyo.
2. Recibe apoyo de la familia y/o vecinos.
3. Recibe apoyo social formal suficiente (centro de día, trabajador/a familiar, vive en residencia, etc.).
4. Tiene soporte social pero es insuficiente.
5. No tiene ningún soporte social y lo necesita.

Puntuación:

≤ 7 puntos: situación social buena (bajo riesgo institucionalización).

8-9 puntos: situación intermedia.

≥ 10 puntos: deterioro social severo (alto riesgo institucionalización).

Anexo 9. Escala ISAR (Identification Señorat Risk) (McCusker J. et al 1998)

ISAR	0-1 punto
Antes del proceso agudo por el que consulta a urgencias, ¿necesitaba a alguien para ayudarle en las actividades básicas de forma regular?	
Después del proceso agudo por el que consulta a urgencias, ¿ha necesitado más ayuda de la habitual para cuidarse?	
¿Tiene problemas serios de memoria?	
Por lo general, ¿vé bien?	
Toma 3 o más fármacos distintos al día?	
¿ Ha estado ingresado en el hospital una o más noches en los últimos 6 meses (excluye urgencias con estancia <24h)	

Anexo 10. Escala Confusion Assessment Method (CAM).

Detección del síndrome confusional agudo (delirium). Confusion Assessment Method (CAM)

Criterio 1

Comienzo agudo y fluctuante

Hay evidencia de un cambio agudo o reciente en el estado mental del paciente, o bien la conducta o el estado mental fluctúa durante el día.

Criterio 2

Desatención

El paciente tiene dificultad para concentrarse, se distrae fácilmente.

Criterio 3

Pensamiento desorganizado

El paciente tiene una conversación vaga, incoherente, ilógica, flujo de ideas o cambios no justificados de un tema a otro.

Criterio 4

Nivel de conciencia disminuido

La respuesta a preguntas es lenta, o bien está somnoliento.

Para establecer la sospecha de síndrome confusional (delirium) se requieren los criterios 1 y 2 de forma obligada y uno cualquiera de los criterios 3 y 4.

Anexo 11. Dictamen Favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. Registro Frail-SSU - C.I. 14/003-E

17 de enero de 2014

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaría del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 08/01/2014, acta 1.1/14 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "Registro Frail-SSU. Fragilidad en los Pacientes Ancianos en las Unidades de Corta Estancia"

Que han sido resueltas satisfactoriamente las aclaraciones solicitadas.

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Francisco Javier Martín-Sánchez** como investigador principal en Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 17 de enero de 2014

Dra. Mar García Arenillas
Secretaría del CEIC Hospital Clínico San Carlos