



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Jesús
Martínez Sotelo

Tesis doctoral

Utilización inapropiada de
medicamentos en pacientes
ancianos polimeditados en
atención primaria. Factores
determinantes e intervención
del farmacéutico

Santiago de Compostela, 2022



TESIS DE DOCTORADO

**UTILIZACIÓN INAPROPIADA DE
MEDICAMENTOS EN PACIENTES
ANCIANOS POLIMEDICADOS EN
ATENCIÓN PRIMARIA. FACTORES
DETERMINANTES E INTERVENCIÓN
DEL FARMACÉUTICO**

Jesús Martínez Sotelo

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN E DESENVOLVIMIENTO DE MEDICAMENTOS



SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2022

D./Dna. **Jesús Martínez Sotelo**

Título da tese: **Utilización inapropiada de medicamentos en pacientes ancianos polimedicados en atención primaria. Factores determinantes e intervención del farmacéutico.**

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

E comprométome a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En **Palma de Mallorca, 14 de Decembro de 2021.**

Sinatura electrónica



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

**Utilización inapropiada de medicamentos en pacientes
ancianos polimedicados en atención primaria. Factores
determinantes e intervención del farmacéutico**

D./Dna. María Isabel Cadavid Torres

D./Dna. Rosario García Ramos

D./Dna. Manel Pinteño Blanco

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D Jesús Martínez Sotelo, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reprodución de publicacións, nos que a participación do doutorando foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.



En Santiago de Compostela, 17 de Decembro de 2021

A mi tío y a mi madre

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, en primer lugar, a mis directores de tesis, el Dr. Manuel Pinteño y las Dras. Rosario García y María Isabel Cadavid, por sus valiosísimos consejos y por su implicación.

Al Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares, por su desinteresada colaboración en el asesoramiento sobre los aspectos metodológicos del estudio.

A los médicos de atención primaria del Sector Sanitaria Tramuntana, por el interés que mostraron desde el primer momento en el estudio.

A mi familia, y a mi mujer Leonor, por estar siempre a mi lado y apoyarme; y porque no tendría palabras suficientes para expresarles todo mi agradecimiento.

A mi hijo Hugo, que llena de felicidad cada día de mi vida.

Relación de publicaciones.....	13
Abreviaturas.....	15
Resumen y palabras clave.....	19
1. INTRODUCCIÓN.....	25
1.1. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN.....	25
1.2. MULTIMORBILIDAD.....	28
1.3. POLIMEDICACIÓN.....	28
1.4. ALTERACIONES FISIOLÓGICAS ASOCIADAS AL ENVEJECIMIENTO.....	29
1.5. EVENTOS ADVERSOS.....	29
1.6. MEDICACIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA.....	30
1.7. RESULTADOS PREVIOS DE PREVALENCIA DE MPI.....	36
1.8. RESULTADOS PREVIOS DE INTERVENCIONES DE OPTIMIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN.....	36
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41
2.1. HIPÓTESIS.....	41
2.2. OBJETIVOS.....	41
3. MÉTODOS.....	43
3.1. DISEÑO.....	43
3.2. PARTICIPANTES.....	43
3.3. INTERVENCIÓN.....	44
3.4. VARIABLES.....	46
3.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	51
3.6. ALEATORIZACIÓN.....	52
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	52
4. RESULTADOS.....	57
4.1. PARTICIPANTES.....	57
4.2. RECLUTAMIENTO.....	59
4.3. CARACTERÍSTICAS BASEALES.....	60
4.4. VARIABLES PRINCIPALES.....	63
4.5. VARIABLES SECUNDARIAS.....	66
4.6. ANÁLISIS ADICIONALES.....	79

5. DISCUSION.....	85
5.1. CARACTERISTICAS BASALES.....	85
5.2. PREVALENCIA DE MPI.....	85
5.3. VARIABLES PRINCIPALES.....	86
5.4. VARIABLES SECUNDARIAS.....	97
5.5. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	94
6. CONCLUSIONES.....	97
7. OTRA INFORMACIÓN.....	99
7.1. CUESTIONES ÉTICAS.....	99
7.2. REGISTRO.....	99
7.3. FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	99
7.4. CONFLICTO DE INTERESES.....	99
7.5. TABLAS Y FIGURAS.....	99
8. REFERENCIAS.....	101
9. ANEXOS.....	117
Anexo 1. Indicadores de Calidad de Prescripción del Servicio de Salud de las Islas Baleares.	
Anexo 2. Lista de verificación CONSORT para estudios que contienen ensayos clínicos.	
Anexo 3. Consentimiento Informado.	
Anexo 4. Autorización Gerencia de Atención Primaria de Mallorca.	
Anexo 5. Autorización Comité de Ética de la Investigación de las Islas Baleares.	
10. PUBLICACIONES	
Artículo 1. Protocolo del estudio.....	127
Artículo 2. Resultados del estudio de intervención.....	139
11. INDICES COMPLEMENTARIOS.....	163
11.1. INDICE DE FIGURAS	
11.2. INDICE DE TABLAS	

Del presente trabajo se deriva la publicación de dos artículos, los cuales se indican a continuación y se muestran en los Artículos 1 y 2.

Ambos artículos han sido publicados bajo licencia "*Creative Commons*", que permite compartir, copiar y redistribuir el material publicado en cualquier medio o formato.

Artículo 1:

Título: Intervención del farmacéutico en la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes polimedicados: Protocolo ensayo clínico PHARM-PC.

Año: 2021.

Revista: Farmacia Hospitalaria. Volumen, Págs: 45(4): 210-5.

Contribución del doctorando: Primer autor.

Índices/s de calidad: Scopus, Scimago Journal and Country Rank (Cuartil 3).

El presente artículo fue publicado bajo la licencia "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License"

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual cita textualmente: "You are free to: Share — copy and redistribute the material in any medium or format; Adapt — remix, transform, and build upon the material".

Artículo 2:

Título: Adecuación de la prescripción en pacientes mayores polimedicados en atención primaria. Ensayo clínico controlado aleatorizado por grupos PHARM-PC.

Año: 2021.

Revista: Atención Primaria. Volumen, Págs: 53(10): 102124.

Contribución del doctorando: Primer autor.

Índices/s de calidad: Journal Citation Reports (Factor Impacto 2020: 1,137), Scopus, Scimago Journal and Country Rank (Cuartil 3).

El presente artículo fue publicado bajo la licencia "CC BY-NC-ND"

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), la cual cita textualmente: "You are free to: Share — copy and redistribute the material in any medium or format"



ACOVE: "Assessing Care of Vulnerable Elders"
 AMBU: Episodios asistenciales ambulatorios
 AP: Atención Primaria
 ARR: Razón de tasas ajustadas o "Adjusted Rate Ratio"
 ATC: Anatómico-Terapéutico-Química
 CAE: Consultas de Atención Especializada
 CAP: Consultas de Atención Primaria
 CCI: Coeficiente de Correlación Intraclúster
 CRIME: "CRITERia to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients"
 DIH: Días de ingreso hospitalario
 ES-PIA: "Spanish list of potentially inappropriate drugs in the elderly"
 GC: Grupo Control
 GI: Grupo Intervención
 GP-GP: "Good Palliative-Geriatric Practice"
 HCE: Historia Clínica Electrónica
 HOSP: Episodios asistenciales hospitalarios
 HR: Razón de riesgos o "Hazard Ratio"
 IC95%: Intervalos de Confianza del 95%
 ICP: Indicadores de Calidad de la Prescripción
 IdISBa: Instituto de Investigación en Salud de las Islas Baleares
 INE: Instituto Nacional de Estadística
 IPET: "Improved Prescribing in the Elderly Tool"
 LESS-CHRON: "List of Evidence-baSed depreScribing for CHRONic patients"
 MAI: "Medication Appropriateness Index"
 MPI: Medicación potencialmente inapropiada
 NORGEP: " Norwegian General Praticice"
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 OR: Razón de probabilidades u "Odds Ratio"
 PAD: Programa de Atención Domiciliaria
 PMCC: Paciente con Múltiples Condiciones Crónicas
 PRM: Problemas Relacionados con los Medicamentos
 RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos
 RNM: Resultados Negativos asociados a la Medicación

RR: Riesgo relativo

RSM-F: Revisión Sistemática de la Medicación por el Farmacéutico

SPSS: "Statistical Package for Social Sciences"

START: "Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatment"

STOPP: "Screening Tool of Older Persons' Prescriptions"

STOPP-Fall: "Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk".

STOPP-Frail: "Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy".

SUAP: Servicio de Urgencias de Atención Primaria

SUH: Servicio de Urgencias Hospitalarias

Introducción:

La medicación potencialmente inapropiada (MPI) es altamente prevalente en pacientes mayores, y puede incrementar el riesgo de morbi-mortalidad y los costes sanitarios. La revisión sistemática de la medicación por el farmacéutico (RSM-F) es una estrategia útil para reducirla.

Diseño:

Ensayo clínico prospectivo, abierto, controlado, y aleatorizado por clústeres.

Métodos:

Ámbito y participantes: A nivel clúster se seleccionó a médicos de atención primaria. Se incluyeron pacientes mayores 65 años y con 5 o más fármacos crónicos.

Intervenciones: Detección de MPI mediante combinación de métodos explícitos e implícitos, y comunicación de estrategias para su manejo a los médicos del Grupo Intervención (GI).

Objetivos: Evaluar el efecto de la RSM-F sobre la proporción de pacientes con MPI y el número de MPI por paciente, la morbi-mortalidad, y los costes de medicamentos y episodios asistenciales. Describir los tipos, causas y medicamentos implicados.

Aleatorización: A nivel clúster, en proporción 1:1 a GI o Grupo Control (GC). Cegamiento: No fue posible, debido a la comunicación con los médicos del GI.

Resultados:

Participantes: 21 clústeres por grupo; 277 y 272 pacientes en GI y GC, respectivamente, analizados siguiendo el principio de intención de tratar.

Resultados principales: Se obtuvo una reducción significativamente mayor para el GI respecto a la proporción de pacientes con MPI (13,7%; IC95%: 9,3%-18,2%), MPI por paciente (0,43; IC95: 0,32-0,54), y coste de medicamentos (72,11 €/paciente; IC95%: 26,15-118,06). Los principales tipos y causas fueron inseguridad cuantitativa (338/925; 36,5%) y duración inadecuada (313/1019; 30,7%), respectivamente. Los principales medicamentos fueron del sistema nervioso (365/925; 39,5%). El principal factor asociado fue la hiperpolimedicación (OR: 1,91; IC95%: 1,08-1,36). Se observó una tendencia a la reducción del número y coste de episodios asistenciales hospitalarios; y una tendencia al incremento de episodios asistenciales ambulatorios y proporción de pacientes fallecidos.

Conclusiones:

La RSM-F reduce significativamente la proporción de pacientes con MPI, número de MPI por paciente y coste de los medicamentos implicados, sin diferencias significativas en morbilidad, mortalidad y coste de episodios asistenciales.

Registro:

Clinicaltrials.gov (NCT02224833).

Financiación:

Ninguna.

**Palabras clave:**

Farmacéutico, adecuación, anciano, polimedicado, primaria.

Introducción:

A medicación potencialmente inapropiada (MPI) é altamente prevalente en pacientes maiores, e pode incrementa-lo risco de morbi-mortalidade e os custos sanitarios. A revisión sistemática da medicación polo farmacéutico (RSM-F) é una estratexia útil para reducila.

Deseño:

Ensaio clínico prospectivo, aberto, controlado, e aleatorizado por clústeres.

Métodos:

Ámbito e participantes: A nivel clúster seleccionouse a médicos de atención primaria. Incluíronse pacientes maiores de 65 anos e con 5 ou máis fármacos crónicos.

Intervencións: Detección de MPI mediante combinación de métodos explícitos e implícitos, e comunicación das estratexias para o seu manexo os médicos do Grupo Intervención (GI).

Obxectivos: Evaluar o efecto da RSM-F sobre a proporción de pacientes con MPI e o número de MPI por paciente, a morbi-mortalidade, e os custos de medicamentos e episodios asistenciais. Describi-los tipos, causas e medicamentos implicados.

Aleatorización: A nivel clúster, en proporción 1:1 a GI ou Grupo Control (GC). Cegamento: Non foi posible, debido á comunicación cos médicos do GI.

Resultados:

Participantes: 21 clústeres por grupo; 277 e 272 pacientes no GI y GC, respectivamente, analizados seguindo o principio de intención de tratar.

Resultados principais: Obtívose unha redución significativamente maior para o GI respecto á proporción de pacientes con MPI (13,7%; IC95%: 9,3%-18,2%), MPI por paciente (0,43; IC95: 0,32-0,54), e custo de medicamentos (72,11 €/paciente; IC95%: 26,15-118,06). Os principais tipos e causas foron inseguridade cuantitativa (338/925; 36,5%) e duración inadecuada (313/1019; 30,7%), respectivamente. Os principais medicamentos foron do sistema nervioso (365/925; 39,5%). O principal factor asociado foi a hiperpolimedicación (OR: 1,91; IC95%: 1,08-1,36). Observouse unha tendencia á redución do número e custo de episodios asistenciais hospitalarios; e unha tendencia ó incremento de episodios asistenciais ambulatorios e proporción de pacientes falecidos.

Conclusiones:

A RSM-F reduce significativamente a proporción de pacientes con MPI, número de MPI por paciente e custo dos medicamentos implicados, sen diferencias significativas en morbilidade, mortalidade e custo de episodios asistenciais.

Rexistro:

Clinicaltrials.gov (NCT02224833).

Financiación:

Ningunha.

Palabras clave:

Farmacéutico, adecuación, ancián, polimedicado, primaria.

Introduction:

Potentially inappropriate medication (PIM) is highly prevalent in older patients, and can increase the risk of morbidity and mortality and healthcare costs. Pharmacist-Led Systematic Review of Medication (PL-SRM) is a useful strategy to reduce it.

Design:

Prospective, open-label, controlled and cluster-randomized clinical trial.

Methods:

Setting and participants: At cluster level, primary care physicians were selected. Patients aged 65 years or older and with 5 or more chronic medications were included.

Interventions: Detection of PIM through a combination of explicit and implicit tools, and communication of strategies for PIM management to physicians allocated to Intervention Group (IG).

Objectives: To assess the effect of PL-SRM on the proportion of patients with PIM and the number of PIM per patient; morbidity and mortality, and the costs of medications and healthcare resources. Describe the types, causes, and medications involved in PIM.

Randomization: At cluster level, in a 1:1 ratio to IG or Control Group (CG). Blinding: It was not possible, due to communication with physicians allocated to IG.

Results:

Participants: 21 clusters per group; 277 and 272 patients in IG and CG, respectively, analyzed following the intention-to-treat principle.

Main results: A significantly greater reduction was obtained for IG regarding proportion of patients with PIM (13.7%; 95% CI: 9.3% -18.2%), PIM per patient (0.43; 95% CI: 0.32 - 0.54), and cost of medications (72.11 €/patient; 95% CI: 26.15-118.06). The main types and causes of PIM were quantitative safety (338/925, 36.5%) and inappropriate duration (313/1019, 30.7%), respectively. The main drugs were those that act on nervous system (365/925; 39.5%). The main associated factor was hyperpolypharmacy (OR: 1.91; 95% CI: 1.08-1.36). There was a trend towards a reduction in the number and cost of hospital care episodes; and a trend to increase outpatient care episodes and proportion of died patients.

Conclusions:

PL-SRM significantly reduces proportion of patients with PIM, number of PIM per patient and cost of medications involved in them, without significant differences in morbidity, mortality and cost of healthcare episodes.

Registration:

Clinicaltrials.gov (NCT02224833).

Funding:

None.

Keywords:

Pharmacist, appropriateness, older, polypharmacy, primary care.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN

1.1.1. Esperanza de vida

La esperanza de vida ha experimentado un notable incremento durante las últimas décadas a nivel mundial, creciendo desde los 61,7 años en 1980 hasta los 71,8 años en 2015(GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016).

En España, según datos publicados por el Instituto Nacional Estadística (INE), la esperanza de vida se ha incrementado desde los 75,5 años en 1980 hasta los 83,6 años en 2019 considerando conjuntamente los resultados para hombres y mujeres. Los datos desagregados por sexo, muestran un incremento para los hombres desde los 72,4 años en 1980 hasta los 80,9 años en 2019; mientras que en las mujeres creció desde los 78,5 años en 1980 hasta los 86,2 años en 2019(Instituto Nacional de Estadística, 2020a); tal y como se muestra en la Figura 1.

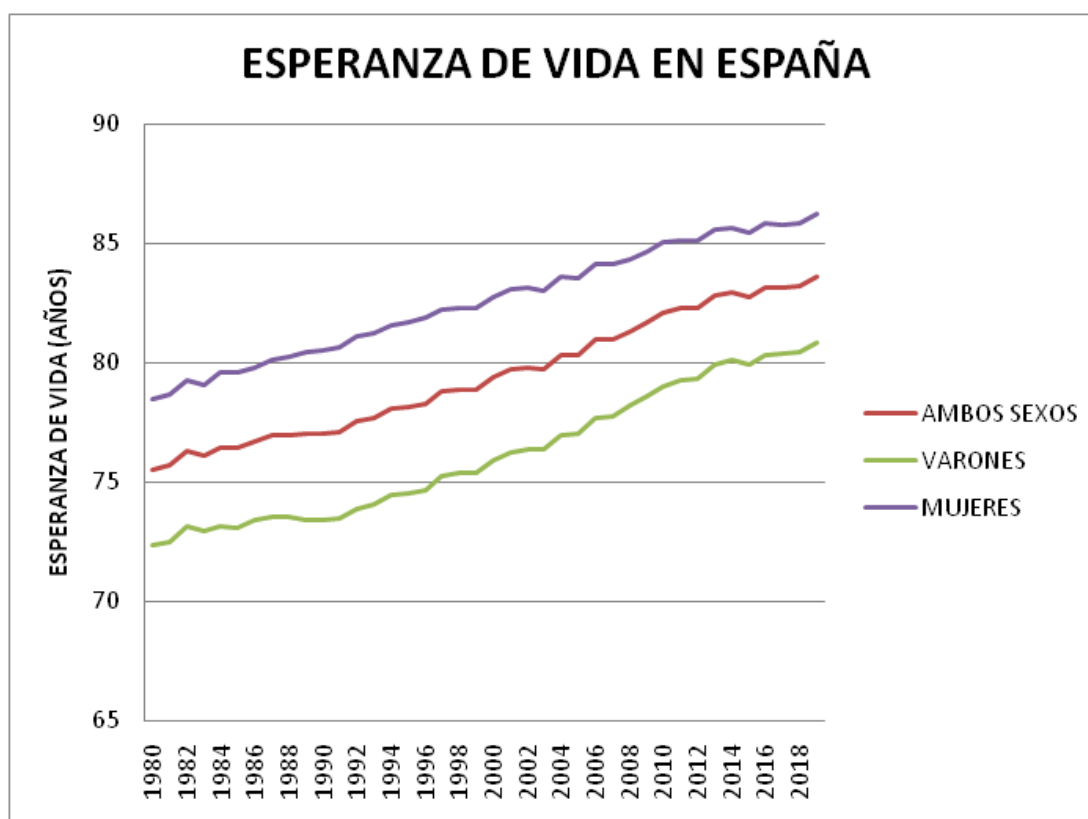


Figura 1. Esperanza de vida en España entre 1980-2019

1.1.2. Proyección de la esperanza de vida

Es probable que este incremento de la esperanza de vida experimentado en las últimas décadas siga evolucionando de la misma forma en el futuro. De este modo, según las proyecciones del INE, se espera que en el año 2069 los hombres y las mujeres puedan vivir

hasta los 85,9 y 90 años, respectivamente (Instituto Nacional de Estadística, 2020a); tal y como se muestra en la Figura 2.

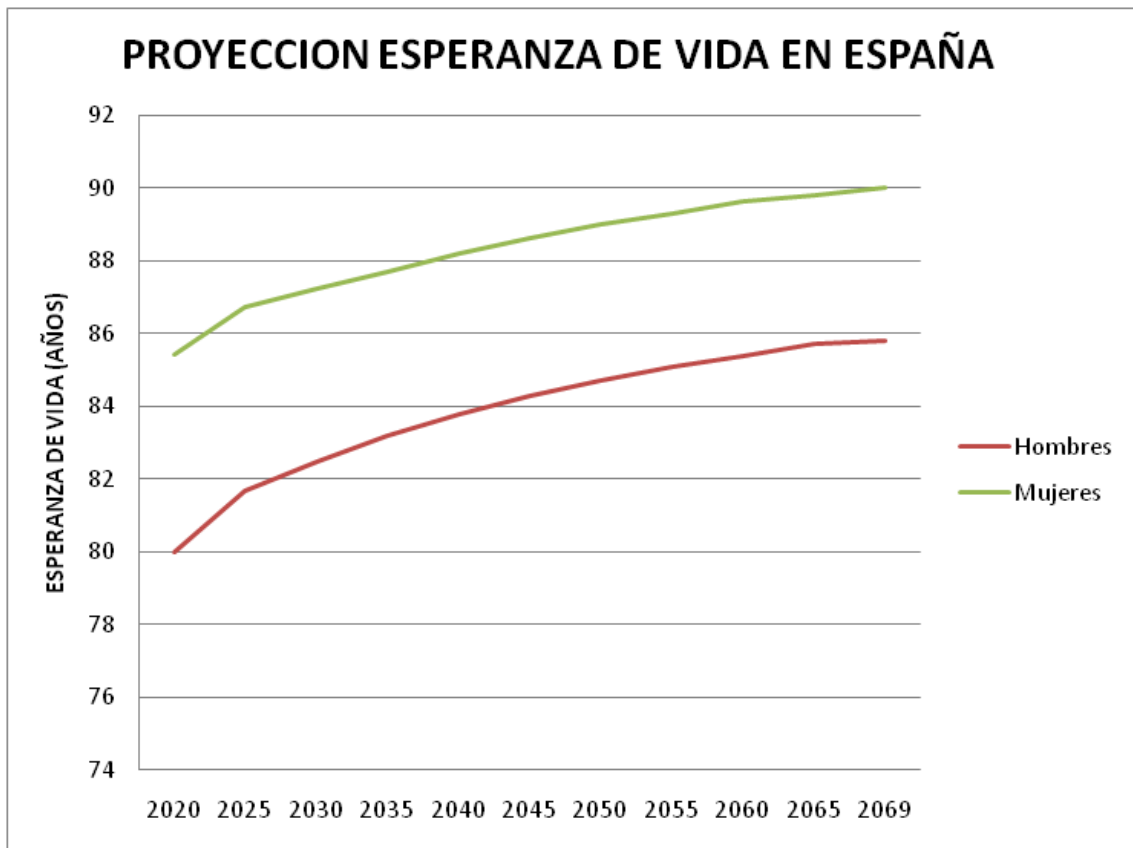


Figura 2. Proyección de la esperanza de vida en España entre 2020-2069

1.1.3. Proporción de personas mayores

Este envejecimiento de la población en España se hace patente observando los datos relativos a la proporción de personas mayores de una cierta edad en España; la cual se ha incrementado entre los años 1980 y 2019 desde el 11,% hasta el 19,4% para las personas mayores de 65 años; mientras que en el caso de los mayores de 85 años esta proporción se incrementó desde el 0,7% en 1980 hasta el 3,2% en 2019(Instituto Nacional de Estadística, 2020b), tal y como se puede observar gráficamente en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

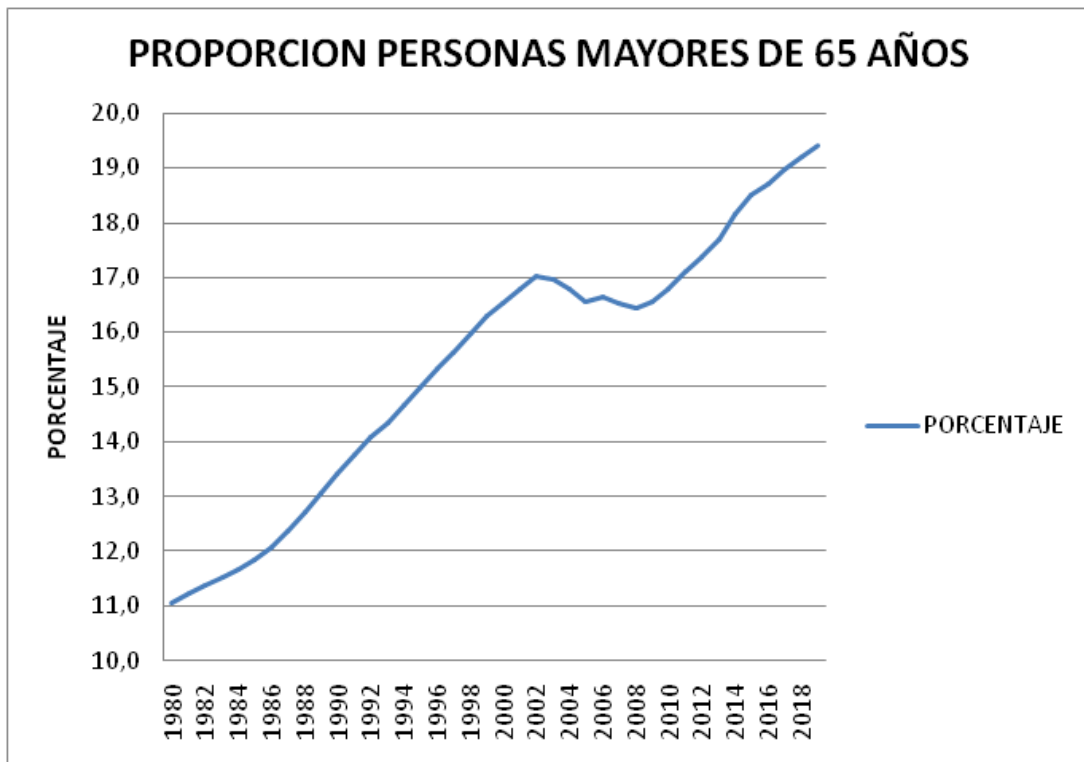


Figura 3. Proporción de personas mayores de 65 años en España 1980-2019

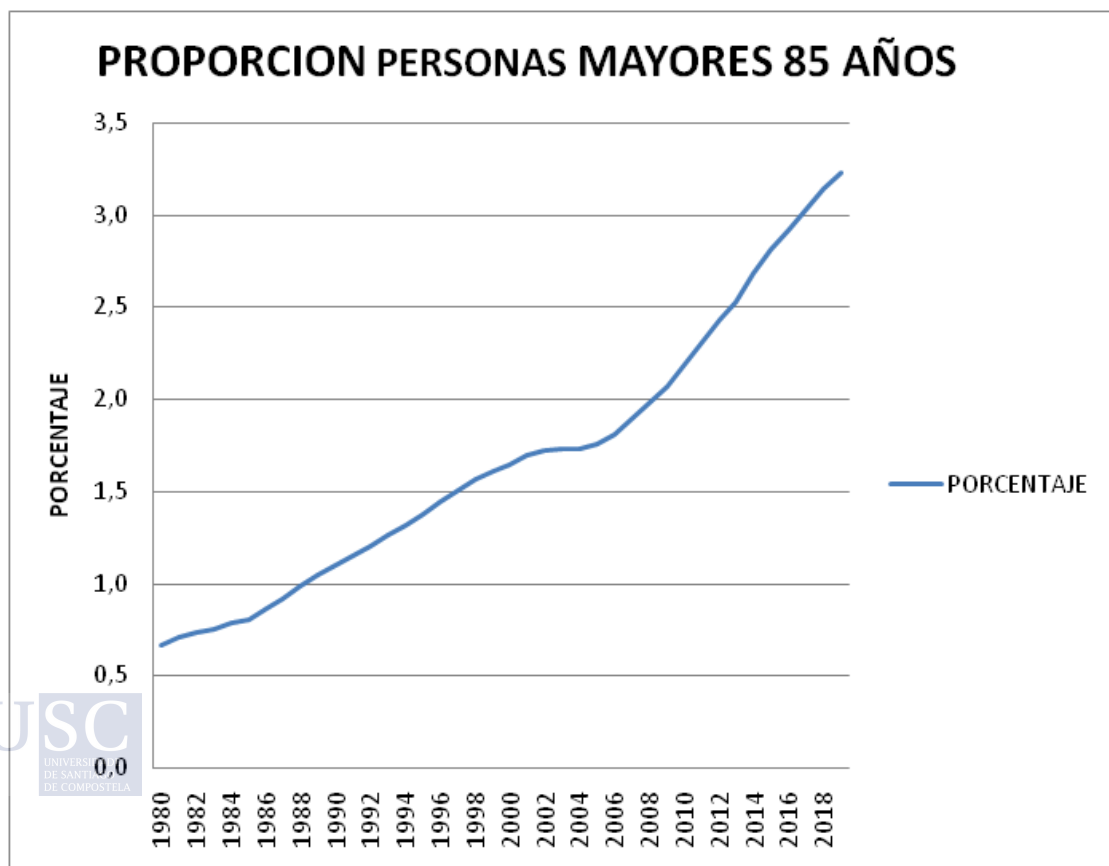


Figura 4. Proporción de personas mayores de 85 años en España 1980-2019

Análogamente a la esperanza de vida es esperable que la proporción de pacientes mayores de una cierta edad experimente la misma evolución durante las próximas décadas. De este modo, el INE estima que la proporción de personas mayores de 65 años se incrementa desde el 19,4% en 2019 hasta el 28,6% en 2070; mientras que en las personas mayores de 80 años indica un incremento desde el 6,1% en 2019 hasta el 12,4% en 2070 (Instituto Nacional de Estadística, 2020c).

1.2. MULTIMORBILIDAD

Una consecuencia directa del incremento de la esperanza de vida es el aumento de la probabilidad de padecer enfermedades crónicas, como ponen de manifiesto diversos estudios realizados en España, que constatan una proporción del 77,6% de personas mayores de 65 años con al menos una enfermedad crónica; siendo el promedio por pacientes de estas condiciones crónicas de 2,8 para las personas de edades comprendidas entre los 65 y 74 años, y de 3,23 para los mayores de 74 años (Ministerio de Sanidad - Servicios Sociales e Igualdad, 2012; Sistema Nacional de Salud, 2019).

Del mismo modo, se puede observar también una elevada proporción de personas mayores con multimorbilidad, definida como la coexistencia de 2 o más condiciones crónicas en la misma persona, la cual se estima entre 55-98% según diversos estudios, y presentando los valores más elevados en los pacientes de edades más avanzadas (Lopez-Rodriguez et al., 2020; Marengoni et al., 2011; Marventano et al., 2014; Piotrowicz et al., 2021; Salive, 2013).

1.3. POLIMEDICACIÓN

1.3.1. Prevalencia

Este incremento de la esperanza de vida con el consiguiente incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas conllevan a su vez un incremento en el consumo de medicamentos, como queda de manifiesto en diversos estudios, los cuales estiman un consumo medio de 8,7 medicamentos por paciente mayor de 65 años; siendo la proporción de pacientes polimedificados en este grupo de edad entre 26,3% y 39,9% (Garrido-Garrido et al., 2011; Khezrian et al., 2020; Molina López et al., 2012; Pazan & Wehling, 2021). Este incremento en la polimedicación se ha hecho más patente en los últimos años, tal y como refleja el estudio de Hernandez-Rodriguez et al., sobre la evolución de la polimedicación en España, en el cual se constató un incremento de la proporción, tanto de pacientes polimedificados (en tratamiento con 5 o más fármacos crónicos) desde el 9,8% en el año 2005 hasta el 28,2% en el año 2015; como de pacientes con polimedicación excesiva (en tratamiento con 10 o más fármacos crónicos) desde el 0,5% en el año 2005 hasta el 3,4% en el año 2015. En ambos casos (polimedicación y polimedicación excesiva), este incremento fue más acusado en la franja de edad igual o mayor a 80 años (Hernández-Rodríguez et al., 2020).

1.3.2. Definición

De modo general, se considera la polimedicación como el hecho de tomar múltiples medicamentos (Sirois et al., 2017). Sin embargo, una definición más precisa consideraría aspectos cualitativos o cuantitativos. Desde un punto de vista cualitativo, podríamos definir la polimedicación como el uso de más fármacos de los necesarios o el uso de algún fármaco

inapropiado. Sin embargo, son las definiciones cuantitativas de polimedicación, las más frecuentemente documentadas. Estas definiciones cuantitativas consideran la polimedicación como el uso de un determinado número de fármacos, independientemente de si están o no indicados o son o no apropiados. En este caso, el número de corte para el número de medicamentos puede variar en función del ámbito de estudio, aunque el más comúnmente referenciado en la bibliografía es el de 5 medicamentos, y el de 10 medicamentos para definir la hiperpolimedicación o polimedicación excesiva (Masnoon et al., 2017; Sirois et al., 2019).

1.4. ALTERACIONES FISIOLÓGICAS ASOCIADAS AL ENVEJECIMIENTO

Además del incremento del número de enfermedades crónicas y del consumo de medicamentos; las modificaciones de la composición corporal asociadas al envejecimiento traen como consecuencia una serie de alteraciones a nivel fisiológico, produciendo un deterioro progresivo de las capacidades cognitivas y funcionales en las personas de edades más avanzadas; pudiendo alterar los diferentes procesos implicados en la exposición a los fármacos (por ejemplo: absorción, distribución, metabolismo y excreción), con el consiguiente riesgo de toxicidad.

Las alteraciones fisiológicas más comunes en el paciente mayor que afectan a los principales procesos farmacocinéticos y sus principales repercusiones clínicas se muestran con mayor detalle en la Tabla 1 (Drenth-van Maanen et al., 2020; Shi & Klotz, 2011).

Tabla 1 - Principales cambios fisiológicos relacionados con la edad con implicaciones farmacocinéticas

Proceso Farmacocinético	Cambio fisiológico	Efecto
Absorción	Incremento del pH gástrico y retraso del vaciado gástrico	Disminución de la absorción
Distribución	Aumento de la grasa corporal total. Reducción del agua corporal total. Reducción de albúmina sérica	Aumento del volumen de distribución y vida media de fármacos lipofílicos. Aumento de la concentración plasmática de fármacos hidrofílicos. Aumento de la fracción libre de fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas.
Metabolismo	Reducción del flujo sanguíneo hepático. Reducción masa hepática.	Reducción del metabolismo de primer paso, con aumento de biodisponibilidad. Alteración de las reacciones de metabolismo de Fase I.
Excreción	Reducción del flujo sanguíneo renal. Reducción del Filtrado Glomerular.	Alteración de la eliminación renal de fármacos.



1.5. EVENTOS ADVERSOS

La medicación desempeña un papel importante en los eventos adversos relacionados con la asistencia, como se ha reportado en diferentes estudios sobre seguridad del paciente realizados en el ámbito de la atención primaria (AP). Algunos ejemplos son el estudio

APEAS, el cual estimó que la causa del 48% de los eventos registrados fue la medicación, siendo además evitables el 70,2% de dichos eventos; o el estudio de Carrillo et al., que demostró que en el 90% de los eventos adversos evitables en AP la causa fue la medicación(Carrillo et al., 2020; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008)

1.5.1. Reacciones adversas a medicamentos en el paciente mayor

Como hemos mencionado anteriormente, debido al elevado consumo de medicamentos y a la reducida capacidad para eliminarlos, la probabilidad de aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) es más elevada en las personas mayores, siendo además de mayor gravedad en este grupo de población; como muestra un estudio que observó que el 34,5% de las visitas a urgencias por eventos adversos a medicamentos ocurrieron en pacientes mayores de 65 años, de las cuales el 43,6% desembocó en ingreso hospitalario(Shehab et al., 2016); o como muestran otros estudios, que estimaron una proporción de ingresos hospitalarios debidos a RAM entre el 7,1-30%, estando presente la polimedicación en un elevado porcentaje de los mismos(Alhawassi et al., 2014; Esteban-Jiménez et al., 2017; Gómez-Pavón et al., 2010).

La importancia de las consecuencias negativas está ampliamente descrita en la bibliografía, donde diversos estudios muestran la asociación de la polimedicación como factor de riesgo de RAM y la utilización de recursos sanitarios derivados de las mismas, como ingresos hospitalarios y visitas a urgencias(Beer et al., 2011; Davies et al., 2020; Esteban Jiménez et al., 2018; Maher et al., 2014; Salvi et al., 2017; Zazzara et al., 2021). Este hecho pone de manifiesto la importante proporción del gasto sanitario destinado a la atención a los pacientes mayores, donde diversos estudios estiman que, para los pacientes mayores de 65 años, que representan el 17 % del total de la población(Blasco-Patiño et al., 2005) se destina entre el 75-80% del gasto sanitario en general(Garrido-Garrido et al., 2011; Sabater, M., Feletto, E., Martínez-Martínez, F., Gil, M., Gastelurrutia, M., & Benrimoj, 2012); y el 70% del gasto en medicamentos(Blasco-Patiño et al., 2005).

1.6. MEDICACIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA

Una de las principales causas de RAM en los pacientes mayores es la utilización de medicación potencialmente inapropiada (MPI)(Delgado et al., 2009), como evidencia el estudio de Dalleur et al., en el que la prescripción inapropiada de medicamentos fue la causa principal o contribuyente al ingreso en el 27% de los pacientes(Dalleur et al., 2012). También el metaanálisis de Liew, observó una relación significativa entre la prescripción de MPI y las visitas al servicio de urgencias (Riesgo Relativo (RR): 1.63; IC95%: 1.32-2.00) y las hospitalizaciones (RR: 1.25; IC95%: 1.09-1.44)(Liew et al., 2019), lo que corrobora lo anterior.

De forma análoga a lo que sucede con la polimedicación, la prescripción de MPI también presenta consecuencias negativas a nivel económico, como muestra el estudio HEPIME, en el que se pudo observar que el promedio por paciente de los costes sanitarios anuales en los individuos expuestos a MPI fue 2.321€ mayor que en los individuos no expuestos, a expensas principalmente de los costes de hospitalización(Heider et al., 2017).

1.6.1. Definición

Antes de definir en qué consisten las MPI, es interesante recordar el concepto de Uso Racional del Medicamento, estrechamente asociado con la prescripción adecuada. Éste fue definido en la Conferencia de Expertos sobre Uso Racional del Medicamento de la Organización Mundial de la Salud (OMS), celebrada en Nairobi en 1985, como aquella situación en la que *“los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”*(World Health Organization. Dept. of Essential Drugs and Medicines Policy, 2002).

Por consiguiente, de forma inversa, podríamos considerar que una medicación es potencialmente inapropiada cuando el riesgo de padecer efectos adversos puede ser superior al beneficio clínico esperado en un paciente determinado, especialmente cuando se dispone de alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. Por ejemplo, se considera que una medicación puede ser potencialmente inapropiada en las siguientes situaciones: no existe una indicación clara basada en la evidencia, en dosis superiores a las recomendadas, duración superior a la necesaria, en combinación con otros fármacos de la misma clase, en situaciones que puedan dar lugar a interacciones fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad y en pacientes especialmente susceptibles a determinados efectos adversos (por ejemplo: benzodiazepinas en pacientes con antecedentes de caídas).

También se considera MPI la no prescripción de fármacos potencialmente beneficiosos en determinadas condiciones, o cuando existen alternativas, que siendo igualmente o más efectivas y/o seguras para el tratamiento de la misma condición, se emplean en su lugar otros medicamentos con un balance coste-efectividad menos favorable(Delgado et al., 2009; Hill-Taylor et al., 2013).

1.6.2. Herramientas de detección

En base a lo explicado anteriormente, es importante detectar las MPI en el paciente mayor. Para ello se dispone de diversas herramientas, las cuales se clasifican principalmente en métodos implícitos y explícitos.

Los métodos implícitos se basan en juicios clínicos, y evalúan la adecuación de cada medicamento teniendo en cuenta las circunstancias particulares del paciente y del tratamiento, pero presentan la desventaja de consumir mucho tiempo, y que requieren personal entrenado para su aplicación.

Por otro lado, los métodos explícitos consisten en listas de escenarios clínicos predefinidos de MPI basados en la evidencia y en el consenso de expertos. Son más sencillos de utilizar, son reproducibles, pero presentan la desventaja de que no tienen en cuenta las particularidades del paciente, y que requieren actualizaciones constantes(Delgado Silveira et al., 2015; Villafaina & Gavilán, 2011).

1.6.2.1. Métodos implícitos

1.6.2.1.1. Medication Appropriateness Index (MAI)

Desarrollado en 1992 por Hanlon et al., consiste en un cuestionario de 10 preguntas por cada medicamento que evalúan diferentes aspectos de la adecuación (indicación, efectividad, posología, instrucciones correctas, instrucciones prácticas, interacciones fármaco-fármaco, interacciones fármaco-enfermedad, duplicidad, duración y coste); puntuadas en base a una escala Likert de 3 puntos, según la cual las puntuaciones más elevadas se corresponderían con una menor adecuación terapéutica (Hanlon et al., 1992). Desde 2012, se dispone de una versión del cuestionario MAI traducida al castellano y adaptada al contexto de AP (Gavilán, Villafaina, Aránguez, et al., 2012).

1.6.2.1.2. Algoritmo "Good Palliative – Geriatric Practice algorithm (GP-GP)"

El GP-GP es un algoritmo destinado a optimizar la terapia farmacológica en pacientes frágiles. Evalúa diferentes aspectos del tratamiento farmacológico (indicación, presencia de efectos adversos, efectividad y dosis), y proporciona recomendaciones para interrumpir, sustituir, ajustar dosis, o continuar el tratamiento. Este algoritmo fue validado en un estudio en el que participaron 119 pacientes discapacitados residentes en 6 centros socio-sanitarios en Israel, y mostró una reducción de 2,8 fármacos por paciente, y también se observó una reducción de mortalidad de aproximadamente 24% y de los costes en el Grupo Intervención (GI) (Garfinkel et al., 2007).

1.6.2.1.3. Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico

En España, el método implícito más utilizado probablemente sea el método Dáder. Esta herramienta fue diseñada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, y se basa en la detección y resolución de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) mediante la evaluación del estado de situación del paciente, estudio y evaluación de las sospechas de RNM, intervención del farmacéutico y evaluación de los resultados obtenidos (GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, 2005).

Desarrollado inicialmente para su aplicación en el ámbito de la farmacia comunitaria (Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2006), se realizaron adaptaciones posteriores para su aplicación en el ámbito de AP y de atención hospitalaria (Fajardo et al., 2005; Silva et al., 2003).

1.6.2.1.4. Otros métodos implícitos

Además de los métodos implícitos anteriormente mencionados, en la bibliografía se han encontrado también otras herramientas, aunque con menor utilización que las anteriores. De estos otros métodos podemos destacar, a nivel internacional, el cuestionario Hamdy (Hamdy et al., 1995); o a nivel nacional, el algoritmo de revisión de la medicación del paciente polimedcado de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (Amado Guirado et al., 2012).

1.6.2.2. Métodos explícitos

1.6.2.2.1. *Criterios de Beers*

Los criterios explícitos de uso más extendido son los criterios de Beers (Galán Retamal et al., 2014). Desarrollados inicialmente en los Estados Unidos para su aplicación en el ámbito del paciente institucionalizado, en los últimos años se han realizado diversas actualizaciones (American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, 2012; Beers, 1997; Beers et al., 1991; By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, 2015; Fick et al., 2003). La última actualización, realizada en el año 2019, consiste en un listado de 30 criterios individuales de medicamentos o clases de medicamentos a evitar en los pacientes mayores, y 16 criterios relacionados con más de 40 medicamentos o clases de medicamentos para usar con precaución o evitar en ciertas enfermedades o condiciones (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

1.6.2.2.2. *Criterios STOPP/START*

A pesar de su amplia utilización a nivel internacional, los criterios de Beers presentan ciertas características, como la mención a fármacos no disponibles o fármacos no contraindicados, que pueden limitar su uso fuera de los Estados Unidos (por ejemplo, en Europa) (O'Mahony & Gallagher, 2008). Además, la falta de referencia a la infrutilización de medicamentos hace necesario el desarrollo de una nueva lista de criterios explícitos de detección de MPI (H. Hamilton et al., 2011; H. J. Hamilton et al., 2009).

Por este motivo, un grupo de geriatras irlandeses publicaron en 2008 los criterios STOPP/START. Se trata de dos listas consensuadas por la técnica Delphi: Lista STOPP: “*Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*”, que se trata de escenarios clínicos de MPI que se deberían evitar en las personas mayores, y la lista START: “*Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatment*”, que alerta sobre la falta de medicamentos potencialmente apropiados en personas mayores. En ambas listas, cada uno de los criterios de MPI se acompaña de una breve explicación de por qué son inapropiados en las personas mayores, y todos los criterios están ordenados por sistemas fisiológicos.

En la primera edición, se publicaron 87 criterios, de los cuales 65 pertenecían a la lista STOPP, y 22 a la lista START (Gallagher et al., 2008). Los criterios STOPP/START fueron actualizados en 2014. En esta segunda versión se incrementó un 31% el número de situaciones de MPI, hasta los 114, de los cuales 80 fueron los nuevos criterios STOPP y los nuevos criterios START pasaron de 22 a 34. Las principales modificaciones introducidas en la versión actualizada respecto a la original consisten en la incorporación de nuevas categorías a la lista STOPP: indicación de la medicación, fármacos anticoagulantes/antiagregantes plaquetarios, fármacos afectados o que pueden afectar a la función renal, y fármacos que pueden incrementar la carga anticolinérgica. En la lista START las nuevas secciones incorporadas fueron fármacos que actúan sobre el sistema urogenital, analgésicos y vacunas (O'Mahony et al., 2015).

Tanto la versión original como de la actualizada están traducidas al castellano y adaptadas a la realidad de la práctica clínica en España (Delgado et al., 2009; Delgado Silveira et al., 2015). La versión española actualizada incorpora una nueva MPI respecto a la versión irlandesa, que es la utilización de beta-bloqueantes no cardioselectivos (orales o tópicos para

el tratamiento del galucoma) en pacientes con antecedentes de asma(Delgado Silveira et al., 2015; O'Mahony et al., 2015).

1.6.2.2.3. Otros métodos explícitos

Además de los criterios anteriormente citados, se han elaborado otros listados de criterios explícitos, menos ampliamente utilizados que los criterios Beers o los STOPP/START, por estar circunscritos a un ámbito geográfico o a un grupo poblacional concreto, lo que pudo haber limitado su aplicación a nivel global.

Entre estos criterios podríamos destacar los criterios PRISCUS, desarrollados en Alemania en el año 2010, y que consiste en un listado de 83 medicaciones consideradas potencialmente inapropiadas en pacientes ancianos. La principal diferencia de los criterios PRISCUS con respecto a los anteriores es la incorporación de recomendaciones para la práctica clínica, como por ejemplo: alternativas terapéuticas, ajustes de dosis, o monitorización(Holt et al., 2010).

Siguiendo el mismo procedimiento que los criterios PRISCUS, se publicó en 2017 la EU7PIM-list, que consistió en un listado de 282 principios activos o clases farmacológicas consideradas potencialmente inapropiadas en los pacientes mayores, en un proyecto multinacional con participación de 7 países europeos, con el objeto de permitir la identificación y comparación de MPI entre diferentes países europeos(Renom-Guiteras et al., 2015).

Otros ejemplos de criterios explícitos, desarrollados en determinadas zonas geográficas y que no han tenido prácticamente aplicación fuera del país de origen fueron los criterios IPET (*"Improved Prescribing in the Elderly Tool"*), CRIME (*"CRITERia to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients"*), NORGEP (*"Norwegian General Practice"*) o ES-PIA (*"Spanish list of potentially inappropriate drugs in the elderly"*), desarrollados en Canadá, Italia, Noruega y España, respectivamente (Fusco et al., 2009; Gonzalez-Colaço Harmand et al., 2019; Naugler et al., 2000; Rognstad et al., 2009).

Recientemente, se han publicado diversos criterios explícitos, que pretenden servir de ayuda para la deprescripción de fármacos en pacientes concretos. Algunos ejemplos son los criterios STOPP-Frail (*"Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy"*), del que recientemente se ha publicado la actualización, que han sido traducidos al castellano como STOPP-Pal ; y que son de aplicación en pacientes de edad avanzada y enfermedades crónicas en fase terminal, los cuales presentan una esperanza de vida limitada(Curtin et al., 2021; Delgado-Silveira et al., 2019; Lavan et al., 2017). Otros ejemplos son los criterios LESS-CHRON (*"List of Evidence-baSed depreScribing for CHRONic patients"*), cuyo objetivo es la identificación de escenarios para la deprescripción de fármacos en pacientes con multimorbilidad(Rodríguez-Pérez et al., 2017); o los STOPP-Fall (*"Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk"*), como herramienta de ayuda para la deprescripción de fármacos que incrementan el riesgo de caídas(Seppala et al., 2021).

Aunque no se trata específicamente de un listado de criterios explícitos de MPI ya que fue desarrollado como un conjunto de indicadores de atención sanitaria en general para personas mayores vulnerables, el proyecto *"Assessing Care of Vulnerable Elders"* (ACOVE) también incluye una relación de medicamentos a evitar o usar con precaución en estos

pacientes(Neil S. Wenger MD, MPH, Carol P. Roth RN, MPH, Paul Shekelle MD, PhD, 2007).

Otra herramienta que también puede ayudar para la detección de MPI consiste en la relación de escenarios predefinidos de balance beneficio-riesgo desfavorable consensuados en reuniones de expertos, aunque no se considere claramente un método explícito como tal; aquí encontramos las recomendaciones de las sociedades científicas participantes en el proyecto “*Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España*”, promovido por el Ministerio de Sanidad con el objetivo de reducir las intervenciones sanitarias innecesarias, es decir, aquellas intervenciones que: no han demostrado eficacia, de escasa o dudosa efectividad, no son coste-efectivas o no son prioritarias(Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, 2014).

No hemos encontrado evidencia sobre que ninguna herramienta por sí sola se haya mostrado ideal para evaluar la adecuación de la prescripción en pacientes mayores polimedcados. Por ello, algunos autores proponen desarrollar estrategias basadas en la combinación de métodos explícitos e implícitos(Alfaro Lara et al., 2012). Empleando esta estrategia, Bahat et al. consiguieron incrementar en un 59,2% la detección de MPI al añadir la metodología implícita a los criterios STOPP/START(Bahat et al., 2020).

1.6.2.2.4. Indicadores de calidad de la prescripción

Como hemos comentado anteriormente, es prioritaria la identificación y actuación sobre las intervenciones sanitarias que no son coste-efectivas. En este sentido, y centrándonos en las intervenciones relacionadas con la medicación, se dispone de herramientas que nos ayudan a identificar medicamentos que presentan alternativas más coste-efectivas.

Un claro ejemplo de estas herramientas lo constituyen los Indicadores de Calidad de la Prescripción (ICP), que son herramientas de gestión desarrolladas por las instituciones sanitarias, que permiten identificar la utilización excesiva de nuevos medicamentos de escasa-nula aportación terapéutica; o la infrautilización de determinados medicamentos considerados de primera elección para el tratamiento de las patologías más prevalentes en el ámbito ambulatorio(Comité de Indicadores de Calidad de la Prescripción del Servicio de Salud, 2010; Vicens Caldentey et al., 2010).

A nivel del Servicio de Salud de las Islas Baleares se dispone, para el primer caso, del indicador de “Nuevos medicamentos sin aportación terapéutica relevante”, que penaliza la prescripción de medicamentos comercializados y considerados de escasa-nula aportación terapéutica frente a alternativas comercializadas para la misma indicación, con mayor experiencia de uso y en la mayoría de los casos, de menor precio. Este indicador contempla un listado dinámico, en el cual pueden entrar nuevos medicamentos que se incorporen al arsenal terapéutico, y salir otros según se vaya adquiriendo mayor experiencia de uso y mayor conocimiento de su perfil de seguridad en la práctica clínica. En el segundo caso, se dispone de los “Indicadores de Selección”, cuyo objetivo es incentivar la prescripción de medicamentos considerados de primera elección en el tratamiento de las patologías más prevalentes en el ámbito ambulatorio en base a criterios de efectividad, seguridad, comodidad, y coste. En el Anexo 1 se presentan los ICP desarrollados por el Servicio de Salud de las Islas Baleares utilizados en nuestro estudio(Comité de Indicadores de Calidad de la Prescripción del Servicio de Salud, 2010).

1.7. RESULTADOS PREVIOS DE PREVALENCIA DE MPI

En la literatura son numerosos los estudios que destacan la elevada prevalencia de MPI en el paciente mayor y/o polimedcado, aunque con amplia variabilidad dependiendo del ámbito asistencial donde se realizó el estudio y de la herramienta empleada para la detección de MPI. De este modo, en el ámbito hospitalario se han encontrado diversos estudios que muestran una prevalencia de alrededor de 840 MPI en aproximadamente 240 pacientes pluripatológicos incluidos en un proyecto de atención integrada que ingresaron en el área médica de un hospital de tercer nivel (Galván-Banqueri et al., 2013; Galván Banqueri et al., 2014); mientras que otros estudios llevados a cabo en pacientes institucionalizados muestran proporciones de pacientes con MPI detectadas mediante los criterios STOPP/START que oscilan entre el 81,3%-83,9% (Bermejo-Boixareu et al., 2016; Inzitari M, Merino Méndez R, Santa Eugenia S, Pascual Arce B, Montero Leno A & B, López S, 2017).

Esta elevada prevalencia no es ajena al ámbito de AP. Por ejemplo, un estudio realizado en Portugal que evaluó la prevalencia de MPI detectadas mediante los criterios de Beers, observó una proporción de pacientes con MPI del 37% (Eiras et al., 2016); o diversos estudios realizados en España que muestran proporciones de pacientes con MPI detectadas mediante los criterios STOPP/START que oscilan entre el 32,8-76,4% (Candela et al., 2012; Cruz-Esteve et al., 2017; Paci et al., 2015; Parodi López et al., 2014). También en España, el estudio REMEI, detectó 718 MPI en 252 pacientes mediante una combinación de métodos explícitos (criterios STOPP/START) e implícitos (algoritmo GP-GP) (Campins et al., 2017).

1.8. RESULTADOS PREVIOS DE INTERVENCIONES DE OPTIMIZACION DE LA PRESCRIPCION

1.8.1. Variables de adecuación

Debido a la elevada prevalencia de MPI y a las posibles consecuencias que puedan conllevar en la salud del paciente, es importante reducir la utilización de estos medicamentos en el paciente mayor. En este aspecto, se han publicado diversos estudios que evalúan la efectividad de intervenciones de optimización de la prescripción en el paciente mayor.

Un ejemplo es el estudio OPTI-SCRIPT, el cual mostró una reducción de la proporción de pacientes con MPI un 25% mayor en el GI que en el GC, y el número medio de MPI por paciente se redujo más en el GI que en el GC en 0,4 unidades, siendo las diferencias entre GI y GC estadísticamente significativas para ambas variables (Clyne et al., 2015). Otro ejemplo es el estudio REMEI, en el cual las recomendaciones emitidas por un farmacéutico sobre las MPI detectadas fueron aceptadas en un 80,9% (Campins et al., 2017).

Estos resultados positivos sobre la mejora en la adecuación de la prescripción son corroborados en parte por diversas revisiones sistemáticas internacionales, las cuales muestran una reducción de la puntuación del cuestionario MAI entre 4,76-6,78 puntos, o reducciones, aunque no significativas en todos los casos, de la proporción de pacientes con MPI entre 18-21%, así como reducción del número medio de MPI en 0,22 MPI por paciente (Bloomfield et al., 2020; Patterson et al., 2014; Rankin et al., 2018).

1.8.2. Resultados en salud

Los resultados positivos en la adecuación de la prescripción no se correlacionan de una forma clara con mejores resultados en salud, los cuales varían ampliamente en función de la intervención desarrollada y de las variables evaluadas.

Por ejemplo, el estudio de Sloeserwij, mostró una reducción significativa del riesgo de padecer hospitalizaciones relacionadas con los medicamentos (RR: 0,68; IC95%: 0,57-0,82)(Sloeserwij et al., 2019), mientras que otros estudios que evalúan morbilidad total muestran diferencias no significativas entre GI y Grupo Control (GC) entre -1,7% y 0,8% respecto a la proporción de pacientes que acuden al hospital(Campins et al., 2017; Schmidt-Mende et al., 2017).

Esta discrepancia en los resultados sobre las hospitalizaciones se puede observar también en diversas revisiones sistemáticas internacionales. De este modo, el metaanálisis de Mizokami demostró reducción significativa de las hospitalizaciones (RR: 0,86; IC95: 0,79-0,95) en aquellos estudios de intervenciones basadas en una evaluación clínica exhaustiva para el manejo de la enfermedad(Mizokami et al., 2019), mientras que el metaanálisis de Thomas, que evaluó la efectividad de revisión de la medicación en el paciente mayor, y que mostró reducción no significativa del riesgo de hospitalización no programada a los 12 meses (RR: 0,95; IC95: 0,81-1,11), cuando la intervención fue desarrollada por farmacéuticos comunitarios(Thomas et al., 2014).

Estas diferencias no significativas en los resultados en salud se observaron también en la evaluación de los datos de mortalidad. De este modo, en el estudio REMEI se apreció un incremento no significativo del 0,4% en la proporción de pacientes fallecidos(Campins et al., 2017); en línea con el metaanálisis de Page, que mostró una reducción no significativa de la mortalidad como consecuencia de intervenciones de deprescripción, expresada como razón de probabilidades u "*Odds Ratio*" de 0,82 (IC95%: 0,61-1,11)(Page et al., 2016).

1.8.3. Resultados económicos

Como hemos visto anteriormente, la prescripción de MPI también puede tener consecuencias negativas a nivel económico(Heider et al., 2017), por lo que es de esperar que las intervenciones de optimización de la prescripción tengan cierto impacto sobre la reducción de costes sanitarios.

En este sentido, se ha evaluado el impacto económico de intervenciones de adecuación de la prescripción, las cuales mostraron reducción del coste de medicamentos entre 13-29\$ por paciente y mes en el ámbito socio-sanitario(Frankenthal et al., 2014; Kojima et al., 2012); o una reducción anual en el coste de los medicamentos mayor para el GI que para el GC en 64,3€, realizada en AP(Campins et al., 2019).

En la optimización de la prescripción en el paciente mayor, es fundamental el papel del farmacéutico mediante el seguimiento farmacoterapéutico, definido en el Tercer Consenso de Granada como la "*práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos, mediante la detección de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) para la prevención y resolución de Resultados Negativos asociados a los Medicamentos (RNM)*"(Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS131). Universidad de Granada. et al., 2007).

En este sentido, diversos autores consideran necesario realizar ensayos clínicos adecuados en todos los ámbitos para evaluar la efectividad y el beneficio económico de la implicación del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia del paciente mayor(Spinewine et al., 2012). El ámbito asistencial idóneo para la realización de estos estudios es AP, por sus características de accesibilidad, longitudinalidad, y trabajo en equipo(Gavilán, Villafaina, & Jiménez, 2012); y porque es en AP donde se prescribe la

mayoría de medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud(Sanfélix-Gimeno et al., 2012).

Hasta el momento, no hemos encontrado en la literatura ensayos clínicos controlados aleatorizados por clústeres, para prevenir la contaminación entre pacientes del GI y del GC atendidos por el mismo médico, que evalúen globalmente la efectividad de una revisión sistemática de la medicación por el farmacéutico (RSM-F) en pacientes mayores polimedicados en AP mediante la combinación de métodos explícitos e implícitos, incluyendo criterios de eficiencia de la prescripción; sobre variables de adecuación de la prescripción, morbi-mortalidad, y costes.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La revisión sistemática de la medicación realizada por el farmacéutico (RSM-F) reduce la prescripción de medicación potencialmente inapropiada en pacientes mayores polimedcados en atención primaria.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivos principales:

2.2.1.1. Demostrar que la RSM-F reduce la proporción de pacientes mayores polimedcados con MPI.

2.2.1.2. Demostrar que la RSM-F reduce el número medio de MPI por paciente.

2.2.2. Objetivos secundarios:

2.2.2.1. Caracterizar las MPI: describir los principales tipos, causas, y medicamentos implicados en las MPI detectadas.

2.2.2.2. Analizar la asociación de las características basales de los pacientes con la existencia de MPI.

2.2.2.3. Evaluar el efecto de la RSM-F sobre:

2.2.2.3.1. Los episodios asistenciales frecuentados, la proporción de pacientes fallecidos y días de supervivencia.

2.2.2.3.2. El coste de los medicamentos implicados en las MPI, y el coste de los episodios asistenciales frecuentados.

3. MÉTODOS

3.1. DISEÑO

En base a las recomendaciones de la declaración CONSORT (Anexo 2), se llevó a cabo un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado por clústeres en proporción 1:1. La aleatorización por clústeres se planteó para prevenir la contaminación entre pacientes del Grupo Intervención (GI) y Grupo Control (GC) atendidos por el mismo médico, y se definió el clúster como el conjunto de pacientes atendidos por el mismo médico.

3.2. PARTICIPANTES

3.2.1. Criterios de selección

En los siguientes epígrafes se muestran los criterios de selección de los participantes en el estudio, tanto a nivel clúster como a nivel paciente.

3.2.1.1. Nivel clúster:

Se incluyeron a todos los cupos (conjuntos de pacientes atendidos por el mismo médico) de los centros de salud de AP del Sector Sanitario Tramuntana, cuyo médico responsable prestó su conformidad para participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 3).

3.2.1.2. Nivel individual (paciente):

Los criterios de inclusión y exclusión de los individuos participantes se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad igual o mayor a 65 años	Seguimiento habitual en la sanidad privada ¹
Prescripción de 5 o más medicamentos crónicos	Desplazados temporales ²
	Pacientes institucionalizados ³
	Pacientes incluidos en el Programa de Atención Domiciliaria (PAD) ⁴

¹Pacientes con alerta "Control Privada" en la historia clínica. ²Pacientes que reciben atención sanitaria habitual en otra comunidad autónoma. ³Pacientes que residen en centros socio-sanitarios, y cuya atención sanitaria habitual es prestada por el personal del centro. ⁴Pacientes que reciben atención sanitaria en su propio domicilio.

En los tres primeros supuestos, se excluyó a los pacientes porque no se podía asegurar la disponibilidad de la información necesaria en la Historia Clínica Electrónica (HCE), mientras que en el último supuesto el motivo fue porque se trataba de pacientes con elevado grado de fragilidad y patologías crónicas en estadios avanzados, en los cuales el objetivo prioritario del tratamiento es un enfoque paliativo, en el que priman las medidas de confort (Adrover-Barceló et al., 2017). Después del registro inicial del estudio en la base de datos clinicaltrials.gov, pero antes del reclutamiento de pacientes, se realizaron diversos cambios en los criterios de selección. Se eliminó como criterio de exclusión los pacientes que

no disponían de tratamiento prescrito en la receta electrónica, porque estos pacientes ya no se incluyeron en el estudio; y se añadieron dos nuevos criterios de exclusión: pacientes institucionalizados, y pacientes incluidos en el PAD, por los motivos explicados en el párrafo anterior. Estos cambios se pueden consultar en el siguiente enlace: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02224833>.

3.2.2. **Ámbito:**

El estudio se llevó a cabo en los 6 centros de salud de atención primaria del Sector Sanitario Tramuntana, dependientes del Hospital Comarcal de Inca (Islas Baleares), cuya población de referencia es de un total de 117.546 personas. La población de referencia de cada uno de los centros en los que desarrolló el estudio, así como el número de médicos que desarrollan su labor en los mismos, y la distribución de población atendida por tramos de edad, se muestran con mayor detalle en la Tabla 3.

Tabla 3. Población, cupos y mayores de 65 años de los centros de salud de atención primaria del Sector Sanitario Tramuntana

Centro de salud	Población	Población ≥ 65 años	Número de médicos (cupos)
Alcudia	17.457	1.721	8
Inca	40.574	6.001	18
Muro	17.958	2.859	10
Pollença	15.432	2.627	8
Sa Pobla	16.637	3.164	8
Sineu	9.488	2.083	5
Total	117.546	18.455	57

3.3. INTERVENCIÓN

La intervención consistió en la identificación de MPI y comunicación de las estrategias terapéuticas individualizadas más adecuadas para manejar dichas MPI. La intervención se realizó a nivel clúster, es decir, las estrategias de manejo de las MPI detectadas fueron comunicadas al médico prescriptor.

3.3.1. **Recogida de datos basales**

Tanto para GI como para GC, previamente a la identificación de las MPI, se recopilaban de la HCE los siguientes datos basales:

- Demográficos: edad y sexo.
- Clínicos: condiciones crónicas.
- Farmacoterapéuticos: medicamentos crónicos.



3.3.2. Identificación de MPI

Tanto en el GI como en el GC, se procedió a la identificación de las MPI, tanto desde el punto de vista del balance beneficio-riesgo como del balance coste-efectividad; mediante el empleo de las siguientes herramientas:

3.3.2.1. Para identificar MPI desde el punto de vista del balance beneficio-riesgo se empleó una combinación de métodos explícitos e implícitos con ayuda del programa informático "CheckTheMeds®" (<https://www.checkthemed.com>), la cual requiere acceso mediante usuario y contraseña: Criterios STOPP/START (Delgado Silveira et al., 2015), recomendaciones "No hacer" en paciente crónico complejo publicadas por las sociedades científicas participantes en el proyecto "*Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España*" (Delgado-Silveira, 2017; Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, 2014); e información de las fichas técnicas de los medicamentos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019), para identificar MPI no detectadas por las herramientas anteriores.

3.3.2.2. Se identificaron como MPI desde el punto de vista del balance coste-efectividad aquellos medicamentos, prescritos como primera línea de tratamiento, para los cuales se disponía de alternativas más eficientes según la batería de ICP del Servicio de Salud de las Islas Baleares; tal y como se detalla en el Anexo 1.

3.3.3. Comunicación de estrategias individualizadas de adecuación terapéutica

Únicamente en el GI, para las MPI detectadas, se establecieron las estrategias de manejo más apropiadas para el paciente individual, las cuales consistieron en: suspender tratamiento, ajustar posología, sustituir tratamiento, o añadir nuevo medicamento; junto con recomendaciones específicas de manejo, como por ejemplo: pautas de retirada o inicio gradual, en los casos necesarios. Para ello, se tuvieron en cuenta determinadas circunstancias específicas del paciente y del tratamiento, por ejemplo: revisión del historial farmacoterapéutico para comprobar si el paciente había estado o no anteriormente en tratamiento con la alternativa propuesta, y también se tuvieron en cuenta otras comorbilidades y medicación concomitante a la hora de determinar la estrategia terapéutica más adecuada para el paciente.

Si ninguna de las estrategias individualizadas anteriores fuera adecuada para el paciente, la recomendación al médico fue mantener el tratamiento con la MPI, pero vigilando estrechamente la probabilidad de aparición de reacciones adversas.

La comunicación al médico prescriptor de dichas estrategias de adecuación terapéutica se efectuó principalmente por escrito, a través de la HCE, aunque se consideró la posibilidad de contactar telefónicamente con el médico en los casos necesarios. La fecha de la comunicación fue el día anterior a la consulta con el paciente, para que el médico pudiera visualizar las recomendaciones emitidas por el farmacéutico al abrir la HCE en el momento de la consulta, y realizar las modificaciones que considerase oportunas según su juicio clínico.

3.4. VARIABLES:

3.4.1. Características basales:

3.4.1.1. Nivel clúster

Para los médicos participantes se evaluaron las siguientes características al inicio del estudio: sexo, edad (años), experiencia laboral (años de trabajo en el Servicio de Salud de las Islas Baleares).

3.4.1.2. Nivel paciente

A nivel paciente, se evaluaron las principales características demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas de los mismos al inicio del estudio, tal y como se puede observar en la Tabla 4.

Tabla 4. Características basales de los pacientes

Conjunto de características	Característica
Demográficas	Sexo
	Edad
Clínicas	Índice de Comorbilidad de Charlson
	Número de patologías crónicas
	Pacientes con ≥ 2 patologías crónicas (Ministerio de Sanidad - Servicios Sociales e Igualdad, 2012)
Farmacoterapéuticas	Número de medicamentos crónicos
	Pacientes con 5-9 fármacos crónicos
	Pacientes con ≥ 10 fármacos crónicos (Slater et al., 2018)

3.4.2. Variables primarias

Las variables principales del estudio fueron la diferencia en la proporción de pacientes con MPI, y la diferencia en el número medio de MPI por paciente; entre el momento de la intervención y 6 meses después de la misma.

Se consideró MPI cuando la prescripción cumplía al menos uno de los siguientes criterios: no indicación basada en la evidencia, posología inadecuada (dosis/duración) superior/inferior a la recomendada, contraindicación, interacciones, susceptibilidad a determinados efectos adversos (por ejemplo: benzodiazepinas en pacientes con riesgo de caídas), ausencia de tratamiento necesario, o disponibilidad de alternativa más coste-efectiva (Hill-Taylor et al., 2013).

Después de iniciar el ensayo, se modificó el marco temporal de evaluación de la variable principal, del día siguiente a la intervención a 6 meses después, para proporcionar suficiente tiempo al médico prescriptor para implantar las estrategias de reducción gradual de dosis en los casos necesarios. Esta modificación se puede consultar en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02224833>.

3.4.3. Variables secundarias

Dentro de las variables secundarias, por una parte se evaluaron una serie de variables relativas a las MPI (características de las MPI y asociación de MPI con las características basales de los pacientes), y por otro lado se evaluaron diversas variables relacionadas con el efecto de la intervención (morbilidad, mortalidad, y costes de medicamentos y episodios asistenciales); tal y como se explica con mayor detalle en los siguientes epígrafes:

3.4.3.1. Caracterización de las MPI.

Para las MPI detectadas en el momento de la intervención, se expresó la proporción de cada uno de los tipos, causas, y medicamentos implicados en las MPI, tal y como se muestra a continuación:

3.4.3.1.1. Tipos de MPI:

La definición de los tipos de MPI se realizó en base a la clasificación de RNM del Tercer Consenso de Granada, a la cual añadimos la dimensión de eficiencia a los requisitos de utilización de los medicamentos enunciados, acompañados de una explicación de cuando se debe considerar cada uno de los diferentes tipos (Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS131). Universidad de Granada. et al., 2007; Martínez Fernández-Llamazares, 2010; Servicio de Salud de las Islas Baleares, 2011); como se puede observar en la Tabla 5.

Tabla 5. Tipos de MPI

Dimensión	Tipo	Definición
Necesidad	Problema de Salud no tratado	El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita. Aparece cuando el paciente no usa los medicamentos que necesita
	Efecto de medicamento innecesario	El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita. El paciente usa medicamentos que no necesita
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de un medicamento. El paciente usa un medicamento que está mal seleccionado
	Inefectividad cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento. El paciente usa una dosis, pauta y/o duración superior a la que necesita
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento. El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa
	Inseguridad cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento. El paciente usa una dosis, pauta y/o duración superior a la que necesita
Eficiencia	Eficiencia	Para el tratamiento prescrito, cabe la posibilidad de sustituirlo por una alternativa más coste- efectiva

3.4.3.1.2. Causas de MPI:

La clasificación de las causas de las MPI identificadas en nuestro estudio se realizó en base a las categorías de PRM enunciadas en el Tercer Consenso de Granada (Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS131). Universidad de Granada. et al., 2007), de las cuales se seleccionaron las categorías relativas a la prescripción en función de los criterios que debería cumplir una medicación para ser considerada potencialmente inapropiada (Hill-Taylor et al., 2013); añadiendo las categorías "ICP-Novedad" e "ICP-Selección" para tener en cuenta el balance coste-efectividad (Servicio de Salud de las Islas

Baleares, 2011). La relación final de las categorías de causas de MPI consideradas en nuestro estudio se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Causas de MPI

Contraindicación
Posología (Dosis/Frecuencia) inadecuada
Duración inadecuada
Duplicidad
Interacciones
Susceptibilidad a determinados efectos adversos
Problema de salud insuficientemente tratado
Medicamento innecesario
ICP - Novedad terapéutica
ICP - Selección

ICP: Indicadores de Calidad de la Prescripción.

3.4.3.1.3. Medicamentos implicados en las MPI:

Los medicamentos implicados en las MPI se clasificaron según el sistema anatómico sobre el cual actúan, que se corresponde con el primer nivel de la clasificación Anatómico-Terapéutico-Química (ATC). Esta clasificación se trata de una codificación alfanumérica de los medicamentos en 7 dígitos según 5 niveles, en base a las propiedades anatómicas, terapéuticas y químicas de los medicamentos:

- Primer nivel: Sistema anatómico.
- Segundo nivel: Grupo terapéutico.
- Tercer nivel: Subgrupo terapéutico-farmacológico.
- Cuarto nivel: Subgrupo químico-terapéutico-farmacológico.
- Quinto nivel: Sustancia química.

3.4.3.2. Asociación características basales – presencia de MPI. Para evaluar la posible relación entre las características basales de los pacientes y la presencia de MPI se transformaron las características basales cuantitativas en variables categóricas, para lo cual se consideraron las siguientes categorías en cada una de las variables:

- Sexo: Hombre, mujer.
- Edad: Menor de 85 años, mayor o igual a 85 años(von Humboldt & Leal, 2015).
- Patologías: Pacientes con menos de 2 condiciones crónicas, pacientes con 2 o más condiciones crónicas(Ministerio de Sanidad - Servicios Sociales e igualdad, 2012).
- Polimedicación: Pacientes polimedicados (con prescripción de entre 5-9 fármacos crónicos), pacientes hiperpolimedicados (con prescripción de 10 o más fármacos crónicos)(Slater et al., 2018).

3.4.3.3. Morbilidad:

Se definió la morbilidad como la diferencia entre el número medio de episodios asistenciales por paciente, tanto hospitalarios (HOSP) como ambulatorios (AMBU), frecuentados durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención.

En la Tabla 7 se muestran las variables compuestas definidas para evaluar la morbilidad y las respectivas variables individuales que las componen.

Tabla 7. Episodios asistenciales

Variables compuestas	Variables individuales
HOSP: Episodios asistenciales hospitalarios	DIH: Días de ingreso hospitalario
	SUH: Visitas al Servicio de Urgencias Hospitalarias
AMBU: Episodios asistenciales ambulatorios	CAE: Consultas de Atención Especializada
	SUAP: Visitas al Servicio de Urgencias de Atención Primaria
	CAP: Consultas de Atención Primaria

Se consideró DIH si el paciente permanecía más de 13 horas en una unidad de hospitalización o en el servicio de urgencias para recibir atención hospitalaria (*Resolución Del Director General Del Servicio de Salud de Modificación de Los Anexos 1 y 2 de La Orden de La Consejera de Salud y Consumo de 22 de Diciembre de 2006, 2012*).

3.4.3.4. Mortalidad:

Se evaluó la mortalidad como la diferencia en la proporción de pacientes fallecidos y días de supervivencia entre GI y GC; durante los 12 meses posteriores a la intervención.

En nuestro estudio se evaluó la morbi-mortalidad total, no solamente la atribuible a los efectos no deseados de los medicamentos. Para ello se tuvieron en cuenta todos los episodios asistenciales y fallecimientos registrados en la HCE durante los 12 meses anteriores y/o posteriores a la intervención, independientemente del motivo, ya que la aleatorización garantiza que los dos grupos del ensayo sean comparables (Ledesma-Albarran & Gutierrez-Olid, 2013), siendo la única diferencia entre ambos grupos la comunicación de las estrategias individualizadas de manejo de MPI a los médicos asignados al GI. Por tanto, se asumió que las posibles diferencias entre GI y GC respecto a morbilidad y mortalidad fueron debidas a dicha comunicación.

3.4.3.5. Coste de medicamentos:

Se evaluó la diferencia en el coste medio por paciente de los medicamentos implicados en las MPI entre el momento de la intervención y 6 meses después (mismo marco temporal que la evaluación de las MPI). Para ello se calculó el coste anual del tratamiento en base al precio de facturación y a la posología (dosis y frecuencia) prescrita en receta electrónica.

3.4.3.6. Coste de episodios asistenciales:

Se evaluó la diferencia en el coste medio por paciente de los episodios asistenciales frecuentados durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención (mismo marco temporal que la variable morbilidad), en base a las tarifas oficiales publicadas en el Boletín Oficial de las Islas Baleares (*Resolución Del Director General Del Servicio de Salud de Modificación de Los Anexos 1 y 2 de La Orden de La Consejera de Salud y Consumo de 22 de Diciembre de 2006, 2012*).

3.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

3.5.1. Determinación del tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra se calculó mediante contraste de proporciones para una reducción del 15% en la proporción de pacientes con MPI, en base a los resultados de un estudio previo, no publicado, que mostró una proporción de pacientes con MPI del 80% en el GC y del 65% en el GI; y en base al trabajo de Delgado et al., que considera que cualquier herramienta de cribado que reduzca la proporción de MPI entre 10-20% podría considerarse coste-efectiva (Delgado et al., 2009). Para un poder estadístico del 80%, y asumiendo un porcentaje de pérdidas en torno al 10%, el tamaño de la muestra requerido fue de 153 pacientes.

A este tamaño de la muestra calculado a nivel de paciente individual, se le aplicó la siguiente fórmula: $1 + (m-1) \times \rho$ (Campbell et al., 2005), para tener en cuenta el efecto de clúster de cara a la determinación del tamaño de la muestra definitivo, en la cual cada uno de los términos contribuyó de la siguiente manera:

- m: Tamaño medio de clúster. Se calculó dividiendo el tamaño de la muestra necesario a nivel individual (153 pacientes) por el número de clústeres reclutados en cada grupo (21 en el GI y 21 en el GC), lo cual resultó en un tamaño medio de aproximadamente 8 pacientes por clúster, asumiendo el mismo tamaño para todos los clústeres.

- ρ : Coeficiente de correlación intraclúster (CCI). Este valor suele ser pequeño y desconocido al inicio del estudio, por lo que se recomienda utilizar estimaciones de estudios previos (Campbell et al., 2005). En nuestro estudio hemos considerado un valor de CCI de 0,05, empleado en el estudio de Martin et al. (Martin et al., 2013).

Aplicando la fórmula anterior para tener en cuenta el efecto de clúster en la determinación del tamaño de la muestra se estimó que el factor de inflación fue: $1 + (8-1) \times 0,05 = 1,35$, por lo que el tamaño de la muestra final necesario fue de 207 pacientes por grupo.

3.5.2. Análisis intermedio e interrupción del ensayo:

No se plantearon análisis intermedios ni interrupción del ensayo porque no se esperaron daños asociados con la intervención (Garfinkel et al., 2007). Además, en caso de recurrencia de síntomas asociados a la suspensión de la MPI, ésta podría ser reiniciada en cualquier momento según criterio médico.

3.6. ALEATORIZACIÓN:

3.6.1. Nivel Clúster:

En los centros de salud de AP del sector sanitario Tramuntana se realizaron reuniones informativas, en las cuales el farmacéutico explicó los objetivos y la metodología del estudio a los médicos asistentes, para animarlos a participar.

Los clústeres que aceptaron participar, mediante la firma del consentimiento informado por parte de sus médicos responsables, fueron aleatorizados en proporción 1:1 a GI o GC.

El Instituto de Investigación en Salud de las Islas Baleares (IdISBa) generó la secuencia de asignación aleatoria de los diferentes clústeres, mediante aleatorización balanceada en bloques de 4 clústeres generada por el software "Computer Program for Epidemiologists (WINPEPI)"(Abramson, 2011).

La secuencia de asignación aleatoria se mantuvo oculta para los investigadores y participantes en un servidor seguro custodiado por el IdISBa hasta el inicio de la intervención.

El enmascaramiento de los participantes no fue posible, ya que al tratarse de un estudio abierto, los médicos asignados al GI conocían la pertenencia a dicho grupo al recibir las recomendaciones de adecuación terapéutica emitidas por el farmacéutico.

3.6.2. Nivel Paciente:

De la relación resultante de la secuencia de asignación aleatoria, el farmacéutico seleccionó cada día, en orden consecutivo, un clúster del GI y otro del GC. Dentro de cada clúster, se seleccionaron todos los pacientes citados para el día siguiente que cumplieron los criterios de selección.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis de los resultados del estudio se realizó a nivel paciente siguiendo el principio de intención de tratar, es decir, se incluyeron en el análisis de las variables principal y secundarias a todos los pacientes inicialmente aleatorizados según el grupo al que fueron originalmente asignados. El análisis estadístico se realizó mediante el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) v22.0.

3.7.1. Métodos de análisis estadístico de las variables principal y secundarias:

3.7.1.1. Análisis descriptivo:

En el análisis descriptivo, se emplearon medidas de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas; y medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil) para las variables cuantitativas, dependiendo si la distribución de dichas variables era normal o no. Para evaluar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas y la homogeneidad de las varianzas se emplearon las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente.

3.7.1.2. Análisis comparativo:

Se realizó un análisis comparativo de las características basales, para evaluar la comparabilidad entre GI y GC; y de las variables primarias (MPI) y secundarias (morbimortalidad y costes) para evaluar el efecto de la intervención.

Para comparar las variables cualitativas se emplearon la prueba del chi-cuadrado o la prueba exacta de Fischer en el caso de que menos del 25% de las frecuencias esperadas fuera menor de 5. En el análisis comparativo de las variables cuantitativas se emplearon la prueba t-Student (dos grupos) o ANOVA (tres o más grupos) si la distribución era paramétrica, o la prueba U de Mann-Whitney (dos grupos) o de Kruskal-Wallis (tres o más grupos) en el caso de que la distribución fuera no paramétrica.

El tamaño del efecto se expresó como diferencia de proporciones para las variables cualitativas y como diferencia de medias para las variables cuantitativas, aportando en ambos casos los respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideró diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$ o si el IC95% no incluía el valor 0.

Para tener en cuenta el efecto de clúster, se calculó el coeficiente de correlación Kappa para la variable principal, con su respectivo IC95%.

La comparación de los días de supervivencia entre GI y GC se realizó mediante la prueba Log-Rank de Kaplan-Meier.

3.7.1.3. Análisis de asociación:

Para evaluar la posible asociación entre las características basales de los pacientes (transformadas en variables categóricas) y la existencia de MPI se empleó en primer lugar la prueba del chi-cuadrado; y en aquellas asociaciones que obtuvieron significación estadística ($p < 0,05$), se aplicó un análisis de regresión logística para cuantificar la magnitud de la asociación, expresando los resultados como razón de probabilidades u *Odds Ratio* (OR), aportando el correspondiente IC95%. Se consideró asociación estadísticamente significativa cuando el IC95% de la OR no incluía el valor 1.

En la Tabla 8 se detallan las distintas variables empleadas en el análisis estadístico, en función del tipo de las mismas (características basales, variables primarias y variables secundarias) así como de su naturaleza (cualitativas y cuantitativas):

Tabla 8. Clasificación de las variables utilizadas en el análisis estadístico

Tipo de Característica	Naturaleza	Variable
Características basales	Cualitativas	Sexo
		Pacientes con ≥ 2 enfermedades crónicas
		Pacientes polimedicados
		Pacientes hiperolimedicados
	Cuantitativas	Edad
		Índice de Comorbilidad de Charlson
		Número de patologías crónicas
		Número de medicamentos crónicos
Primarias	Cualitativas	Proporción de pacientes con MPI
	Cuantitativas	Número medio de MPI/paciente
Secundarias	Cualitativas	Tipos de MPI
		Causas de MPI
		Medicamentos implicados en MPI
		Sexo: Hombre, mujer
		Edad (categórica): <85 años, ≥ 85 años
		PMCC: No (<2), Sí (≥ 2)
		Polimedicación (5-9 medicamentos crónicos), Hiperpolimedicación (≥ 10 medicamentos crónicos)
		Proporción de pacientes fallecidos
	Cuantitativas	Número medio de episodios asistenciales por paciente
		Número medio de días de supervivencia
		Coste de medicamentos implicados en las MPI
		Coste de recursos asistenciales

PMCC: Paciente con múltiples condiciones crónicas

3.7.2. Métodos de análisis adicionales:

No especificado en el protocolo inicialmente registrado, se realizó una evaluación del efecto de la intervención sobre el subgrupo de pacientes que tenían prescritos 10 o más medicamentos crónicos.

En este análisis de subgrupos se comparó el efecto de la intervención entre GI y GC sobre las siguientes variables: proporción de pacientes con MPI y número medio de MPI por paciente; y también sobre episodios asistenciales frecuentados, proporción de pacientes fallecidos, coste de medicamentos implicados en las MPI y coste de episodios asistenciales, siguiendo el mismo marco temporal que para la muestra total.

Del mismo modo que en la muestra total, se emplearon en el análisis estadístico descriptivo medidas de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas. Respecto al análisis comparativo, se empleó la prueba chi-cuadrado para las variables cualitativas, y la prueba T-Student para

las variables cuantitativas. Se consideró diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$ o si el IC95% no incluía el valor 0.

4. RESULTADOS

4.1. PARTICIPANTES

En los siguientes epígrafes se muestra el número de participantes en el estudio, tanto a nivel clúster como a nivel paciente.

4.1.1. Nivel Clúster

Un total de 57 clústeres se consideraron potencialmente seleccionables para participar en el estudio. Los médicos responsables de 42 de los 57 clústeres (73,7%) firmaron el consentimiento informado y fueron aleatorizados en proporción 1:1 a GI o GC, resultando en 21 clústeres por cada grupo, tal y como se puede observar en la Figura 5.

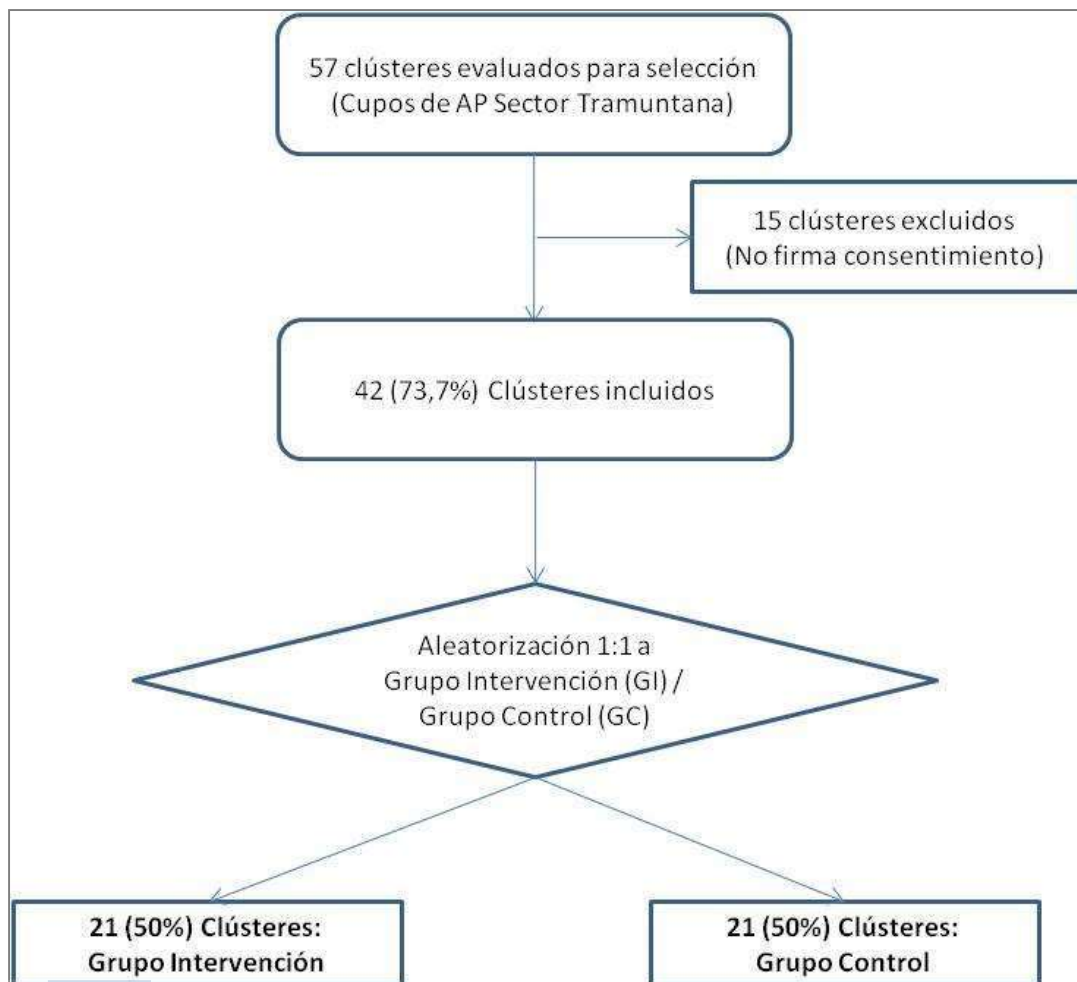


Figura 5. Diagrama de flujo del número de clústeres participantes.

Después de la aleatorización, no se produjeron pérdidas de clústeres, ya que ningún médico solicitó la revocación del consentimiento informado.

4.1.2. Nivel Paciente

En el GI, 323 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 46 (14,2%) fueron excluidos. El principal motivo de exclusión fue el seguimiento habitual en la sanidad privada, que cumplieron 18/46 (39,1%) pacientes. Por lo tanto, el tamaño de la muestra final del GI fue de 277 pacientes, lo que resultó en un tamaño medio de clúster de $13,19 \pm 6,91$ pacientes. En el GC fueron 325 los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 53 (16,3%) fueron excluidos, principalmente por seguimiento habitual en la sanidad privada, presente en 29/53 (54,7%) pacientes. El tamaño muestral final del GC fue de 272 pacientes, lo que resultó en un tamaño medio de clúster de $12,95 \pm 7,33$ pacientes (Figura 6).

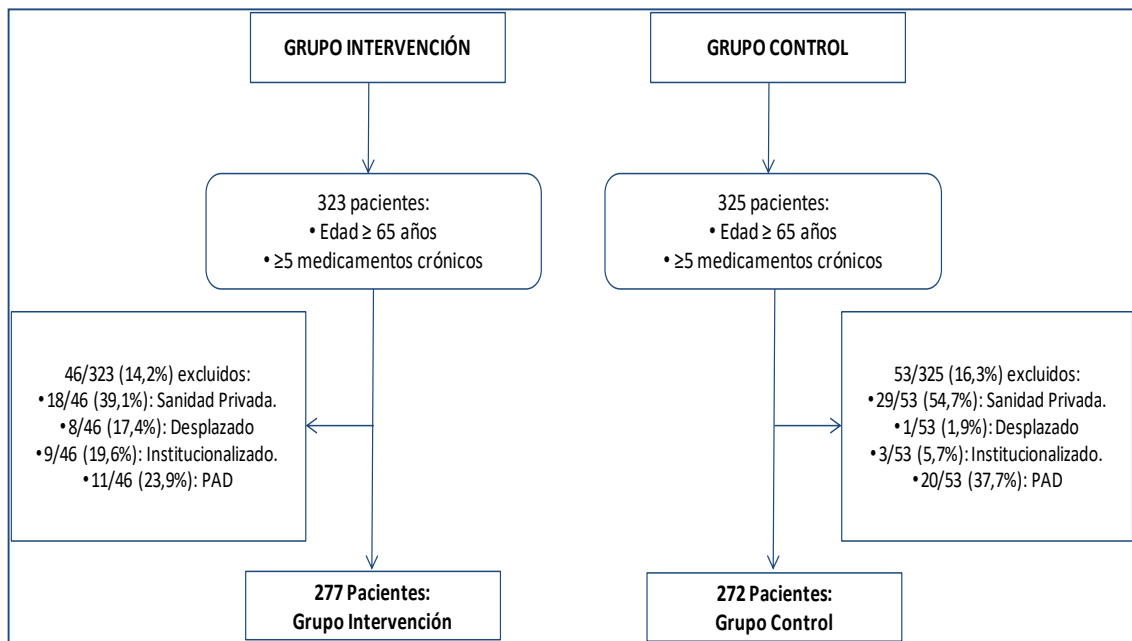


Figura 6. Diagrama de flujo del número de pacientes participantes.

En el análisis de las variables primarias y secundarias se incluyeron los 277 pacientes originalmente asignados al GI y los 272 pacientes asignados al GC, siguiendo el principio de intención de tratar, por lo que no se consideró ningún paciente como pérdida de seguimiento. No obstante, 5/277 (1,8%) pacientes en el GI y 4/272 (1,5%) pacientes en el GC fallecieron durante los 12 meses posteriores a la intervención, por lo que no completaron la totalidad del período de seguimiento, tal y como se muestra en la Figura 7.

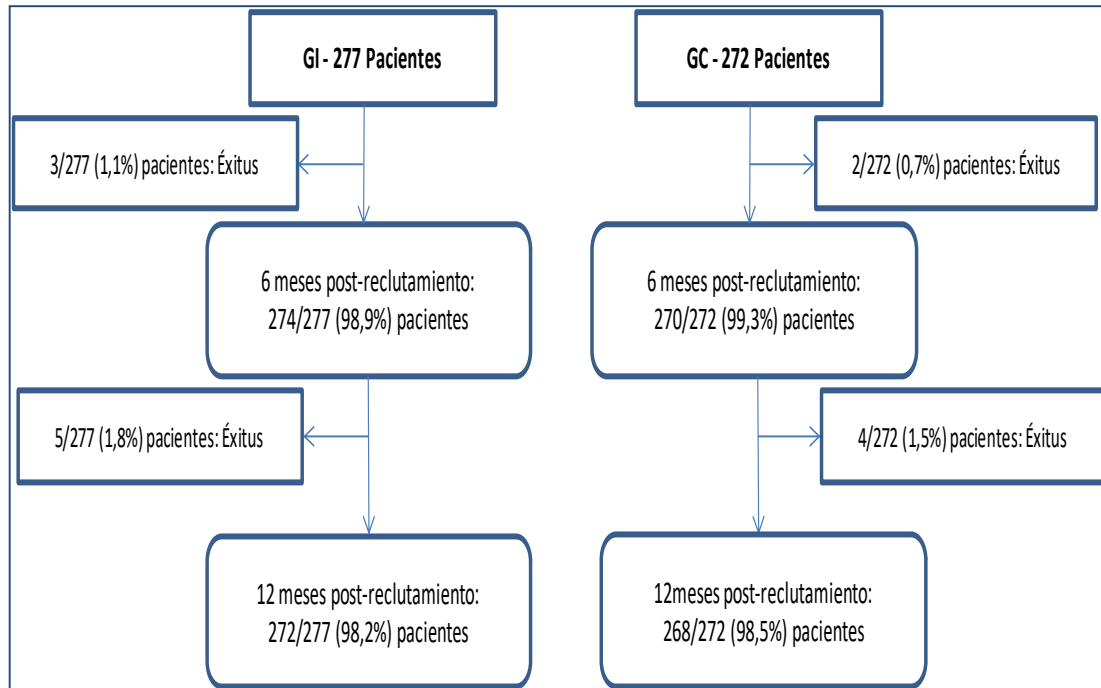


Figura 7. Diagrama de flujo de seguimiento de los pacientes en GI y GC.

4.2. RECLUTAMIENTO

Las fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento, tanto a nivel clúster como a nivel paciente, y de seguimiento de las diferentes variables del estudio, se muestran detalladamente en la Tabla 9. El ensayo se completó en su totalidad en los períodos estipulados, ya que ninguna causa motivó su finalización temprana ni interrupción provisional.

Tabla 9. Marco Temporal

Etapas	Abril- Mayo 2014	Enero 2015	Enero- Mayo 2015	Julio- Noviembre 2015	Enero- Mayo 2016	Junio 2016- Octubre 2021
Reclutamiento de clústeres	X					
Aleatorización de clústeres		X				
Reclutamiento de pacientes			X			
Intervención			X			
Evaluación de características basales			X			
Proporción de pacientes con MPI				X		
Número medio de MPI/paciente				X		
Coste de medicamentos implicados en las MPI				X		
Morbi-Mortalidad					X	
Costes de episodios asistenciales					X	
Análisis y difusión de resultados						X

4.3. CARACTERÍSTICAS BASALES

A continuación se detallan las características basales de los participantes en el estudio según el grupo al que fueron aleatorizados, tanto de los médicos responsables de los cupos (nivel clúster) como de los individuos que finalmente se reclutaron (nivel paciente).

4.3.1. Nivel Clúster

El análisis comparativo de las principales características basales de los médicos no mostró diferencias significativas entre GI y GC respecto a las variables: sexo, edad (años) y experiencia laboral (expresada como años de servicio en el Servicio de Salud de las Islas Baleares), como se puede observar con mayor detalle en la Tabla 10.

Tabla 10. Características basales de los médicos participantes

Variable	GI (n=21)	GC (n=21)	p	
Sexo	Mujer	11 (51,4%)	7 (33,3%)	0,332
	Hombre	10 (47,6%)	14 (66,7%)	0,332
Edad (años; Media±SD)	50±7,12	52,4±7	0,350	
Experiencia laboral (años; Media±SD)	16,74±7,28	20,6±8,95	0,192	

GI: Grupo Intervención. GC: Grupo Control. SD: Desviación Estándar.

4.3.2. Nivel Paciente

En los siguientes epígrafes se muestran las características basales demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas de los pacientes asignados a GI y GC, así como un análisis comparativo de dichas variables entre ambos grupos.

4.3.2.1. Características basales demográficas

En el GI, la edad media de los pacientes incluidos fue de $77,52 \pm 6,73$ años, y la distribución según el sexo mostró una proporción 179/277 (64,6%) de mujeres. En el GC, la edad media de los pacientes incluidos fue de $77,19 \pm 7,13$, de los cuales 175/272 (64,3%) fueron mujeres. No se obtuvieron diferencias significativas entre GI y GC para edad ni para sexo (Tabla 11).

Tabla 11. Características basales demográficas

Variable		GI (n=277)	GC (n=272)	p
Sexo	Mujer (N/%)	179 (64,6%)	175 (64,3%)	0,945
	Hombre (N/%)	98 (35,4%)	97 (35,7%)	0,945
Edad	Media \pm SD	77,52 \pm 6,73	77,19 \pm 7,13	0,582
	Edad 65-84,9 años (N/%)	237 (85,6%)	233 (85,7%)	0,662
	Edad \geq 85años (N/%)	40 (14,4%)	39 (14,3%)	0,973

GI: Grupo Intervención. GC: Grupo Control. SD: Desviación Estándar.

4.3.2.2. Características basales clínicas

Como se puede observar en la Tabla 12, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre GI y GC para ninguna de las variables que resumen la comorbilidad de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 12. Características basales clínicas - Comorbilidad global

Variable	GI (n=277)	GC (n=272)	p
ICC (Media \pm SD)	5,9 \pm 1,77	5,73 \pm 1,77	0,252
PMCC (N/%)	183 (66,1%)	183 (67,3%)	0,786
Total de patologías crónicas (Media \pm SD)	2,25 \pm 1,42	2,39 \pm 1,43	0,258

GI: Grupo Intervención. GC: Grupo Control. SD: Desviación Estándar. ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson. PMCC: Pacientes con múltiples condiciones crónicas.

El desglose de las diferentes condiciones crónicas que presentaron los pacientes asignados a GI y GC se detalla en la Tabla 13. En el GI, la condición crónica que presentó mayor prevalencia fue la artropatía, presente en 157 (56,7%) pacientes, seguida de Diabetes Mellitus, que padecían 106 (38,3%) pacientes. En el GC, también se observó que las patologías crónicas más prevalentes fueron artropatía seguida de Diabetes Mellitus, con una proporción de pacientes de 138 (50,7%) pacientes y 104 (38,2%) pacientes, respectivamente. No se observaron diferencias significativas para ninguna de las condiciones crónicas estudiadas, a excepción de enfermedad renal, presente en 43 (15,5%) pacientes del GI y 63

(23,2%) pacientes del GC ($p=0,030$); y arteriopatía periférica, con una prevalencia de 7 (2,5%) y 18 (6,6%) pacientes para GI y GC, respectivamente ($p=0,024$).

Tabla 13. Características basales clínicas - Condiciones crónicas

VARIABLE	GI (n=277)	GC (n=272)	p
Insuficiencia cardiaca (N/%)	28 (10,1%)	31 (11,4%)	0,680
Cardiopatía isquémica (N/%)	50 (18,1%)	45 (16,5%)	0,653
Vasculitis/enfermedad autoinmune (N/%)	8 (2,9%)	15 (5,5%)	0,140
Enfermedad renal (N/%)	43 (15,5%)	63 (23,2%)	0,030
Enfermedad respiratoria (N/%)	79 (28,5%)	73 (26,8%)	0,703
Enfermedad inflamatoria intestinal (N/%)	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0,573
Hepatopatía (N/%)	15 (5,4%)	14 (5,1%)	0,888
Enfermedad cerebrovascular (N/%)	30 (10,8%)	36 (13,2%)	0,432
Enfermedad neurológica motora (N/%)	13 (4,7%)	12 (4,4%)	0,874
Enfermedad neurológica cognitiva (N/%)	17 (6,1%)	17 (6,3%)	0,956
Arteriopatía periférica (N/%)	7 (2,5%)	18 (6,6%)	0,024
Diabetes mellitus (N/%)	106 (38,3%)	104 (38,2%)	0,994
Anemia (N/%)	44 (15,9%)	54 (19,9%)	0,265
Alteraciones neoplásicas (N/%)	24 (8,7%)	28 (10,3%)	0,561
Artropatía (N/%)	157 (56,7%)	138 (50,7%)	0,171

GI: Grupo Intervención. GC: Grupo Control.

4.3.3. Características basales farmacoterapéuticas

En cuanto al número de fármacos crónicos que tenían prescritos los pacientes al inicio del estudio, en el GI la media fue de $8,38 \pm 2,9$ fármacos/paciente, mientras que los pacientes del GC tenían prescritos una media de $8,35 \pm 2,9$ fármacos/paciente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Así mismo, tampoco se observaron diferencias significativas para la proporción de pacientes polimedcados ni hiperpolimedcados, como se puede observar en la Tabla 14.

Tabla 14. Características basales farmacoterapéuticas

VARIABLE	GI (n=277)	GC (n =272)	p
Número de fármacos crónicos (Media \pm SD)	$8,38 \pm 2,9$	$8,35 \pm 2,9$	0,904
Pacientes polimedcados (5-9 fármacos) (N/%)	196 (70,8%)	186 (68,4%)	0,578
Pacientes hiperpolimedcados (≥ 10 fármacos) (N/%)	81 (29,2%)	86 (31,6%)	0,578

GI: Grupo Intervención. GC: Grupo Control.

4.4. VARIABLES PRINCIPALES

A continuación se muestran los resultados del efecto de la intervención sobre la proporción de pacientes con MPI y sobre el número medio de MPI por paciente

4.4.1. Proporción de pacientes con MPI

En el GI, la proporción de pacientes con MPI se redujo significativamente en un 14,1% durante la fase post-intervención, tal y como se puede observar en la Tabla 15.

Tabla 15. Proporción de pacientes con MPI - Grupo Intervención

Variable	Pre-Intervención (n=277)	Post-Intervención (n=277)	Δ GI (IC95%)
Pacientes con MPI (N/%)	233/277 (84,1%)	194/277 (70%)	-14,1% (-18,3%; -9,8%)

MPI: Medicaciones Potencialmente Inapropiadas. Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención.

En el GC la proporción de pacientes con MPI mostró una reducción no significativa del 0,4%, como se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16. Proporción de pacientes con MPI - Grupo Control

Variable	Pre-Intervención (n=272)	Post-Intervención (n=272)	Δ GC (IC95%)
Pacientes con MPI (N/%)	231/272 (84,9%)	230/272 (84,5%)	-0,4% (-1,6%; 0,9%)

MPI: Medicaciones Potencialmente Inapropiadas. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control.

Como se puede observar en la Tabla 17, la comparación entre las diferencias experimentadas por ambos grupos entre antes y después de la intervención mostró que la proporción de pacientes con MPI se redujo un 13,7% más en el GI que en el GC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 17. Proporción de pacientes con MPI. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Variable	Δ GI (IC95%)	Δ GC (IC95%)	Δ GI- Δ GC (IC95%)
Pacientes con MPI (N/%)	-14,1% (-18,3%; -9,8%)	-0,4% (-1,6%; 0,9%)	-13,7% (-18,2%; -9,3%)

MPI: Medicaciones Potencialmente Inapropiadas. Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control.

Para la proporción de pacientes con MPI, se obtuvo un coeficiente de correlación Kappa resultante de 0,743 (IC 95%: 0,666; 0,810).

Las diferencias en el número total de pacientes con MPI detectadas en el GI y GC durante las fases pre- y post-intervención, en términos absolutos, se representan en la Figura 8.



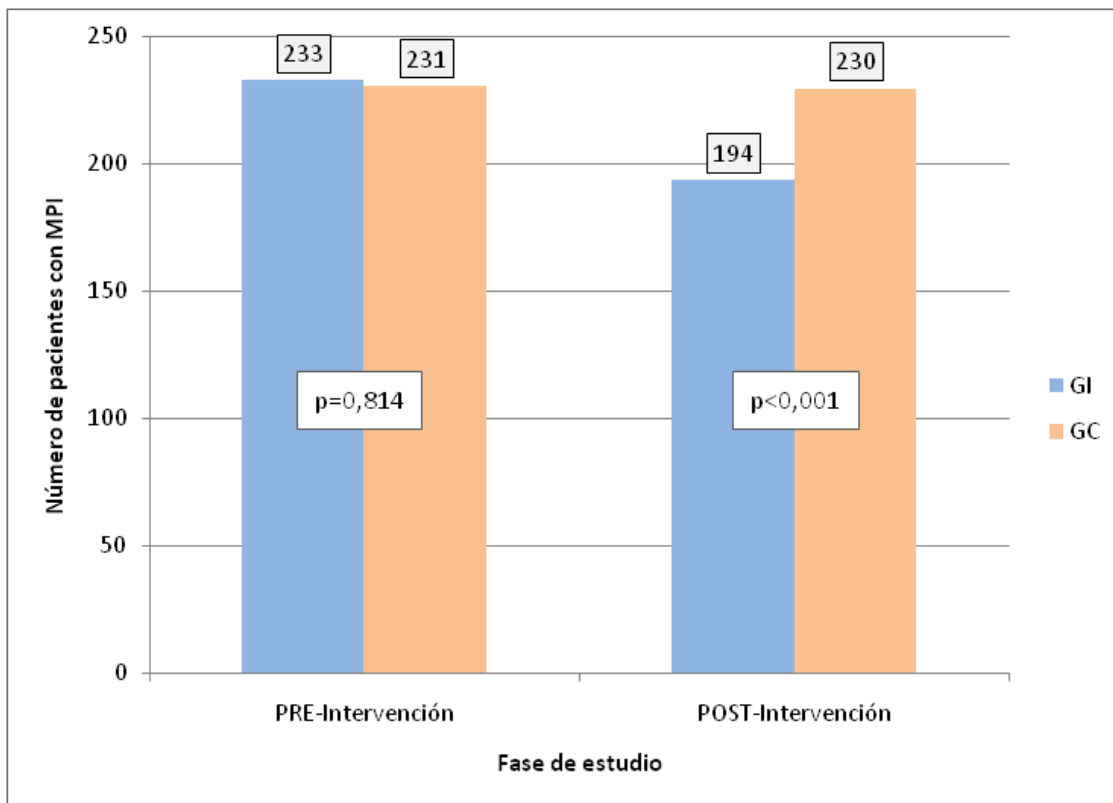


Figura 8. Número de pacientes con MPI.

4.4.2. Número medio de MPI por paciente

Después de la intervención, el número de MPI se redujo significativamente en el GI en 0,5 MPI/paciente respecto a la fase anterior, tal y como se puede observar en la Tabla 18.

Tabla 18. Número de MPI por paciente - Grupo Intervención

Variable	Pre-Intervención (n=277)	Post-Intervención (n=277)	Δ GI (IC95%)
MPI/paciente (Media \pm SD)	1,65 \pm 1,22	1,15 \pm 1,05	-0,5 (-0,6; -0,41)

MPI: Medicaciones Potencialmente Inapropiadas. SD: Desviación Estándar. Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención.

En el GC, después de la intervención, se produjo una reducción significativa de 0,07 MPI/paciente (Tabla 19).

Tabla 19. Número de MPI por paciente - Grupo Control

Variable	Pre-Intervención (n=272)	Post-Intervención (n=272)	Δ GC (IC95%)
MPI/paciente (Media \pm SD)	1,72 \pm 1,25	1,65 \pm 1,18	-0,07 (-0,11; -0,03)

MPI: Medicaciones Potencialmente Inapropiadas. SD: Desviación Estándar. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control.

La comparación de las reducciones experimentadas por el GI y por el GC entre las fases pre- y post-intervención mostró que la reducción en el GI fue mayor que en el GC en 0,43 MPI/paciente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 20).

Tabla 20. Número de MPI por paciente. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Variable	Δ GI (IC95%)	Δ GC (IC95%)	Δ GI- Δ GC (IC95%)
MPI/paciente (Media \pm SD)	-0,5 (-0,6; -0,41)	-0,07 (-0,11; -0,03)	-0,43 (IC95: -0,54; -0,32)

MPI: Medicaciones Potencialmente Inapropiadas. SD: Desviación Estándar. Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control.

Para el número medio de MPI/paciente se obtuvo un coeficiente de correlación Kappa fue de 0,692 (IC 95%: 0,645; 0,735).

Las diferencias entre el número de MPI, en términos absolutos, detectadas en el GI y en el GC antes y después de la intervención, se representa en la Figura 9.

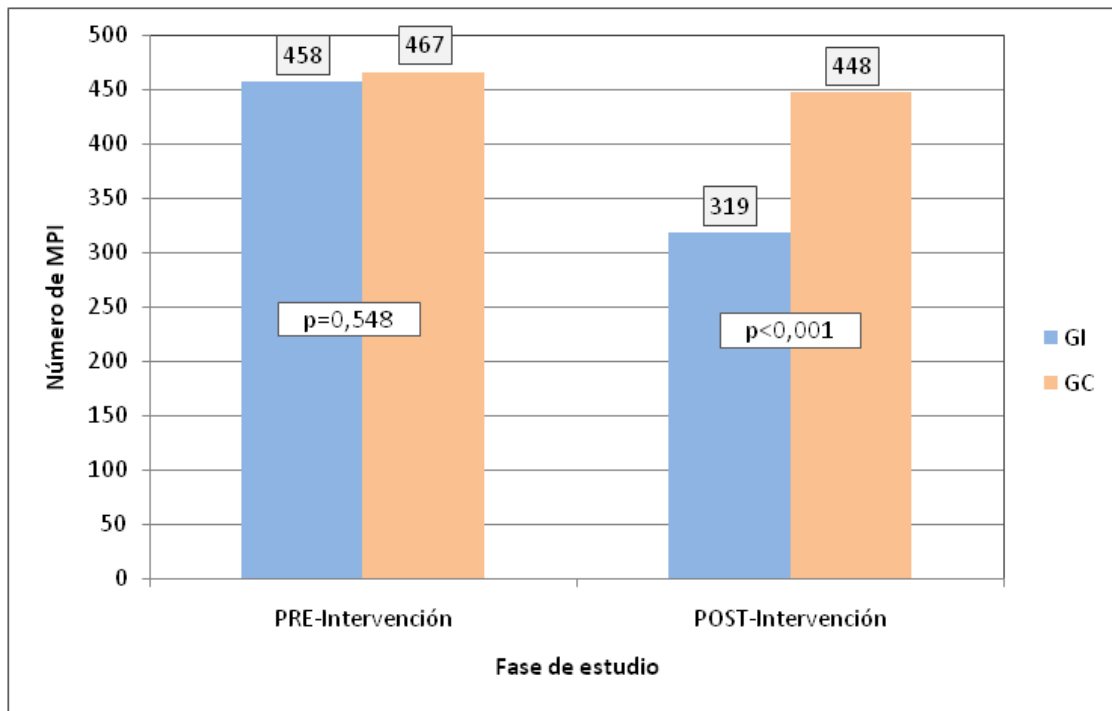


Figura 9. Número total de MPI

4.5. VARIABLES SECUNDARIAS

En los siguientes epígrafes se muestran los resultados para las variables secundarias del estudio, tanto descriptivas (características de las MPI detectadas), como de intervención (morbi-mortalidad y resultados económicos)

4.5.1. Caracterización de las MPI

Durante el período de estudio se detectaron un total de 925 MPI en ambos grupos, de las cuales 458 (49,5%) fueron detectadas en el GI y 467 (50,5%) en el GC. A continuación se detallan las principales características de las MPI detectadas en ambos grupos en términos de los tipos y causas que motivaron dichas MPI, así como los medicamentos implicados.

4.5.1.1. Tipos de MPI

En la Tabla 21 se muestra la distribución de los principales tipos de MPI, ordenados de mayor a frecuencia. La MPI más frecuentemente detectada fue de tipo “Inseguridad cuantitativa”, al cual correspondieron el 36,5% de las MPI detectadas, seguido de “Efecto de medicamento innecesario”, presente en el 20,6% de las MPI detectadas. Por otro lado, el tipo de MPI menos frecuente fue la “Inefectividad cuantitativa”, del cual no se detectó ninguna MPI. La representación de la distribución de los tipos de MPI se puede observar en la Figura 10.

Tabla 21. Distribución de tipos de MPI

Tipo De MPI	Número de MPI (n; %)
Inseguridad cuantitativa	338/925 (36,5%)
Efecto de medicamento innecesario	191/925 (20,6%)
Eficiencia	156/925 (16,9%)
Inseguridad no cuantitativa	141/925 (15,2%)
Problema de salud no tratado	97/925 (10,5%)
Inefectividad no cuantitativa	2/925 (0,2%)
Inefectividad cuantitativa	0/925 (0%)

MPI: Medicación Potencialmente Inapropiada

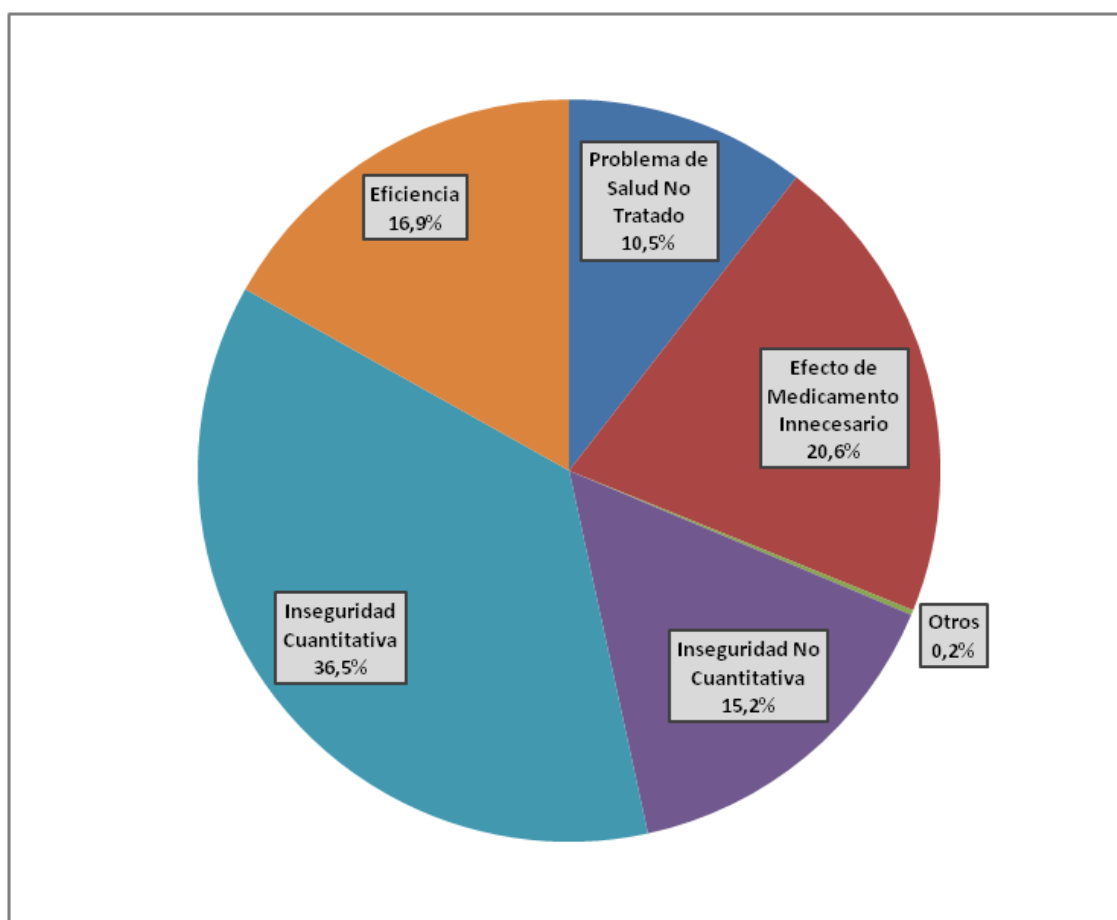


Figura 10. Distribución de tipos de MPI

4.5.1.2. Causas de MPI

En el estudio se identificaron 1019 causas que motivaron las 925 MPI detectadas. La causa más frecuente de dichas MPI fue la duración inadecuada, que fue el motivo principal del 30,7% de las MPI detectadas, seguido del empleo de fármacos no considerados de primera línea para el tratamiento de las patologías más prevalentes a nivel ambulatorio (ICP-Selección), presente en un 15,8% de los casos. Por el contrario, la causa que motivó un menor número de MPI fue la prescripción de nuevos medicamentos sin aportación terapéutica relevante, la cual intervino únicamente en el 0,8% de las prescripciones de MPI. La distribución de las causas de MPI ordenadas de mayor a frecuencia de aparición se puede observar en la Tabla 22, y la representación de las mismas se muestra en la Figura 11.

Tabla 22. Distribución de causas de MPI

Causa de MPI	Número de causas de MPI (n; %)
Duración inadecuada	313/1019 (30,7%)
Selección	161/1019 (15,8%)
Problema de salud insuficientemente tratado	100/1019 (9,8%)
Dosis/Frecuencia inadecuada	98/1019 (9,6%)
Duplicidad	90/1019 (8,8%)
Medicamento innecesario	84/1019 (8,2%)
Contraindicación	75/1019 (7,4%)
Susceptibilidad a determinados efectos adversos	72/1019 (7,1%)
Interacciones	18/1019 (1,8%)
Novedades terapéuticas	8/1019 (0,8%)

MPI: Medicación potencialmente inapropiada

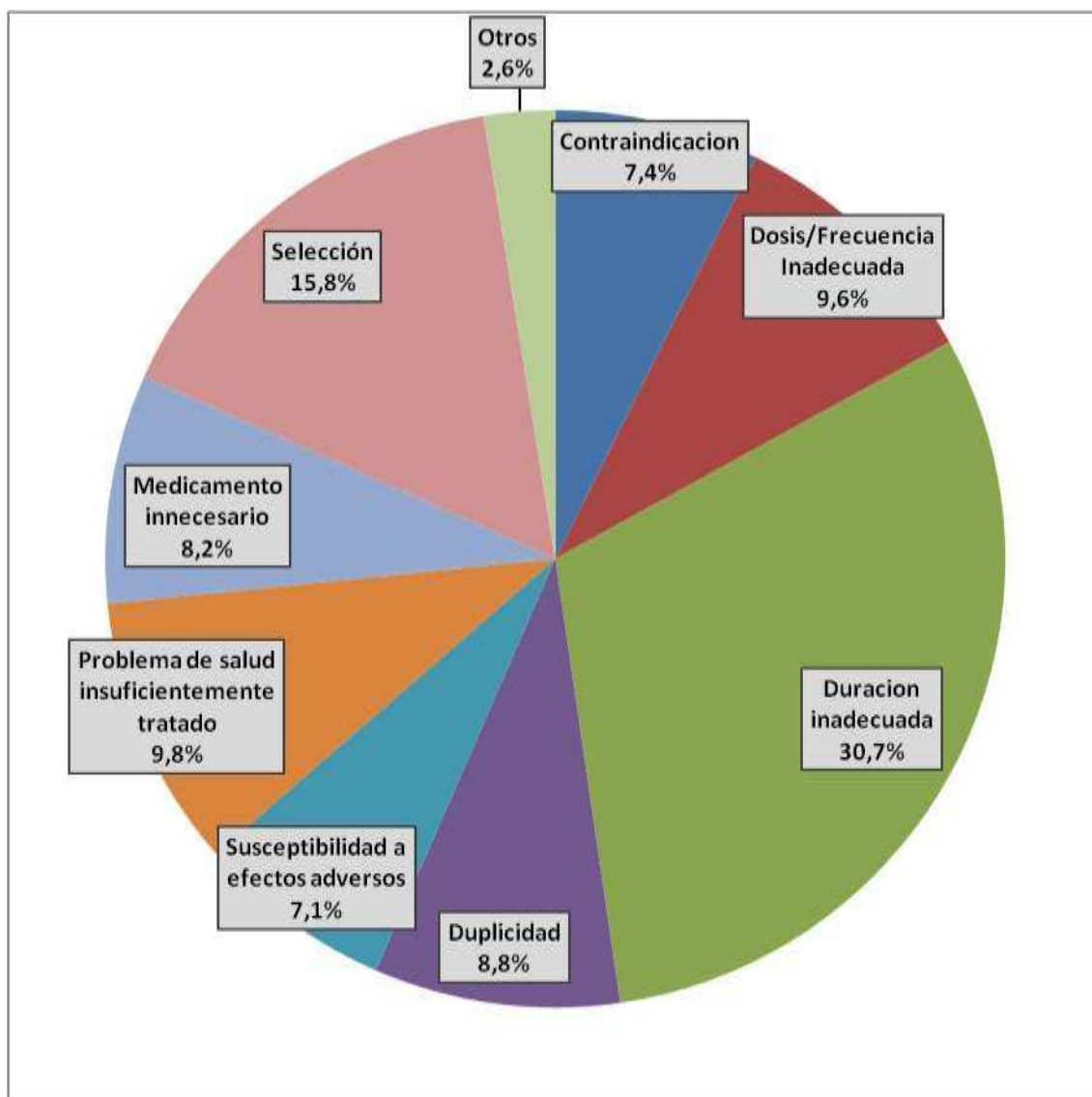


Figura 11. Distribución de causas de MPI

4.5.1.3. Medicamentos implicados en MPI

La distribución de los sistemas anatómicos sobre los que actúan los medicamentos implicados en las 925 MPI detectadas en el estudio, ordenados de mayor a menor frecuencia de aparición, se muestra en la Tabla 23 y se representa gráficamente en la Figura 12. El principal sistema anatómico fue el Sistema Nervioso (N), al cual correspondieron el 39,5% de los medicamentos implicados, seguido del Sistema Cardiovascular (C), al cual pertenecían el 20,9% de los casos. Por otra banda, el menos frecuente fue el conjunto de medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores (L), implicados únicamente en 1/925 (0,1%) del total de MPI detectadas.

Tabla 23. Distribución de medicamentos implicados en las MPI según sistemas anatómicos

Sistema Anatómico	Número de MPI (n; %)
N-Sistema Nervioso	365/925 (39,5%)
C-Sistema Cardiovascular	193/925 (20,9%)
A-Tracto Alimentario y Metabolismo	150/925 (16,2%)
B-Sangre y Órganos Hematopoyéticos	84/925 (9,1%)
M-Sistema musculoesquelético	65/925 (7%)
R-Sistema Respiratorio	28/925 (3%)
G-Sistema Genitourinario y Hormonas Sexuales	18/925 (1,9%)
S-Órganos de los sentidos	10/925 (1,1%)
H-Preparados Hormonales sistémicos excluyendo hormonas sexuales e insulinas	5/925 (0,5%)
D-Dermatológicos	4/925 (0,4%)
J-Antiinfeciosos para uso sistémico	2/925 (0,2%)
L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	1/925 (0,1%)

MPI: Medicación potencialmente inapropiada

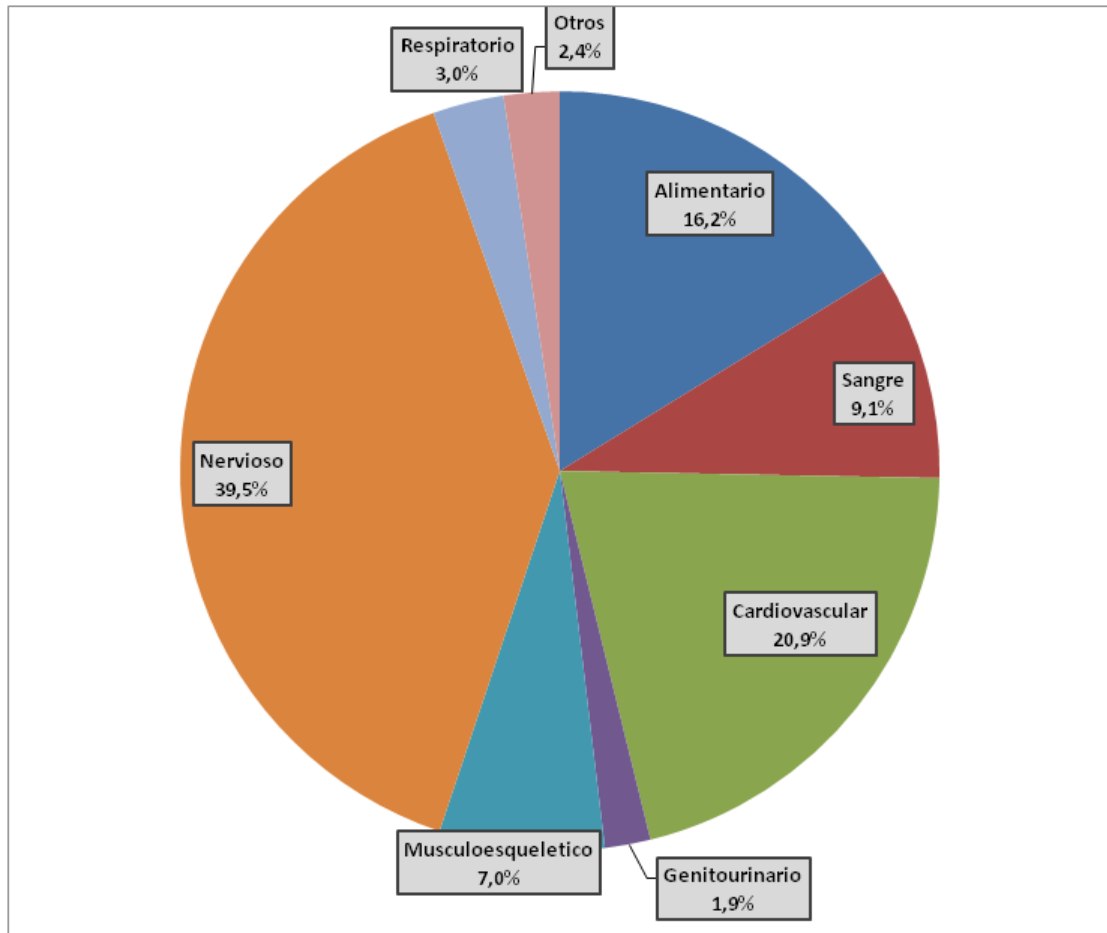


Figura 12. Distribución de los sistemas anatómicos de los medicamentos implicados en las MPI

4.5.2. Factores asociados a la presencia de MPI

En la Tabla 24 se muestra la relación de las principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio con la existencia de MPI. A tenor de los resultados expuestos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de MPI con: edad, sexo y múltiples condiciones crónicas. Únicamente se observó significación estadística para la asociación entre la presencia de MPI y el número de medicamentos, que presentó una OR=1,91 (IC95: 1,08 – 3,36). De esta manera, la probabilidad de presentar MPI en los pacientes que tenían prescritos 10 o más medicamentos crónicos fue 1,91 veces superior que en los pacientes que tenían prescritos entre 5-9 medicamentos crónicos.

Tabla 24. Asociación entre Características Basales y existencia de MPI

Característica Basal	Categorías	Pacientes SIN MPI; n (%)	Pacientes CON MPI; n (%)	p	OR (IC95%)
EDAD (años)	< 85	77/85 (90,6%)	393/464 (84,7%)	Ref	NS
	≥ 85	8/85 (9,4%)	71/464 (15,3%)	0,18	
SEXO	Hombre	38/85 (44,7%)	157/464 (33,8%)	Ref	NS
	Mujer	47/85 (55,3%)	307/464 (66,2%)	0,06	
Paciente con Múltiples Condiciones Crónicas	No (<2)	23/85 (27,1%)	160/464 (34,5%)	Ref	NS
	Si (≥2)	62/85 (72,9%)	304/464 (65,5%)	0,21	
Número de Fármacos	Polimedicado (5-9 Fármacos)	68/85 (80%)	314/464 (67,7%)	Ref	1,91 (1,08 - 3,36)
	Hiperpolimedicado (≥10 Fármacos)	17/85 (20%)	150/464 (32,3%)	0,029	

NS: No significativa. MPI: Medicación Potencialmente Inapropiada. Ref: Categoría de Referencia.

4.5.3. Morbilidad

A continuación se muestran los resultados del efecto de la intervención sobre los episodios asistenciales frecuentados, tanto a nivel hospitalario como a nivel ambulatorio.

4.5.3.1. Episodios asistenciales hospitalarios

Considerando los episodios asistenciales hospitalarios conjuntamente, el GI mostró un incremento no significativo de 0,11 HOSP/paciente durante los 12 meses posteriores a la intervención respecto a los 12 meses anteriores. Este incremento en HOSP se correspondió, desglosando los resultados de cada una de las variables individuales que lo componen, con un incremento no significativo de 0,27 DIH/paciente, y con una reducción no significativa de 0,17 SUH/paciente, tal y como se puede observar en la Tabla 25.

Tabla 25. Episodios asistenciales hospitalarios por paciente - Grupo Intervención

Variable	Pre-Intervención (n=277)	Post-Intervención (n=277)	ΔGI (IC95%)
HOSP/paciente (Media±SD)	2,54±6,95	2,65±8,14	0,11 (-1,02; 1,23)
DIH/paciente (Media±SD)	1,76±6,57	2,03±8,02	0,27 (-0,83; 1,38)
SUH/paciente (Media±SD)	0,78±1,73	0,62±1,08	-0,17 (-0,36; 0,03)

ΔGI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. HOSP: Episodios asistenciales hospitalarios. DIH: Días de Ingreso Hospitalario. SUH: Visitas al Servicio de Urgencias Hospitalarias. SD: Desviación Estándar.

En el mismo período, el GC experimentó un incremento no significativo en la variable compuesta de 0,41 HOSP/paciente, que se corresponde con incrementos no significativos de 0,37 DIH/paciente y 0,04 SUH/paciente, como se muestra en la Tabla 26.

Tabla 26. Episodios asistenciales hospitalarios por paciente - Grupo Control

Variable	Pre-Intervención (n=272)	Post-Intervención (n=272)	ΔGC (IC95%)
HOSP/paciente (Media±SD)	1,87±4,16	2,28±4,94	0,41 (-0,23; 1,04)
DIH/paciente (Media±SD)	1,26±3,86	1,64±4,72	0,37 (-0,23; 0,98)
SUH/paciente (Media±SD)	0,61±1,01	0,64±1,06	0,04 (-0,11; 0,11)

ΔGC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control. HOSP: Episodios asistenciales hospitalarios. DIH: Días de Ingreso Hospitalario. SUH: Visitas al Servicio de Urgencias Hospitalarias. SD: Desviación Estándar.

En la Tabla 27 se muestran los resultados del análisis comparativo de las diferencias experimentadas por el GI y por el GC entre las fases pre- y post-intervención. Se puede apreciar que en la variable compuesta se produjo un incremento menor para el GI de 0,3 HOSP/paciente, siendo esta diferencia no significativa. Respecto al análisis individualizado de las variables que componen HOSP, se produjo un incremento menor para el GI de 0,1 DIH/paciente, y una reducción mayor para el GI de 0,2 SUH/paciente, con diferencias no significativas en ambos casos.

Tabla 27. Episodios asistenciales hospitalarios. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Variable	ΔGI (IC95%)	ΔGC (IC95%)	ΔGI-ΔGC (IC95%)
HOSP/paciente (Media±SD)	0,11 (-1,02; 1,23)	0,41 (-0,23; 1,04)	-0,3 (-1,59; 0,99)
DIH/paciente (Media±SD)	0,27 (-0,83; 1,38)	0,37 (-0,23; 0,98)	-0,1 (-1,36; 1,16)
SUH/paciente (Media±SD)	-0,17 (-0,36; 0,03)	0,04 (-0,11; 0,11)	-0,2 (-0,45; 0,04)

SD: Desviación Estándar. ΔGI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. ΔGC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control. HOSP: Episodios asistenciales hospitalarios. DIH: Días de Ingreso Hospitalario. SUH: Visitas al Servicio de Urgencias Hospitalarias.

4.5.3.2. Episodios asistenciales ambulatorios

Durante los 12 meses posteriores a la intervención, se produjo en el GI un incremento no significativo de 0,01 AMBU/paciente respecto a los 12 meses anteriores; el cual se corresponde con los siguientes resultados a nivel de las distintas variables individuales: incrementos no significativos de 0,47 CAE/paciente, y reducciones no significativas de 0,25 SUAP/paciente y 0,22 y CAP/paciente (Tabla 28).

Tabla 28. Episodios asistenciales ambulatorios por paciente - Grupo Intervención

Variable	Pre-Intervención (n=277)	Post-Intervención (n=277)	ΔGI (IC95%)
AMBU/paciente (Media±SD)	18,29±11,04	18,29±11,47	0,01 (-1,14; 1,15)
CAE/paciente (Media±SD)	3,77±4,29	4,24±4,39	0,47 (-0,02; 0,96)
SUAP/paciente (Media±SD)	1,53±2,59	1,28±2,18	-0,25 (-0,56; 0,06)
CAP/paciente (Media±SD)	12,99±7,85	12,77±8,51	-0,22 (-1,03; 0,59)

ΔGI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. CAE: Consultas de Atención Especializada. SUAP: Visitas al Servicio de Urgencias de Atención Primaria. CAP: Consultas de Atención Primaria. SD: Desviación Estándar.

Durante ese mismo período, el GC experimentó una reducción significativa de 1,33 AMBU/paciente, cuyo desglose a nivel de las distintas variables individuales mostró incrementos no significativos de 0,15 CAE/paciente y 0,14 SUAP/paciente; y una reducción estadísticamente significativa de 1,63 CAP/paciente, tal y como se puede apreciar en la Tabla 29.

Tabla 29. Episodios asistenciales ambulatorios por paciente - Grupo Control

Variable	Pre-Intervención (n=272)	Post-Intervención (n=272)	ΔGC (IC95%)
AMBU/paciente (Media±SD)	17,75±10,07	16,42±11,66	-1,33 (-2,46; -0,2)
CAE/paciente (Media±SD)	3,51±4,31	3,66±4,28	0,15 (-0,32; 0,62)
SUAP/paciente (Media±SD)	1,55±2,7	1,69±3,31	0,14 (-0,47; 0,18)
CAP/paciente (Media±SD)	12,69±7,04	11,06±7,8	-1,63 (-2,43; -0,83)

ΔGC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control. CAE: Consultas de Atención Especializada. SUAP: Visitas al Servicio de Urgencias de Atención Primaria. CAP: Consultas de Atención Primaria. SD: Desviación Estándar.

Como se puede observar en la Tabla 30, después de la intervención se produjo un incremento mayor en el número total de AMBU en el GI respecto al GC de 1,34 AMBU/paciente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El análisis de las distintas variables individuales mostró un incremento mayor para el GI de 0,32 CAE/paciente y una reducción mayor para el GI de 0,4 SUAP/paciente, en ambos casos sin

diferencias estadísticamente significativas. Respecto al número de consultas de atención primaria, la reducción fue mayor para el GC en 1,41 CAP/paciente, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa.

Tabla 30. Episodios asistenciales ambulatorios por paciente. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Variable	Δ GI (IC95%)	Δ GC (IC95%)	Δ GI- Δ GC (IC95%)
AMBU/paciente (Media \pm SD)	0,01 (-1,14; 1,15)	-1,33 (-2,46; -0,2)	1,34 (-0,26; 2,94)
CAE/paciente (Media \pm SD)	0,47 (-0,02; 0,96)	0,15 (-0,32; 0,62)	0,32 (-0,36; 1)
SUAP/paciente (Media \pm SD)	-0,25 (-0,56; 0,06)	0,14 (-0,47; 0,18)	-0,4 (-0,85; 0,05)
CAP/paciente (Media \pm SD)	-0,22 (-1,03; 0,59)	-1,63 (-2,43; 0,83)	1,41 (0,27; 2,55)

Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control. CAE: Consultas de Atención Especializada. SUAP: Visitas al Servicio de Urgencias de Atención Primaria. CAP: Consultas de Atención Primaria. SD: Desviación Estándar.

4.5.4. Mortalidad

Tal y como se puede observar en la Tabla 31, durante los 12 meses posteriores a la intervención se observó en el GI un incremento no significativo en la proporción de pacientes fallecidos del 0,3% respecto al GC. En cuanto a los días de supervivencia, se observó una reducción no significativa de 0,65 días/paciente en el GI respecto al GC, tal y como se muestra en la Tabla 31 y se representa gráficamente en la Figura 13.

Tabla 31. Proporción de pacientes fallecidos y Días de Supervivencia

Variable	GI (n=277)	GC (n=272)	Δ GI-GC (IC95%)
Proporción de pacientes fallecidos (N/%)	5/277 (1,8%)	4/272 (1,5%)	0,3% (IC95: -1,8%; 2,5%)
Días de Supervivencia (Media \pm SD)	362,16 \pm 27,43	362,82 \pm 23,59	-0,65 (IC: -4,946; 3,638)

Δ GI-GC (IC95%): Diferencia entre GI y GC (Intervalo de Confianza 95%). SD: Desviación Estándar.

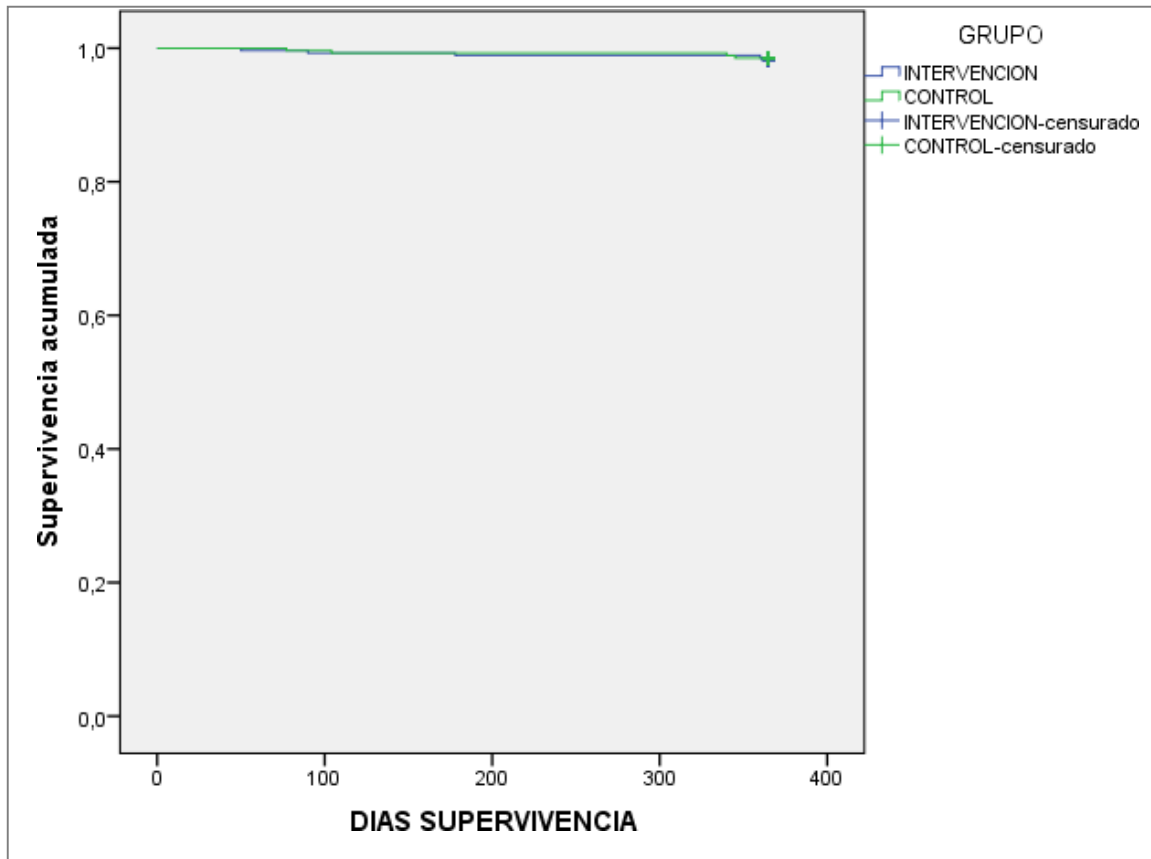


Figura 13. Media de días supervivencia a los 12 meses

4.5.5. Resultados económicos

En los siguientes epígrafes se muestran los resultados correspondientes al impacto económico de la intervención, tanto sobre el coste de los medicamentos implicados en las MPI como sobre el coste de los episodios asistenciales frecuentados.

4.5.5.1. Coste de medicamentos implicados en las MPI

Durante la fase post-intervención, en el GI se observó una reducción significativa del coste de los medicamentos implicados en las MPI de 57,33 €/paciente respecto a la fase pre-intervención, tal y como se muestra en la Tabla 32.

Tabla 32. Coste MPI por paciente - Grupo Intervención

Variable	Pre-Intervención (n=277)	Post-Intervención (n=277)	ΔGI (IC95%)
Coste MPI/paciente (Media±SD)	187,49±331,1 €	130,15±225,88 €	-57,33 (-83,99; -30,67) €

MPI: Medicaciones potencialmente inapropiadas. ΔGI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. SD: Desviación Estándar.

En el GC, el coste de los medicamentos implicados en las MPI sufrió un incremento no significativo de 14,77 €/paciente entre las fases pre- y post-intervención, como se puede apreciar en la Tabla 33.

Tabla 33. Coste MPI por paciente - Grupo Control

Variable	Pre-Intervención (n=272)	Post-Intervención (n=272)	Δ GC (IC95%)
Coste MPI/paciente (Media \pm SD)	180,29 \pm 298,41 €	195,06 \pm 431,45 €	14,77 (-22,95; 52,5) €

MPI: Medicaciones potencialmente inapropiadas. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control. SD: Desviación Estándar.

Por lo tanto, la comparación de las diferencias experimentadas por el GI y GC entre antes y después de la intervención respecto al coste de los medicamentos implicados en las MPI resultó en una reducción mayor para el GI en 72,11€, de forma estadísticamente significativa, tal y como se muestra en la Tabla 34.

Tabla 34. Coste MPI por paciente. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Variable	Δ GI (IC95%)	Δ GC (IC95%)	Δ GI- Δ GC (IC95%)
Coste MPI/paciente (Media \pm SD)	-57,33 (-83,99; -30,67) €	14,77 (-22,95; 52,498) €	-72,11 (-118,06; -26,15) €

MPI: Medicaciones potencialmente inapropiadas. SD: Desviación Estándar. Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control.

La representación del coste de los medicamentos implicados en las MPI detectadas en el GI y en el GC durante las fase pre- y post-intervención, en valores absolutos, se representa en la Figura 14.

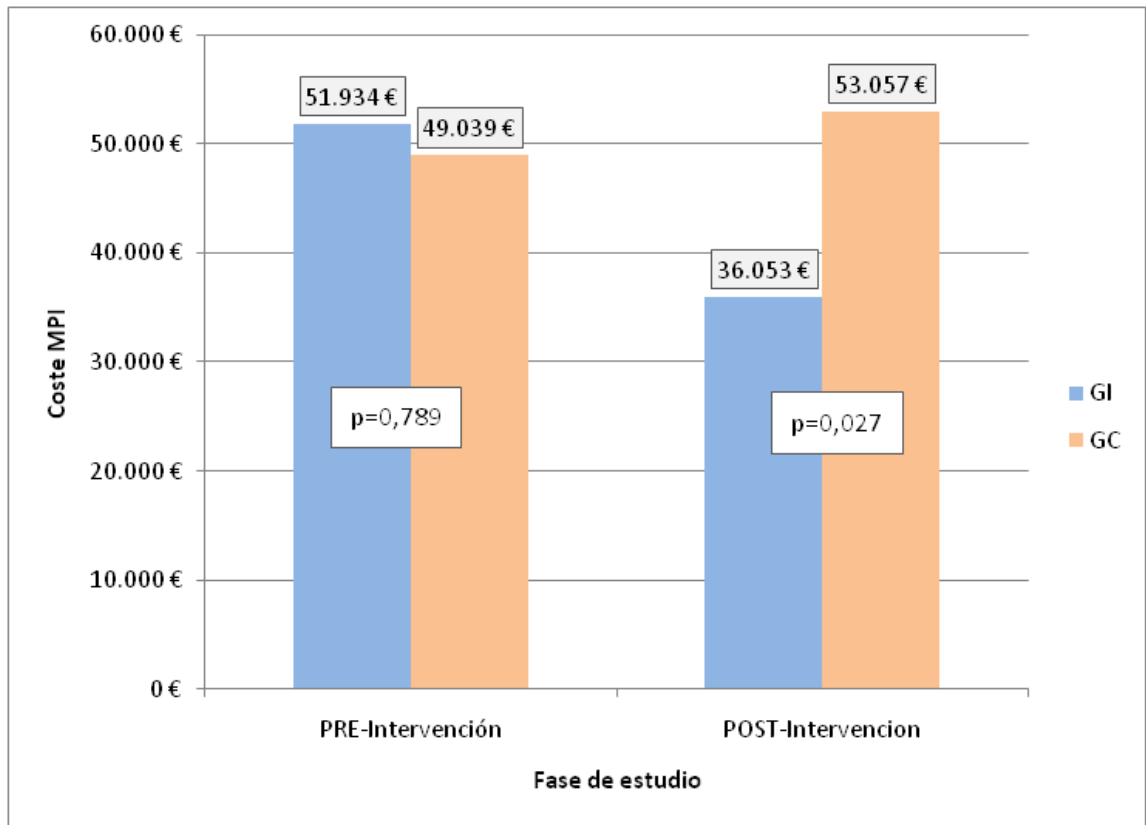


Figura 14. Coste total de los medicamentos implicados en las MPI

4.5.5.2. Costes de episodios asistenciales

Como se puede observar en la Tabla 35, durante los 12 meses posteriores a la intervención, el coste de los episodios asistenciales frecuentados por los pacientes del GI experimentó un incremento no significativo de 205,86€/paciente respecto a los 12 meses anteriores.

Tabla 35. Coste episodios asistenciales por paciente - Grupo Intervención

Variable	Pre-Intervención (n=277)	Post-Intervención (n=277)	Δ GI (IC95%)
CMORBI/paciente (Media \pm SD)	2275,68 \pm 5458,18 €	2481,53 \pm 6589,62 €	205,86 (-696,27; 1107,98) €

CMORBI: Coste de morbilidad (episodios asistenciales frecuentados). Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. SD: Desviación Estándar.

En el GC, el coste de los episodios asistenciales mostró un incremento no significativo de 267,03€/paciente entre las fases pre- y post-intervención, como se muestra en la Tabla 36.

Tabla 36. Coste episodios asistenciales por paciente - Grupo Control

Variable	Pre-Intervención (n=272)	Post-Intervención (n=272)	Δ GC (IC95%)
CMORBI/paciente (Media \pm SD)	1820,98 \pm 3266,33 €	2088,01 \pm 3954,55 €	267,03 (-230,5; 764,55) €

CMORBI: Coste Morbilidad - episodios asistenciales frecuentados. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control. SD: Desviación Estándar.

Finalmente, el análisis comparativo de las diferencias en los costes de los episodios asistenciales frecuentados por los pacientes del GI y GC entre los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención, resultó en un incremento menor para el GI en 61,17€/paciente, siendo las diferencias entre ambos grupos no estadísticamente significativas, como se puede apreciar en la Tabla 37.

Tabla 37. Coste episodios asistenciales por paciente. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Variable	Δ GI (IC95%)	Δ GC (IC95%)	Δ GI- Δ GC (IC95%)
CMORBI/paciente (Media \pm SD)	205,86 (-696,27; 1107,98) €	267,03 (-230,5; 764,55) €	-61,17 (-1.094,21; 971,87) €

CMORBI: Coste Morbilidad - episodios asistenciales frecuentados. SD: Desviación Estándar. Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control.

4.6. ANÁLISIS ADICIONALES

En el estudio de los factores relacionados con la presencia de MPI, se observó que la única asociación significativa fue la prescripción crónica de 10 o más medicamentos (ver Tabla 15). Por este motivo, se evaluó el efecto de la intervención sobre el subgrupo de pacientes que tenían prescritos 10 o más medicamentos crónicos. Las variables que se incluyeron en este análisis fueron: proporción de pacientes con MPI, número medio de MPI/paciente, episodios asistenciales frecuentados (tanto hospitalarios como ambulatorios), mortalidad (proporción de pacientes fallecidos y días de supervivencia), y costes (de medicamentos y episodios asistenciales), cuyos resultados se muestran a continuación.

4.6.1. Análisis de Subgrupos

El subgrupo de pacientes con 10 o más medicamentos crónicos prescritos estaba compuesto por 167 pacientes, de los cuales 81 (48,5%) correspondieron al GI y 86 (51,5%) al GC. En el GI la edad media de los pacientes fue de 79,5 \pm 6,8 años, y 51/81 (63%) pacientes fueron mujeres. Los pacientes del GC presentaron una edad media de 77,5 \pm 7,2 años, y 48/86 (55,8%) pacientes fueron mujeres. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre GI y GC para estas características basales ($p=0,063$ y $p=0,431$ para edad y sexo, respectivamente).

Como se puede observar en la Tabla 38, entre la fase pre-intervención, el GI experimentó reducción significativa de la proporción de pacientes con MPI en un 11,1%. También se observaron reducciones significativas del número de MPI en 0,59 MPI/paciente, y del coste de los medicamentos implicados en las MPI en 93,89 €/paciente.

En cuanto a los episodios asistenciales hospitalarios y ambulatorios, se observaron incrementos no significativos de 0,14 HOSP/paciente y 1,57 AMBU/paciente, respectivamente. Se observó también un incremento no significativo del coste de los episodios asistenciales frecuentados de 78,14 €/paciente.

Respecto a la mortalidad, 5/81 (6,2%) pacientes fallecieron durante el período post-intervención.

Tabla 38. Pacientes con ≥ 10 medicamentos - Grupo Intervención

Variable	Pre-Intervención (n=81)	Post-Intervención (n=81)	Δ GI (IC95%)
Pacientes con MPI (N/%)	71/81 (87,7%)	62/81 (76,5%)	-11,1% (-18,1%; -4,1%)
MPI/paciente (Media \pm SD)	2,09 \pm 1,53	1,49 \pm 1,27	-0,59 (-0,79; -0,4)
HOSP/paciente (Media \pm SD)	3,89 \pm 9,35	4,02 \pm 7,42	0,14 (-2,34; 2,61)
AMBU/paciente (Media \pm SD)	22,63 \pm 12,15	24,2 \pm 13,47	1,57 (-1,11; 4,25)
MORT (N/%)	-----	5/81 (6,2%)	-----
Coste MPI/paciente (Media \pm SD)	288,42 \pm 456,2 €	194,52 \pm 289,19 €	-93,89 (-159,03; -28,76) €
CMORBI/paciente (Media \pm SD)	3477,42 \pm 7184,86 €	3555,56 \pm 5976,2 €	78,14 (-1896,11; 2052,38) €

MPI: Medicaciones potencialmente inapropiadas. HOSP: Episodios asistenciales hospitalarios. AMBU: Episodios asistenciales ambulatorios. MORT: Mortalidad (proporción de pacientes fallecidos). CMORBI: Coste de episodios asistenciales. Δ GI (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Intervención. SD: Desviación Estándar.

La Tabla 39 muestra los resultados obtenidos en el GC para las distintas variables. La proporción de pacientes con MPI permaneció invariable entre las fases pre- y post-intervención, y únicamente se observó reducción significativa para el número de MPI en 0,13 MPI/paciente.

En cuanto al coste de los medicamentos implicados en las MPI y al número de episodios asistenciales ambulatorios, el GC experimentó reducciones no significativas de 9,51 €/paciente y 2,14 AMBU/paciente, respectivamente.

Igualmente, se produjo un incremento no significativo del número de episodios asistenciales hospitalarios en 1,28 HOSP/paciente; y del coste de los episodios asistenciales en 886,79 €/paciente.

La proporción de pacientes fallecidos durante el período post-intervención fue 3/86 (3,5%) pacientes.

Tabla 39. Pacientes con ≥ 10 medicamentos - Grupo Control

Variable	Pre-Intervención (n=86)	Post-Intervención (n=86)	Δ GC (IC95%)
Pacientes con MPI (N/%)	79/86 (91,9%)	79/86 (91,9%)	-----
MPI/paciente (Media \pm SD)	2,13 \pm 1,37	2 \pm 1,26	-0,13 (-0,22; -0,04)
HOSP/paciente (Media \pm SD)	2,31 \pm 4,59	3,59 \pm 6,46	1,28 (-0,27; 2,83)
AMBU/paciente (Media \pm SD)	21,3 \pm 10,34	19,16 \pm 10,16	-2,14 (-4,33; 0,05)
MORT (N/%)	-----	3/86 (3,5%)	-----
Coste MPI/paciente (Media \pm SD)	268,34 \pm 421,19 €	258,84 \pm 376,59 €	-9,51 (-32,56; 13,54) €
CMORBI/paciente (Media \pm SD)	2254,85 \pm 3615,63 €	3141,64 \pm 5092,2 €	886,79 (-317,09; 2090,67) €

MPI: Medicaciones potencialmente inapropiadas. HOSP: Episodios asistenciales hospitalarios. AMBU: Episodios asistenciales ambulatorios. MORT: Mortalidad (proporción de pacientes fallecidos). CMORBI: Coste de episodios asistenciales. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control. SD: Desviación Estándar.

Al comparar las diferencias experimentadas por el GI y GC entre las fases pre- y post-intervención, cuyos resultados se muestran en la Tabla 40; se observó que la reducción fue mayor para el GI que para el GC, de forma estadísticamente significativa, para la proporción de pacientes con MPI en un 11,1%, para el número medio de MPI/paciente en 0,46 MPI/paciente, y para el coste de los medicamentos implicados en las MPI en 84,37 €/paciente.

En cuanto a AMBU, se observó un incremento mayor para el GI que para el GC en 3,71 AMBU/paciente, también de forma estadísticamente significativa.

Respecto al número de HOSP y al coste de los episodios asistenciales, el incremento para el GI fue menor que en el GC en 1,14 HOSP/paciente y 808,65 €/paciente, respectivamente, en ambos casos sin diferencias estadísticamente significativas.

La proporción de pacientes fallecidos fue un 2,7% mayor en el GI que en el GC, sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 40. Pacientes con ≥ 10 medicamentos. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Variable	Δ GI (IC95%)	Δ GC (IC95%)	Δ GI- Δ GC (IC95%)
Pacientes con MPI (N/%)	-11,1% (-18,1%; -4,1%)	-----	-11,1% (-17,8%; 4,4%)
MPI/paciente (Media \pm SD)	-0,59 (-0,79; -0,4)	-0,13 (-0,22; -0,04)	-0,46 (-0,67; -0,26)
HOSP/paciente (Media \pm SD)	0,14 (-2,34; 2,61)	1,28 (-0,27; 2,83)	-1,14 (-4; 1,72)
AMBU/paciente (Media \pm SD)	1,57 (-1,11; 4,25)	-2,14 (-4,33; 0,05)	3,71 (0,28; 7,13)
MORT (N/%)	-----	-----	2,7% (-3,9%; 9,2%)
Coste MPI/paciente (Media \pm SD)	-93,89€ (-159,03; 28,76)	-9,51€ (-32,56; 13,54)	-84,37€ (-151,38; -17,39)
CMORBI/paciente (Media \pm SD)	78,14€ (-1896,11; 2052,38)	886,79€ (-317,09; 2090,67)	-808,65€ (-3073,67; 1456,36)

MPI: Medicaciones potencialmente inapropiadas. HOSP: Episodios asistenciales hospitalarios. AMBU: Episodios asistenciales ambulatorios. MORT: Mortalidad (proporción de pacientes fallecidos). CMORBI: Coste de episodios asistenciales. Δ GC (IC95%): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención (Intervalo de Confianza 95%) en el Grupo Control. SD: Desviación Estándar.

5. DISCUSIÓN

La principal aportación del presente estudio fue el conocimiento de que la revisión sistemática de la medicación realizada por el farmacéutico es efectiva para reducir tanto la proporción de los pacientes con MPI en un 13,7% como el número de MPI en torno al 26%.

También se comprobó que el empleo de una combinación de diferentes herramientas de detección de MPI contribuyó sustancialmente a detectar una mayor cantidad de MPI y en consecuencia, plantear una mayor cantidad de posibles escenarios de la optimización del balance beneficio-riesgo y/o coste-efectividad de la prescripción en los adultos mayores polimedicados.

5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

5.1.1. Nivel clúster

Nuestro estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de los médicos incluidos en el estudio (edad, sexo, experiencia profesional), por lo tanto que ambos grupos fueron comparables.

5.1.2. Nivel paciente

El análisis comparativo de las características basales de los pacientes mostró diferencias estadísticamente significativas entre GI y GC respecto a las siguientes patologías crónicas: arteriopatía periférica y enfermedad renal crónica, cuando se compararon individualmente. Sin embargo, consideramos que ambos grupos fueron comparables, puesto que al evaluar globalmente la comorbilidad de los pacientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las siguientes variables: Índice de Comorbilidad de Charlson, número de patologías crónicas, proporción de pacientes con múltiples condiciones crónicas.

5.2. PREVALENCIA DE MPI

Antes de la intervención, la proporción de pacientes con MPI fue del 84,1% en el GI y del 84,9% en el GC, mientras que el número medio de MPI por paciente fue de $1,65 \pm 1,22$ y $1,72 \pm 1,25$ en GI y GC respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En la literatura existen numerosos estudios descriptivos, los cuales muestran una amplia variabilidad en la prevalencia de MPI. Algunas de las causas de esta variabilidad podrían ser, por ejemplo, la herramienta de detección empleada, o la muestra de pacientes sobre la que se evaluó.

Algunos estudios que detectan MPI mediante la aplicación de los criterios de Beers muestran proporciones de pacientes mayores con MPI que oscilan entre el 20,5% y el 36,9% (Eiras et al., 2016; Opondo et al., 2012), sensiblemente inferior a porcentajes situados entre el 32,8% y el 58,1% que muestran otros estudios basados en la aplicación de los criterios STOPP/START (Cruz-Esteve et al., 2017; Hernández Perella et al., 2013; Parodi López et al., 2014), posiblemente explicado por la menor capacidad de detección de los criterios de Beers (Ubeda et al., 2012). Sin embargo, estos resultados siguen siendo inferiores a los obtenidos en nuestro estudio, ya que nosotros, además de los criterios STOPP/START, empleamos otras herramientas adicionales en la detección de MPI.

Un estudio que evalúa la prevalencia de MPI mediante los criterios STOPP/START y que incluye pacientes mayores de 65 años y en tratamiento con 5 o más fármacos crónicos, similares a los de nuestro estudio, muestra una prevalencia de pacientes con MPI del 73,5% (Paci et al., 2015), considerablemente superior a las obtenidas por los autores, pero que todavía es inferior a la obtenida en nuestro estudio. Como hemos comentado anteriormente, este hecho puede ser debido, entre otros factores, al empleo de una combinación de diferentes herramientas de detección de MPI en nuestro estudio, y de los criterios STOPP/START como única herramienta de detección en el estudio de Paci; y además porque Paci emplea la versión original de dichos criterios, la cual considera 87 situaciones de MPI (Delgado et al., 2009), frente a las 118 situaciones descritas en la versión actualizada que empleada en nuestro estudio (Delgado Silveira et al., 2015).

5.3. VARIABLES PRINCIPALES

5.3.1. Proporción de pacientes con MPI

Nuestro estudio mostró una reducción significativa de la proporción de pacientes con MPI en el GI (-14,1%; IC95%: -18,3%; -9,8%), mientras que en el GC la reducción no mostró significación estadística (-0,4%; IC95%: -1,6%; 0,9%). La comparación entre las diferencias experimentadas por GI y GC mostró que la reducción fue significativamente mayor para el GI (-13,7%; IC95%: -18,2%; -9,3%).

Nuestros resultados están en línea con los obtenidos en los estudios OPTI-SCRIPT y D-PRESCRIBE, aunque en nuestro estudio se observó una menor reducción de la proporción de pacientes con MPI respecto a los estudios anteriores, tanto para el GI como para el GC. En el estudio OPTI-SCRIPT se obtuvieron reducciones del 48% y del 23% para GI y GC, respectivamente (Clyne et al., 2015); mientras que en el estudio D-PRESCRIBE estas reducciones son del 43% y 12% para GI y GC, respectivamente (Martin et al., 2018). Una posible explicación a estas diferencias podría radicar en la proporción inicial de pacientes con MPI, alrededor del 84% en nuestro, y del 100% en los estudios OPTI-SCRIPT y D-PRESCRIBE, ya que uno de los criterios de inclusión es presentar al menos una MPI.

5.3.2. Número medio de MPI por paciente

El número medio de MPI por paciente se redujo significativamente tanto en el GI (-0,5; IC95%: -0,6; -0,41) como en el GC (-0,07; IC95%: -0,11; -0,03). La comparación entre las reducciones experimentadas por GI y GC mostró que la reducción fue significativamente mayor para el GI (-0,43; IC95: -0,54; -0,32).

Estos resultados son similares a los observados en el estudio OPTI-SCRIPT, en el que, al igual que sucedía con la proporción de pacientes con MPI, también se observan mayores reducciones en el número medio de MPI por paciente respecto a nuestro estudio tanto en el GI como en el GC (reducción de 0,61 y 0,21 MPI/paciente en GI GC, respectivamente) (Clyne et al., 2015), posiblemente por la mayor prevalencia de MPI al inicio en el estudio OPTI-SCRIPT respecto a nuestro estudio.

En nuestro estudio se observó una reducción del número de MPI totales del 30,3% en el GI y del 4,1% en el GC.

Estos resultados coinciden parcialmente con los observados en el estudio de Denneboom, que muestra un porcentaje de reducción de MPI, expresado como porcentaje de

recomendaciones que conducen a un cambio en la medicación del 29,8% en el GI y del 17,2% en el GC (Denneboom et al., 2007). Una posible explicación a las diferencias entre las reducciones de MPI experimentadas en los GC del estudio de Denneboom y el nuestro puede ser porque en el estudio de Denneboom se envía información a los médicos del GC sobre las MPI detectadas en sus pacientes, mientras que en nuestro estudio no se realizó ningún tipo de intervención sobre el GC.

Nuestros resultados son bastante diferentes, sin embargo, a los obtenidos en el estudio REMEI, el cual muestra una aceptación de recomendaciones sobre las MPI detectadas en el GI del 80,9% (no aportan datos de reducción de MPI en el GC) (Campins et al., 2017), frente al 30,3% obtenido en nuestro estudio (Campins et al., 2017). Esta diferencia podría ser explicada por la convocatoria de reuniones presenciales entre médico y farmacéutico para discutir y confirmar las MPI detectadas por el farmacéutico, y para consensuar las estrategias de manejo de dichas MPI. Como ponen de manifiesto otros estudios, la comunicación presencial entre los profesionales sanitarios es más efectiva que la simple comunicación escrita (Denneboom et al., 2007; Santos et al., 2019). Sin embargo, este contacto presencial no fue posible en nuestro estudio, porque la selección y el reclutamiento de los pacientes se realizó el día anterior a la visita médica, y por la elevada dispersión geográfica de los centros participantes.

Diversas revisiones sistemáticas muestran resultados sobre mejoría en la adecuación de la prescripción en pacientes mayores, expresado como reducción de la puntuación del cuestionario MAI en la mayoría de los casos, las cuales oscilan entre 2-4,9 puntos para los GI; y entre 0,3-0,9 puntos para los GC (Rankin et al., 2018; Riordan et al., 2016). Estos resultados, que representan una reducción entre el 27,7-39,2% para el GI, y entre el 5,1-6,7% para el GC, son coincidentes con los porcentajes de reducción de MPI del 30,3% y 4,1% obtenidos en nuestro estudio para GI y GC, respectivamente (Rankin et al., 2018; Riordan et al., 2016).

5.4. VARIABLES SECUNDARIAS

5.4.1. Caracterización de las MPI

5.4.1.1. Tipos de MPI

En la literatura se han encontrado numerosos estudios que describen incidentes relacionados con medicamentos (American Society of Health-System Pharmacists, 1998), los cuales pueden variar ampliamente en función tanto de la terminología empleada como del ámbito asistencial donde se realizó el estudio (Alós Almiñana & Bonet Deán, 2008; Andrés-Lázaro et al., 2013; Carrillo et al., 2020; Gray et al., 2018; Khalil & Huang, 2020; Laatikainen et al., 2017; Martínez Jiménez et al., 2012; Stockton et al., 2017; Yadesa et al., 2021).

En nuestro estudio la descripción de los diferentes tipos de MPI se realizó en base a la clasificación de RNM del Tercer Consenso de Granada (Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS131). Universidad de Granada. et al., 2007). Por lo tanto, para comparar nuestros resultados con otros estudios, hemos seleccionado aquellos que describen RNM, y que se han realizado preferentemente en los ámbitos ambulatorio o de las urgencias hospitalarias. Ninguno de estos estudios considera requisitos de eficiencia en la tipificación de RNM, ya que se basan en la aplicación de las categorías de RNM tal y como se enunciaron en el Tercer Consenso de Granada (Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS131).

Universidad de Granada. et al., 2007), mientras que en nuestro estudio se realizó una adaptación de estas categorías para incluir el requisito de eficiencia.

El tipo de MPI más común observado en nuestro estudio fue inseguridad cuantitativa, al cual pertenecieron un 36,5% de los casos; seguido de los tipos efecto de medicamento innecesario y eficiencia, con el 20,6% y 16,9% de los casos, respectivamente.

Nuestros resultados muestran diversas diferencias respecto a otros estudios, los cuales muestran que el tipo de RNM más frecuente es de ineffectividad. Una posible explicación a este hecho podría ser la edad de los pacientes, entre 39-61 años en los otros trabajos (Calderón, 2007; Garcia-Jimenez, 2008; Martínez Jiménez et al., 2012; Ramos Linares et al., 2010; Sotoca Momblona et al., 2009), inferior a la edad media en torno a los 77 años de los pacientes incluidos en nuestro estudio, los cuales pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas. Además, en nuestro estudio estamos hablando de RNM potenciales, es decir, que no tuvieron porque provocar necesariamente un daño en el paciente, mientras que los otros estudios describen RNM reales, que sí generaron daño, y que motivó la visita al centro de salud (Martínez Jiménez et al., 2012; Sotoca Momblona et al., 2009), o al servicio de urgencias (Calderón, 2007; Garcia-Jimenez, 2008; Ramos Linares et al., 2010).

5.4.1.2. Causas de MPI

En nuestro estudio la causa de MPI más frecuente fue la duración inadecuada, con un 30,7% de los casos, seguido de la selección de medicamentos no considerados de primera elección, a la cual correspondieron el 15,8% de las causas de MPI detectadas.

Análogamente a la comparación efectuada en el apartado anterior; hemos comparado nuestros resultados de causas de MPI con otros trabajos publicados que describen PRM, preferiblemente en el ámbito ambulatorio o de las urgencias hospitalarias.

En ninguno de estos trabajos consta como PRM la disponibilidad de alternativas más coste-efectivas, puesto que se basan en la aplicación estricta de las categorías de PRM enunciadas en el Tercer Consenso de Granada (Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS131). Universidad de Granada. et al., 2007), el cual no considera criterios de coste-efectividad en la determinación de PRM.

En el estudio de Martínez et al., que analiza las causas de RNM que motivan la visita a un SUAP, se observa que el principal PRM fue el problema de salud insuficientemente tratado, a diferencia de nuestro estudio, que fue la duración inapropiada. Esta diferencia se puede explicar en base a la edad media de los pacientes incluidos, de aproximadamente 39 años en el estudio de Martínez, inferior a los aproximadamente 77 años de los pacientes incluidos en nuestro estudio, más propensos a presentar situaciones que puedan dar lugar a efectos adversos relacionados con la seguridad (Martínez Jiménez et al., 2012).

Nuestros resultados coinciden parcialmente con los PRM descritos en otros estudios realizados en el ámbito de las urgencias hospitalarias. Por ejemplo, en el estudio de Guerra se observa que el escenario de MPI más frecuente es el uso crónico de hipnóticos (Marta Guerra-Prado & Catalá-Pindado, 2018), similar a la duración inapropiada de benzodiacepinas como causas de MPI más frecuente observada en nuestro estudio. El estudio de Ucha, que analiza los PRM más frecuentes en función del grupo terapéutico implicado, muestra que para los medicamentos del sistema digestivo el PRM más frecuente fue la administración inapropiada, el cual no se registró en nuestro puesto que nosotros analizamos únicamente causas de prescripción inadecuada. Para los medicamentos del sistema nervioso, Ucha muestra que el

principal PRM es la dosificación inadecuada(Ucha-Sanmartin, 2012), ligeramente diferente a la duración inapropiada como causa de MPI más frecuentemente detectada en nuestro estudio, ya que en nuestro caso consideramos como causas de MPI independientes la dosis-frecuencia y la duración inapropiadas, mientras que en el estudio de Ucha se consideran conjuntamente, tal y como se describe en el Tercer Consenso de Granada(Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS131). Universidad de Granada. et al., 2007).

5.4.1.3. Medicamentos implicados en las MPI

En nuestro estudio, los medicamentos más comúnmente implicados en las MPI correspondieron, por este orden, a los sistemas anatómicos N (sistema nervioso), C (sistema cardiovascular), y A (aparato digestivo); a los cuales pertenecieron el 39,5%, 20,9% y 16,2%, respectivamente, de los medicamentos implicados en las MPI.

Otros trabajos muestran también una elevada prevalencia de los medicamentos que actúan en el sistema nervioso y en el sistema cardiovascular, como los estudios de García y Martínez, en los cuales el sistema anatómico N está implicado en el 21,9% y 23,6% de los RNM detectados en urgencias hospitalarias y de AP, respectivamente, mientras que el sistema anatómico C está implicado en el 16,7% y 11,1% de los RNM, respectivamente(García-Jimenez, 2008; Martínez Jiménez et al., 2012).

Sin embargo, nuestros resultados difieren ligeramente de los obtenidos en el estudio de Calderón, en el cual los medicamentos implicados en los RNM que motivan visita al servicio de urgencias de un hospital pertenecen principalmente al sistema anatómico C (sistema cardiovascular), al cual pertenecen el 37,8% de los medicamentos implicados en los RNM detectados, y al sistema anatómico R (sistema respiratorio), con un 22,2% de los casos(Calderón, 2007). Las diferencias con nuestro estudio se pueden explicar en base al ámbito asistencial de realización del estudio, que en nuestro caso se realizó en AP, donde los pacientes están en una situación estable de su patología, mientras que el estudio de Calderón se realiza en urgencias del hospital, donde es probable que muchos pacientes acudan por descompensaciones de patologías cardiovasculares y respiratorias.

El estudio de Castro-Cels muestra que el 17,6% de los medicamentos implicados en RNM que motivan visitas al servicio de urgencias de un hospital son antiinfecciosos(Castro Cels, 2015); los cuales tuvieron una presencia prácticamente testimonial en nuestro estudio, únicamente con un 0,2% de los casos. Una posible explicación a esta diferencia es que en nuestro estudio se consideraron únicamente los medicamentos crónicos para la detección de MPI, y los antiinfecciosos se prescriben mayormente con una duración finita para el tratamiento de procesos agudos.

En el estudio de Paci, que evalúa la prevalencia de MPI en pacientes mayores y polimedicados en AP, similares a los incluidos en nuestro estudio muestra, sin embargo, algunas diferencias respecto a los medicamentos implicados en las MPI(Paci et al., 2015). En primer lugar, la elevada proporción de antiagregantes (41,9%) puede ser debida a la herramienta utilizada, que es la versión original de los criterios STOPP/START, la cual considera potencialmente inapropiada la omisión de antiagregantes en pacientes diabéticos con uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular(Delgado et al., 2009); mientras que en nuestro estudio la proporción de medicamentos del grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos) presentó una implicación bastante menor (9,1%), ya que no se consideró potencialmente inapropiada la omisión de antiagregación en estos pacientes en base a las recomendaciones emitidas por de las sociedades científicas participantes en el "*Compromiso*

por la Calidad de las Sociedades Científicas en España" acerca de no utilizar antiagregantes en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular (Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, 2014). Otra diferencia importante entre nuestros resultados y los publicados por Paci es en referencia a los medicamentos del sistema anatómico N, que en nuestro estudio supusieron el 39,5% de las MPI, proporción bastante superior al 21,8% de benzodiazepinas mostrado por Paci (Paci et al., 2015). Estas diferencias también pueden ser explicadas por la herramienta de detección utilizada, ya que la versión original de los criterios STOPP/START empleada en el estudio de Paci considera potencialmente inapropiada la utilización prolongada de benzodiazepinas de vida media larga o con metabolitos de larga acción (por ejemplo: clordiazepóxido, clorazepato, diazepam) (Delgado et al., 2009); mientras que la versión actualizada de los criterios STOPP/START empleada en nuestro estudio considera potencialmente inapropiado el uso prolongado de cualquier benzodiazepina (Delgado Silveira et al., 2015), incluyendo por ejemplo, lorazepam, bromazepam o aprazolam, por citar alguna de las benzodiazepinas más comúnmente presentes en las MPI detectadas en nuestro estudio, las cuales al no ser de vida media larga no fueron consideradas como potencialmente inapropiadas en el estudio de Paci.

5.4.2. Asociación de las características basales de los pacientes con la existencia de MPI.

En nuestro estudio, la única característica basal del paciente que mostró asociación estadísticamente significativa con la presencia de MPI fue la hiperpolimedicación, la cual se asoció con una probabilidad de presentar MPI 1,91 veces superior (OR: 1,91; IC95%: 1,08-3,36) que la polimedicación.

Nuestros resultados están en línea con los obtenidos por otros autores, los cuales destacan la importancia de la asociación entre el mayor número de medicamentos y la presencia de MPI (Hyttinen et al., 2019; Shade et al., 2017; Ubeda et al., 2012).

Para otras características del paciente, como edad o sexo, esta asociación no es tan clara. Por ejemplo, el estudio de base poblacional de Schubert muestra asociación significativa entre el sexo femenino y la presencia de MPI (OR: 1,39; IC95%: 1,34-1,44), pero esta asociación es más intensa para la hiperpolimedicación (OR: 5,16; IC95%: 4,87-5,47) (Schubert et al., 2013).

El estudio de García, que evalúa la presencia de RNM en urgencias del hospital, no muestra asociación estadísticamente significativa entre la polimedicación y la presencia de RNM cuando se considera polimedicación como 5 fármacos, pero esta asociación sí es significativa cuando se consideran 6 o más fármacos en la definición de polimedicación (García et al., 2008); poniendo de manifiesto la importancia del número de medicamentos en la aparición de problemas de salud.

5.4.3. Morbilidad



5.4.3.1. Episodios asistenciales hospitalarios

En nuestro estudio, se observó en el GI un incremento no significativo de 0,11 HOSP/paciente (variable compuesta), resultante del incremento no significativo 0,27 DIH/paciente y de la reducción no significativa de 0,17 SUH/paciente. En el GC se observó

un incremento no significativo de 0,41 HOSP/paciente, como resultado de la combinación de los incrementos no significativos de 0,37 DIH/paciente y 0,04 SUH/paciente.

El estudio de Campins evalúa la proporción de pacientes hospitalizados en vez de duración de la estancia, y observa un 1,9% menos de pacientes hospitalizados en el GI que en el GC. Respecto al número medio de visitas a urgencias, observa que en el GI se producen 0,2 visitas/paciente menos que en el GC; sin diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las dos variables(Campins et al., 2017).

El estudio de Schmidt-Mende evalúa el impacto sobre los recursos sanitarios agudos, expresado como la proporción de pacientes que experimentaron un ingreso hospitalario o una visita a urgencias (variable combinada), a diferencia de nuestro estudio, donde expresamos la frecuentación hospitalaria como la suma de días de ingreso hospitalario y visitas a urgencias (variable compuesta). En el estudio de Schmidt-Mende se observa una mayor proporción de pacientes que consumen recursos sanitarios agudos en el GI (22,8%) que en el GC (22%), mostrando una tendencia inversa a la reducción no significativa observada en nuestro estudio; con diferencias no estadísticamente significativas (0,8%; IC95%: -0,7%; 2,4%)(Schmidt-Mende et al., 2017).

Nuestros resultados sobre ingresos hospitalarios están en línea con el metaanálisis de Thomas, que evalúa la efectividad de ensayos controlados y aleatorizados de intervenciones lideradas por farmacéuticos hospitalarios y comunitarios en la reducción de ingresos hospitalarios no planificados en personas mayores. Este metaanálisis muestra una tendencia a la reducción de ingresos hospitalarios en las intervenciones lideradas por farmacéuticos hospitalarios (RR: 0.97; IC95%: 0.88-1.07), pero, inversamente a la tendencia a la reducción observada en nuestro estudio, Thomas observa una ligera tendencia al incremento de ingresos hospitalarios como consecuencia de intervenciones lideradas por farmacéuticos comunitarios cuando se analizan conjuntamente los datos de todas estas intervenciones (RR: 1.07; IC95: 0.96-1.20). Sin embargo, cuando se analizan únicamente aquellos estudios más similares al nuestro, es decir, dirigidos al paciente mayor (excluyendo aquellos estudios dirigidos específicamente a pacientes con insuficiencia cardíaca), y cuyo tiempo de seguimiento son 12 meses; se observa una tendencia a la reducción de ingresos hospitalarios (RR: 0,95; IC95%: 0,81-1,11)(Thomas et al., 2014), similar a nuestra intervención, sin diferencias significativas entre GI y GC en ninguno de los casos.

Un metaanálisis que muestra resultados diferentes a los nuestros es el realizado por Mizokami, el cual muestra un incremento significativo de las hospitalizaciones como consecuencia de revisiones de medicación de tipos I y II (RR: 1,22; IC95%: 1,07-1,38), mientras que las revisiones de tipo III muestran reducción significativa de hospitalizaciones (RR: 0,86; IC95%: 0,79-0,95)(Mizokami et al., 2019). Podemos considerar que la tendencia a la reducción de episodios asistenciales hospitalarios observada en nuestro estudio se situó entre medias de los resultados obtenidos por Mizokami, porque la intervención desarrollada en nuestro estudio fue más exhaustiva que las revisiones tipo I y II incluidas en dicho metaanálisis, las cuales consisten únicamente en revisión de la prescripción y de la adherencia, respectivamente; mientras que las revisiones tipo III se desarrollan siguiendo una metodología puramente implícita, consistentes en la revisión de cada medicación y de la condición clínica para el manejo de la enfermedad, y en contacto directo con el paciente; a diferencia de nuestra intervención, que consistió en una combinación de herramientas explícitas e implícitas sin presencia del paciente. Este hecho pudo haber influido

decisivamente en las diferencias observadas entre nuestro estudio y las revisiones tipo III incluidas en el metaanálisis de Mizokami.

Diversos estudios han evaluado la efectividad de diferentes intervenciones de revisión de la medicación sobre las hospitalizaciones relacionadas con medicamentos, los cuales muestran resultados dispares, oscilando desde las reducciones no significativas observadas en el estudio de Leendertse que muestra una razón de riesgos o "*Hazard Ratio*" (HR) de 0,5 (IC95%: 0,12-,1,59)(Leendertse et al., 2013), hasta las reducciones significativas mostradas en el estudio de Sloeserwij, en el que se observa una razón de tasas ajustadas (ARR) de 0,68 (IC95%: 0,57-0,82)(Sloeserwij et al., 2019); o el estudio de Malet-Larrea, que muestra una probabilidad de ser hospitalizado por eventos adversos a medicamentos 3,7 veces superior en el GC que en el GI (OR: 3.7; IC95%: 1.2-11.3)(Malet-Larrea et al., 2016). Sin embargo, estos beneficios sobre las hospitalizaciones relacionadas con medicamentos no son del todo concluyentes, como muestra el metaanálisis de Tecklenborg, en el cual no se observan reducciones estadísticamente significativas en hospitalizaciones, visitas a urgencias, o mortalidad(Tecklenborg et al., 2020). A pesar de todo, es difícil la comparación con nuestros resultados, ya que nosotros analizamos la totalidad de episodios asistenciales hospitalarios, independientemente de la causa, y no solamente la morbilidad atribuible a medicamentos.

5.4.3.2. Episodios asistenciales ambulatorios

En nuestro estudio, se incrementó ligeramente el número de AMBU en el GI (0,01 AMBU/paciente), mientras que en el GC se observó una reducción significativa de 1,33 AMBU/paciente (IC95%: 0,2-2,46). La comparación entre las diferencias experimentadas por GI y GC mostró un incremento mayor para el GI en 1,34 AMBU/paciente (IC95%: -0,26; 2,94), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La literatura es más escasa respecto al impacto de intervenciones de revisión de la medicación sobre los episodios asistenciales ambulatorios. Por ejemplo, el estudio REMEI, que evalúa el impacto sobre las consultas de atención especializada y sobre las consultas de AP, observa un incremento no significativo en el GI respecto al GC de 0,1 CAE/paciente y de 1 CAP/paciente(Campins et al., 2017), en línea con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Al igual que en nuestro estudio, esta tendencia a una mayor frecuentación ambulatoria redundaba en una tendencia a una menor frecuentación hospitalaria.

5.4.4. Mortalidad

Respecto a la mortalidad por cualquier causa, la proporción de pacientes fallecidos en nuestro estudio durante los 12 meses posteriores a la intervención fue del 1,8% en el GI y del 1,5% en el GC, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas.

Nuestros resultados están en línea con los obtenidos por Campins, que muestra una tendencia al incremento en la mortalidad en el GI respecto al GC, con una proporción de pacientes fallecidos superior en un 0,4% en el GI, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos(Campins et al., 2017). Estas diferencias no significativas son corroboradas por el metaanálisis de Johansson, que muestra una ligera tendencia al incremento de la mortalidad en el GI, con una OR: 1,02 (IC95%: 0,84-1,23)(Johansson et al., 2016). Más controversia existe respecto al impacto en mortalidad en otro metaanálisis, realizado por Bloomfield, en el que se muestra una reducción significativa de la mortalidad

como resultado de revisiones exhaustivas de la medicación (OR: 0,74; IC95%: 0,58-0,95). No obstante, estos datos deben ser interpretados con cautela, puesto que muestra de forma agregada los datos de mortalidad en estudios que presentan tiempos de seguimiento entre 1-12 meses, por lo que no se puede discernir si los resultados positivos de mortalidad se mantienen a lo largo del tiempo; y porque no se observan diferencias estadísticamente significativas entre GI y GC respecto a otras variables evaluadas, como hospitalizaciones, calidad de vida relacionada con la salud, o caídas (Bloomfield et al., 2020).

Estas diferencias no significativas respecto a mortalidad son corroboradas en el metaanálisis de Page, que muestra únicamente reducciones significativas de mortalidad en estudios no aleatorizados o determinadas intervenciones concretas de deprescripción de medicamentos específicos. Sin embargo, los resultados de estudios aleatorizados de intervenciones de deprescripción en pacientes polimedicados muestran diferencias no significativas, en línea con los resultados obtenidos en nuestro estudio, aunque con una tendencia inversa, ya que estos estudios incluidos en el metaanálisis de Page muestran tendencia a la reducción de mortalidad (OR: 0,82; IC95%: 0,61-1,11) (Page et al., 2016).

Estas diferencias no significativas entre GI y GC también se han observado en diferentes estudios que evaluaron la mortalidad debida a eventos adversos a medicamentos (Leendertse et al., 2013; Tecklenborg et al., 2020); pero como ya hemos comentado anteriormente, estos resultados no son comparables con nuestro estudio, puesto que nosotros hemos evaluado la mortalidad por todas las causas, y no solamente la atribuible a eventos adversos por medicamentos.

5.4.5. Resultados económicos

5.4.5.1. Costes de medicamentos implicados en las MPI

En nuestro estudio, el coste anual estimado de los medicamentos implicados en las MPI mostró una reducción estadísticamente significativa para el GI de -57,33 €/paciente (IC95%: -83,99; -30,67), lo que supone un ahorro del 30,6%, mientras que en el GC se observó un incremento no significativo de 14,77 €/paciente (IC95%: -22,95; 52,5), equivalente a un 8,2%). La comparación entre las diferencias experimentadas por ambos grupos mostró una reducción significativamente mayor para el GI en -72,11 €/paciente (IC95%: -118,06; -26,15).

Nuestros resultados están en línea con los obtenidos por Unutmaz, que obtiene una reducción neta estimada anual del coste de medicamentos por paciente de 86,4\$ (7,2\$ por paciente y mes), resultante de una reducción mensual por paciente de 12,8\$ como consecuencia de la retirada de medicamentos tras aplicación de los criterios STOPP, y de un incremento de 5,6\$ por paciente y mes secundario a la adición de nuevos medicamentos tras la aplicación de los criterios START (Unutmaz et al., 2018).

Nuestros resultados también son similares en términos generales a los obtenidos en el estudio REMEI, que estima un ahorro anual en medicamentos de 64,3€ por paciente atribuible a la intervención, como resultado de una reducción significativa en el GI de 233,75€ (IC95%: 169,83-297,67) y de 169,40€ (IC95%: 103,37-235,43) en el GC (reducción del 14,3% en GI vs 7,7% en GC, $p=0,041$) (Campins et al., 2019). A pesar de que el efecto global de la intervención sobre el coste de medicamentos puede ser similar entre el estudio de Campins y el nuestro, se pueden apreciar ciertas diferencias, como la mayor reducción tanto en el GI

como en el GC observada en el estudio de Campins, puesto que considera el coste de todos los medicamentos que toma el paciente, mientras que nosotros solamente consideramos el coste de los medicamentos implicados en las MPI. Por otro lado, la diferencia entre la reducción significativa experimentada en el GC en el estudio de Campins y el incremento no significativo observado en nuestro estudio puede ser explicado porque en nuestro estudio la aleatorización se realizó a nivel clúster mientras que en el estudio de Campins se realiza a nivel paciente, pudiendo producir cierta contaminación entre los pacientes de GI y GC atendidos por el mismo médico al aplicar a sus pacientes del GC las recomendaciones destinadas a los pacientes del GI.

En términos absolutos, nuestra intervención mostró un ahorro en medicamentos de 19.899,6€, el cual fue superior al coste de la intervención, de 7.706€, calculado en base al salario anual del farmacéutico y al tiempo empleado por el farmacéutico en la revisión de la medicación, de aproximadamente 30 minutos por paciente; lo que representa un ahorro de 2,59€ por cada euro invertido en la intervención. Estos resultados están en línea con los resultados publicados en la evaluación económica del estudio REMEI, que muestra un retorno de 2,38€ por cada euro invertido (Campins et al., 2019).

5.4.5.2. Costes de episodios asistenciales

Nuestro estudio mostró un incremento no significativo del coste de los episodios asistenciales de 205,86 €/paciente en el GI y de 267,03 €/paciente en el GC; por lo que el coste de los episodios asistenciales se incrementó en menor medida en el GI que en el GC en 61,17 €/paciente, sin diferencias estadísticamente significativas; lo que se traduciría, en términos absolutos, en una tendencia a que el coste de los episodios asistenciales se incremente menos para el GI en 15.879€.

La bibliografía sobre el impacto de la reducción de MPI sobre los costes asistenciales es escasa, y difícilmente comparable con nuestros resultados. Uno de los pocos estudios que evalúan estas variables es el realizado por Bryant, que muestra un ahorro de 35.266 libras derivados de haber prevenido 17 ingresos hospitalarios reales y 20 ingresos hospitalarios potenciales como resultado de intervenciones lideradas por farmacéuticos de reducción de la polimedición inapropiada (Bryant et al., 2019). Una diferencia importante entre nuestro estudio y el de Bryant radica en la población evaluada, ya que Bryant considera polimedición cuando el paciente toma al menos 10 medicamentos crónicos, más similar a lo que nosotros consideramos hiperpolimedición o polimedición excesiva. En nuestro estudio, el análisis de subgrupos realizado sobre estos pacientes mostró una tendencia al incremento de los costes asistenciales superior en 808,65€/paciente para el GC respecto al GI. No obstante, estos resultados deberían ser interpretados con mucha cautela, debido al escaso tamaño de la muestra del análisis de subgrupos, y que precisamente al ser un análisis adicional no especificado en el protocolo, su validez debería ser únicamente la de generar hipótesis que deberían ser corroboradas posteriormente en un ensayo clínico.

5.5. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta diversas fortalezas, que hacen que sea particularmente interesante en el campo de la atención sanitaria a pacientes crónicos, y más concretamente, de la atención farmacéutica y de la adecuación de la prescripción a los pacientes polimedificados.

Como principal fortaleza de nuestro estudio podríamos destacar la aleatorización por clústeres en lugar de por paciente, para prevenir la posible contaminación entre pacientes del GI y del GC atendidos por el mismo médico, la cual puede disminuir el efecto final de la intervención (Campins et al., 2019).

Además, al ser un estudio pragmático, realizado en condiciones reales del ámbito de AP y mediante el establecimiento de criterios de selección poco restrictivos, los resultados de nuestro estudio podrían ser generalizables a otras áreas geográficas, así como a otros ámbitos asistenciales con elevada prevalencia de este tipo de pacientes, como determinadas unidades de hospitalización (por ejemplo, medicina interna o geriatría) y centros socio-sanitarios.

Otra fortaleza que podríamos destacar en nuestro estudio es la utilización de una combinación de diversas herramientas de detección de MPI. Este hecho pudo contribuir a detectar una mayor cantidad de MPI y en consecuencia, plantear una mayor cantidad de posibles escenarios de optimización del balance beneficio-riesgo y/o coste-efectividad de la prescripción en los adultos mayores polimedicados. Sin embargo, este planteamiento no supone en todos los casos una mayor reducción de MPI, como muestra la reducción del 30,3% de MPI en el GI. En nuestro estudio no se analizaron los motivos de no aceptación de las recomendaciones emitidas por el farmacéutico, ya que esta comunicación era voluntaria por parte del médico. Sin embargo, en aquellos casos que el médico informó del motivo, se debió principalmente a prescripción realizada por otros profesionales, y a resistencia del paciente a suspender un medicamento que llevaba tomando desde hacía tiempo; razones que coinciden con las mostradas por otros autores que analizan las barreras que se encuentran los médicos de AP a la hora de afrontar la deprescripción (Álvarez Montero, 2012; Valverde Bilbao et al., 2020).

Nuestro estudio presenta también diversas limitaciones. En primer lugar, podríamos considerar como una posible fuente de sesgo el diseño abierto del estudio, ya que fue imposible cegar la asignación ya que los médicos asignados al GI conocían la pertenencia a este grupo al recibir las recomendaciones de adecuación terapéutica emitidas por el farmacéutico. Para minimizar esta posible fuente de sesgo, la aleatorización de los distintos clústeres fue realizada por personal ajeno al estudio, quien mantuvo oculta la asignación hasta el inicio del mismo.

Otra posible limitación pudo haber sido el hecho de considerar como fuentes de información únicamente la historia clínica electrónica y la receta electrónica; lo que pudo haber producido infra- o sobre-detección de MPI al no considerar, por ejemplo, medicamentos no financiados los cuales no estaban prescritos en la receta electrónica, o condiciones clínicas no registradas en la historia clínica. Por otro lado, se consideraron los medicamentos crónicos prescritos en la receta electrónica, independientemente si se habían dispensado o no, por lo que no se consideró la posible influencia de la falta de adherencia en el efecto de la intervención. En ambos casos, debido al diseño aleatorizado, que asegura grupos equilibrados, es previsible que estos hechos afectaran de igual manera a GI y GC, sin influir de manera significativa en el efecto final de la intervención.

6. CONCLUSIONES

En función de los objetivos planteados en el estudio, se han obtenido las siguientes conclusiones:

6.1. La intervención del farmacéutico es efectiva para reducir tanto la proporción de pacientes con MPI en un 13,7%, como el número de MPI en 0,43 MPI por paciente, que representa una reducción en torno al 26%.

6.2. La prevalencia de MPI en pacientes mayores polimedicados es elevada, con una proporción de pacientes que presentan alguna MPI superior al 80%, y un promedio de aproximadamente 1,7 MPI por paciente; siendo la probabilidad de presentar MPI 1,91 veces superior en aquellos pacientes que tenían 10 o más fármacos crónicos.

6.3. Los pacientes mayores polimedicados están expuestos principalmente a riesgo de padecer problemas de salud de inseguridad cuantitativa, derivados de la duración superior a la recomendada de tratamientos con medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso.

6.4. La intervención del farmacéutico muestra una tendencia a reducir la frecuentación hospitalaria en 0,3 episodios por paciente, a expensas de una tendencia al incremento de la frecuentación ambulatoria en 1,33 episodios por paciente.

6.5. La intervención del farmacéutico produce un ahorro anual de 72,11 € por paciente en el coste de medicamentos potencialmente inapropiados, el cual puede ser aproximadamente 2,5 veces superior a la inversión efectuada por el sistema sanitario; así como una tendencia a un ahorro de 61,17 euros por paciente en la utilización de recursos asistenciales.

7. OTRA INFORMACIÓN

7.1. CUESTIONES ÉTICAS

El protocolo del estudio fue evaluado y autorizado por la Unidad de Investigación y Documentación de la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca y por el Comité de Ética de Investigación de las Islas Baleares, tal y como se muestra en los Anexos 4 y 5; respectivamente.

7.2. REGISTRO

El estudio se registró en la base de datos ClinicalTrials.gov, con el identificador NCT02224833. La información correspondiente al protocolo registrado se puede consultar en el siguiente enlace: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224833>.

Después de iniciar el ensayo se realizaron diversas modificaciones, la más importante relacionada con el tiempo de evaluación de la variable principal, del día siguiente a 6 meses, para permitir el tiempo suficiente para la implantación de retirada gradual de medicamentos. Estas modificaciones se pueden consultar en el siguiente enlace: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02224833>.

7.3. FUENTES DE FINANCIACIÓN

El presente estudio no recibió financiación externa procedente de ningún organismo público ni tampoco del sector privado.

7.4. CONFLICTO DE INTERESES

El doctorando declara no presentar ningún conflicto de intereses.

7.5. TABLAS Y FIGURAS

Las tablas y figuras expuestas en el presente trabajo han sido realizadas por el autor.

REFERENCIAS:

- Abramson, J. H. (2011). WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiologic Perspectives & Innovations : EP+I*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-8-1>
- Adrover-Barceló, R. M., Taltavull-Aparicio, J. M., & Miralles-Xamena, J. (2017). *Programa de Atención Domiciliaria*. <https://www.ibsalut.es/apmallorca/attachments/article/1002/programa-atencion-domiciliaria-apmallorca-es.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2019). *Fichas Técnicas Medicamentos*. CIMA AEMPS. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Alfaro Lara, E. R., Vega Coca, M. D., Galván Banqueri, M., Marín Gil, R., Nieto Martín, M. D., Pérez Guerrero, C., Ollero Baturone, M., & Santos-Ramos, B. (2012). Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *European Journal of Internal Medicine*, 23(6), 506–512. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.06.007>
- Alhawassi, T. M., Krass, I., Bajorek, B. V., & Pont, L. G. (2014). A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 2079–2086. <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
- Alós Almiñana, M., & Bonet Deán, M. (2008). Análisis retrospectivo de los acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes ancianos en un centro de salud de atención primaria. *Atención Primaria*, 40(2), 75–80. <https://doi.org/10.1157/13116153>
- Álvarez Montero, S. (2012). Prescripción inducida en atención primaria: perspectiva bioética. *Atención Primaria*, 44(2), 62–64. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.09.002>
- Amado Guirado, E., Durán Parrondo, C., Izko Gartzia, N., Massot Mesquida, M., Palma Morgado, D., Rodríguez Palomar, G., & Rosich Martí, I. (2012). *o Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico: información al paciente, conciliación, revisión y adherencia*. (SEFAP (ed.); 1st ed.). Ala Oeste.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. (2012). American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(4), 616–631. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x>
- American Society of Health-System Pharmacists. (1998). Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *American Journal of Health-System Pharmacy : AJHP : Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 55(2), 165–166. <https://doi.org/10.1093/ajhp/55.2.165>
- Andrés-Lázaro, A. M. de, Sevilla-Sánchez, D., Ortega-Romero, M., Codina-Jané, C., Ribas-Sala, J., & Sánchez-Sánchez, M. (2013). Evaluación de los acontecimientos adversos a medicamentos originados en el servicio de urgencias. *Emergencias: Revista de La Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*, 25(5), 361–367.
- Bahat, G., Ilhan, B., Bay, I., Kilic, C., Kucukdagli, P., Oren, M. M., & Karan, M. A. (2020). Explicit versus implicit evaluation to detect inappropriate medication use in geriatric

outpatients. *The Aging Male : The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 23(3), 179–184. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1464552>

Beer, C., Hyde, Z., Almeida, O. P., Norman, P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., & Flicker, L. (2011). Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(4), 592–599. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03875.x>

Beers, M. H. (1997). Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of Internal Medicine*, 157(14), 1531–1536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236554>

Beers, M. H., Ouslander, J. G., Rollinger, I., Reuben, D. B., Brooks, J., & Beck, J. C. (1991). Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Archives of Internal Medicine*, 151(9), 1825–1832. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1888249>

Bermejo-Boixareu, C., Saavedra-Quiros, V., Gutierrez-Pares, B., Nuñez-Gonzalez, A., Cerezo-Olmos, C., Sanchez-Guerrero, A., & Gómez-Rodrigo, J. (2016). Detección de prescripción inapropiada de fármacos en pacientes mayores institucionalizados atendidos en el servicio de urgencias. *Rev. O.F.I.L.*, 26(1), 1–10. <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2016/02/Detección-de-prescripción-inapropiada-de-fármacos-en-pacientes-mayores-institucionalizados-atendidos-en-el-servicio-de-urgencias.pdf>

Blasco-Patiño, F., Martínez-López, J., Villares, P., & Jiménez, A. (2005). El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Información Terapéutica Del Sistema Nacional de Salud*, 29(6), 152–162.

Bloomfield, H. E., Greer, N., Linsky, A. M., Bolduc, J., Naidl, T., Vardeny, O., MacDonald, R., McKenzie, L., & Wilt, T. J. (2020). Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 35(11), 3323–3332. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06089-2>

Bryant, E., Claire, K., & Needham, R. (2019). Reducing inappropriate polypharmacy in primary care through pharmacy-led interventions. *Pharmaceutical Journal*, 303(7932). <https://doi.org/10.1211/PJ.2019.20207385>

By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>

By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. (2015). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227–2246. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jgs.13702>

Calderón, B. (2007). *DETECCIÓN DE RESULTADOS NEGATIVOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN DE PACIENTES DE LA UNIDAD DE OBSERVACIÓN DEL ÁREA DE URGENCIAS* [Universidad de Granada]. <http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/1726/1/17244468.pdf>

- Campbell, M. K., Elbourne, D. R., & Altman, D. G. (2005). [The CONSORT statement for cluster randomised trials]. *Medicina Clínica*, *125 Suppl*, 28–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464424>
- Campins, L., Serra-Prat, M., Gózaló, I., López, D., Palomera, E., Agustí, C., Cabré, M., & REMEI Group. (2017). Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Family Practice*, *34*(1), 36–42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/fampra/cmw073>
- Campins, L., Serra-Prat, M., Palomera, E., Bolibar, I., Martínez, M. À., & Gallo, P. (2019). Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). *Gaceta Sanitaria*, *33*(2), 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.002>
- Candela, E., Mateos, N., & Palomo, L. (2012). Adecuación de la prescripción farmacéutica en personas de 65 años o más en centros de salud docentes de Cáceres. *Revista Española de Salud Pública*, *86*(4), 419–434. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272012000400009>
- Carrillo, I., Mira, J. J., Astier-Peña, M. P., Pérez-Pérez, P., Caro-Mendivelso, J., Olivera, G., Silvestre, C., Mula, A., Nuin, M. Á., Aranaz-Andrés, J. M., Fernández, A., González de Dios, J., Nebot, C., Vitaller, J., Caride Miana, E., Asencio Aznar, A., Rodríguez Sempere, V., Hervella Durantez, M. I., Molina Santiago, A., ... Palacios Palomares, C. (2020). Eventos adversos evitables en atención primaria. Estudio retrospectivo de cohortes para determinar su frecuencia y gravedad. *Atención Primaria*, *52*(10), 705–711. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.02.008>
- Castro Cels, M. I. (2015). *Rseultados negativos asociados a la medicación como causa de consulta en los usuarios del Servicio de Urgencias del Hospital* [Universidad de Granada]. <http://hdl.handle.net/10481/50096>
- Clyne, B., Smith, S. M., Hughes, C. M., Boland, F., Bradley, M. C., Cooper, J. A., Fahey, T., & OPTI-SCRIPT study team. (2015). Effectiveness of a Multifaceted Intervention for Potentially Inappropriate Prescribing in Older Patients in Primary Care: A Cluster-Randomized Controlled Trial (OPTI-SCRIPT Study). *Annals of Family Medicine*, *13*(6), 545–553. <https://doi.org/10.1370/afm.1838>
- Comité de Indicadores de Calidad de la Prescripción del Servicio de Salud. (2010). *Catálogo de Indicadores de Calidad de la Prescripción 2010* (Dirección Asistencial del Servicio de Salud de las Islas Baleares (ed.)). El Comprimido. http://www.elcomprimido.com/PDF/guia_indicadores2010_CAST.pdf
- Resolución del director general del Servicio de Salud de modificación de los anexos 1 y 2 de la orden de la consejera de Salud y Consumo de 22 de Diciembre de 2006*, 63 (2012) (testimony of Consejería de Salud Familia y Bienestar Social). <http://boib.caib.es/pdf/2012040/mp63.pdf>
- Cruz-Esteve, I., Marsal-Mora, J. R., Galindo-Ortego, G., Galván-Santiago, L., Serrano-Godoy, M., Ribes-Murillo, E., & Real-Gatius, J. (2017). Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). *Atención Primaria*, *49*(3), 166–176. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.02.013>

Curtin, D., Gallagher, P., & O'Mahony, D. (2021). Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPFrail version 2. *Age and Ageing*, 50(2), 465–471. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa159>

Dalleur, O., Spinewine, A., Henrard, S., Losseau, C., Speybroeck, N., & Boland, B. (2012). Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs & Aging*, 29(10), 829–837. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40266-012-0016-1>

Davies, L. E., Spiers, G., Kingston, A., Todd, A., Adamson, J., & Hanratty, B. (2020). Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(2), 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.10.022>

Delgado-Silveira, E. (2017). “No hacer” en paciente crónico complejo. In Bayer Hispania SL (Ed.), *Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria: “No hacer”, una visión desde la Farmacia Hospitalaria (nº8)* (pp. 2–98). https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/MonografiaFH/Monografias_Farmacia_Hospitalaria_8.pdf

Delgado-Silveira, E., Mateos-Nozal, J., Muñoz García, M., Rexach Cano, L., Vélez-Díaz-Pallarés, M., Albeniz López, J., & Cruz-Jentoft, A. J. (2019). Uso potencialmente inapropiado de fármacos en cuidados paliativos: versión en castellano de los criterios STOPP-Frail (STOPP-Pal). *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 54(3), 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.11.008>

Delgado, E., Muñoz, M., Montero, B., Sánchez, C., Gallagher, P., & Cruz-Jentoft, A. (2009). Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 44(5), 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.03.017>

Delgado Silveira, E., Montero Errasquín, B., Muñoz García, M., Vélez-Díaz-Pallarés, M., Lozano Montoya, I., Sánchez-Castellano, C., & Cruz-Jentoft, A. J. (2015). Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 50(2), 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2014.10.005>

Denneboom, W., Dautzenberg, M. G. H., Grol, R., & De Smet, P. a G. M. (2007). Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 57(542), 723–731. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2151787&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Drenth-van Maanen, A. C., Wilting, I., & Jansen, P. A. F. (2020). Prescribing medicines to older people-How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(10), 1921–1930. <https://doi.org/10.1111/bcp.14094>

Eiras, A., Teixeira, M. A., González-Montalvo, J. I., Castell, M.-V., Queipo, R., & Otero, Á. (2016). Consumo de medicamentos en mayores de 65 años en Oporto (Portugal) y riesgo de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados. *Atención Primaria*, 48(2), 110–120. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.03.005>

- Esteban-Jiménez, Ó., Navarro-Pemán, C., González-Rubio, F., Lanuza-Giménez, F. J., & Montesa-Lou, C. (2017). Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española de Salud Pública*, 91(22), Análisis de la incidencia y de las características. <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v91/1135-5727-resp-91-e201712050.pdf>
- Esteban Jiménez, Ó., Arroyo Aniés, M. P., Vicens Caldentey, C., González Rubio, F., Hernández Rodríguez, M. Á., & Sempere Manuel, M. (2018). Deprescribiendo para mejorar la salud de las personas o cuando deprescribir puede ser la mejor medicina. *Atención Primaria*, 50, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.001>
- Fajardo, P., Baena, M., Alcaide, J., Martínez, J., Faus, M., & Martínez-Martínez, F. (2005). Adaptación del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria. *Seguim Farmacoter*, 3(3), 158–164.
- Fick, D., Cooper, J., Wade, W., Waller, J., Maclean, J., & Beers, M. (2003). Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of Internal Medicine*, 163(22), 2716–2724. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2716>
- Frankenthal, D., Lerman, Y., Kalendaryev, E., & Lerman, Y. (2014). Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(9), 1658–1665. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jgs.12993>
- Fusco, D., Lattanzio, F., Tosato, M., Corsonello, A., Cherubini, A., Volpato, S., Maraldi, C., Ruggiero, C., & Onder, G. (2009). Development of CRITERIA to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project: rationale and methodology. *Drugs & Aging*, 26 Suppl 1, 3–13. <https://doi.org/10.2165/11534620-000000000-00000>
- Galán Retamal, C., Garrido Fernández, R., Fernández Espínola, S., Ruiz Serrato, A., García Ordóñez, M. A., & Padilla Marín, V. (2014). Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos. *Farmacia Hospitalaria : Organo Oficial de Expresion Cientifica de La Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 38(4),305–316. <https://doi.org/10.7399/fh.2014.38.4.1148>
- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., & O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46(2), 72–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18218287>
- Galván-Banqueri, M., González-Méndez, A. I., Alfaro-Lara, E. R., Nieto-Martín, M. D., Pérez-Guerrero, C., & Santos-Ramos, B. (2013). Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Atencion Primaria*, 45(5), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2012.11.010>
- Galván Banqueri, M., Alfaro Lara, E. R., Rincón Gómez, M., Rivas Covas, P. C., Vega Coca, M. D., & Nieto Martín, M. D. (2014). Factores relacionados con la adecuación del

tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Farmacia Hospitalaria*, 38(5), 405–410. <https://doi.org/10.7399/fh.2014.38.5.7504>

García-Jimenez, V. (2008). *Resultados negativos asociados a la medicación como causa de consulta en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Central de Asturias* [Universidad de Granada].

<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/1958/17583810.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

García, V., Marquina, I., Olabarri, A., Miranda, G., Rubiera, G., & Baena, M. I. (2008). Resultados negativos asociados con la medicación en un servicio de urgencias hospitalario. *Farmacia Hospitalaria : Órgano Oficial de Expresión Científica de La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 32(3), 157–162. [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(08\)72834-4](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(08)72834-4)

Garfinkel, D., Zur-Gil, S., & Ben-Israel, J. (2007). The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 9(6), 430–434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17642388>

Garrido-Garrido, E. M., García-Garrido, I., García-López-Durán, J. C., García-Jiménez, F., Ortega-López, I., & Bueno-Cavanillas, A. (2011). Estudio de pacientes polimedicados mayores de 65 años en un centro de asistencia primaria urbano. *Revista de Calidad Asistencial*, 26(2), 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.cali.2010.10.002>

Gavilán, E., Villafaina, A., Aránguez, A., Sánchez, G., Suliman, S., & Jiménez, L. (2012). *Índice de adecuación de los medicamentos. Versión española modificada. Manual de usuario* (Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedicación y Salud (ed.)). <http://www.polimedicado.com/imagenes/noticias/Indice Adecuación Medicamentos, Versión 2012 web.pdf>

Gavilán, E., Villafaina, A., & Jiménez, L. (2012). Polimedicación en personas mayores. *AMF*, 8(8), 426–433.

GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, 388(10053), 1459–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)

Gómez-Pavón, J., González García, P., Francés Román, I., Vidán Astiz, M., Gutiérrez Rodríguez, J., Jiménez Díaz, G., Montero Fernández, N. P., Álvarez Fernández, B., & Jiménez Páez, J. M. (2010). Recomendaciones en la prevención de reacciones adversas a medicamentos en personas mayores con demencia. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 45(2), 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.10.002>

Gonzalez-Colaço Harmand, M., Aldea-Perona, A. M., Boada-Fernández Del Campo, C., Areosa-Sastre, A., Rodríguez-Jiménez, C., García Sánchez-Colomer, M., Fernández Quintana, E., Plasencia-Nuñez, M., Masiero-Aparicio, P., Grillo-Grillo, C., Orellana-Mobilli, A., García Sáiz, M., ES-PIA project group, Duarte Diéguez, C., Hornillos Calvo, M., Avellana Zaragoza, J. A., Martínez Velilla, N., de Guzmán Pérez Hernández, D., Ruiz González, M., ... Rey Rodríguez, E. (2019). Spanish list of potentially inappropriate drugs in the elderly (ES-PIA project). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(8), 1161–1176. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02684-3>

Gray, S. L., Hart, L. A., Perera, S., Semla, T. P., Schmader, K. E., & Hanlon, J. T. (2018). Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(2), 282–288. <https://doi.org/10.1111/jgs.15195>

Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. (2006). Seguimiento farmacoterapéutico : Método Dáder. *Pharmacy Practice*, 4(1), 44–53.

Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS131). Universidad de Granada., Grupo de Investigación en Farmacología (CTS164). Universidad de Granada., Fundación Pharmaceutical Care (España)., & Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFaC). (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*, 48(1), 5–17. <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/374.pdf>

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA. (2005). Método Dáder para el seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharm*, 46(4), 309–337. <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/5098/4914>

Hamdy, R. C., Moore, S. W., Whalen, K., Donnelly, J. P., Compton, R., Testerman, F., Haulsee, P., & Hughes, J. (1995). Reducing polypharmacy in extended care. *Southern Medical Journal*, 88(5), 534–538. <https://doi.org/10.1097/00007611-199505000-00005>

Hamilton, H., Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., & O'Mahony, D. (2011). Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine*, 171(11), 1013–1019. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.215>

Hamilton, H. J., Gallagher, P. F., & O'Mahony, D. (2009). Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics*, 9, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-5>

Hanlon, J. T., Schmader, K. E., Samsa, G. P., Weinberger, M., Uttech, K. M., Lewis, I. K., Cohen, H. J., & Feussner, J. R. (1992). A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45(10), 1045–1051. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-C](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-C)

Heider, D., Matschinger, H., Meid, A. D., Quinzler, R., Adler, J.-B., Günster, C., Haefeli, W. E., & König, H.-H. (2017). Health Service Use, Costs, and Adverse Events Associated with Potentially Inappropriate Medication in Old Age in Germany: Retrospective Matched Cohort Study. *Drugs & Aging*, 34(4), 289–301. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40266-017-0441-2>

Hernández-Rodríguez, M. Á., Sempere-Verdú, E., Vicens-Caldentey, C., González-Rubio, F., Miguel-García, F., Palop-Larrea, V., Orueta-Sánchez, R., Esteban-Jiménez, Ó., Sempere-Manuel, M., Arroyo-Aniés, M. P., & Fernández-San José, B. (2020). Evolution of polypharmacy in a Spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 29(4), 433–443. <https://doi.org/10.1002/pds.4956>

Hernández Perella, J. A., Mas Garriga, X., Riera Cervera, D., Quintanilla Castillo, R., Gardini Campomanes, K., & Torrabadella Fàbregas, J. (2013). Prescripción inapropiada de fármacos en personas mayores atendidas en un centro de Atención Primaria según los criterios STOPP-START. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 48(6), 265–268. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2013.04.004>

Hill-Taylor, B., Sketris, I., Hayden, J., Byrne, S., O'Sullivan, D., & Christie, R. (2013). 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. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(5), 360–372. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcpt.12059>

Holt, S., Schmiedl, S., & Thürmann, P. a. (2010). Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(31–32), 543–551. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0543>

Hyttinen, V., Jyrkkä, J., Saastamoinen, L. K., Vartiainen, A.-K., & Valtonen, H. (2019). Patient- and health care-related factors associated with initiation of potentially inappropriate medication in community-dwelling older persons. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124(1), 74–83. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13096>

Instituto Nacional de Estadística. (2020a). Mujeres y hombres en España 2020. Esperanza de vida. In *Instituto Nacional de Estadística*.

Instituto Nacional de Estadística. (2020b). *Proporción de personas mayores de cierta edad*. Indicadores de Estructura de La Población. <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1417&L=0>

Instituto Nacional de Estadística. (2020c). *Proyecciones de Población 2020-2070*. https://www.ine.es/prensa/pp_2020_2070.pdf

Inzitari M, Merino Méndez R, Santaeugenia S, Pascual Arce B, Montero Leno A, S., & B, López S, A. C. (2017). *Prescripción potencialmente inadecuada en dos centros sociosanitarios según los criterios START-STOPP*. https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2017/prescripcion_sociosanitarios_START-STOPP_Red_aquas2017.pdf

Johansson, T., Abuzahra, M. E., Keller, S., Mann, E., Faller, B., Sommerauer, C., Höck, J., Löffler, C., Köchling, A., Schuler, J., Flamm, M., & Sönnichsen, A. (2016). Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 82(2), 532–548. <https://doi.org/10.1111/bcp.12959>

Khalil, H., & Huang, C. (2020). Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Services Research*, 20(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7>
Khezrian, M., McNeil, C. J., Murray, A. D., & Myint, P. K. (2020). An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 11, 2042098620933741. <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>

Kojima, G., Bell, C., Tamura, B., Inaba, M., Lubimir, K., Blanchette, P. L., Iwasaki, W., & Masaki, K. (2012). Reducing cost by reducing polypharmacy: the polypharmacy outcomes project. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(9), 818.e11-5. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.07.019>

Laatikainen, O., Miettunen, J., Sneek, S., Lehtiniemi, H., Tenhunen, O., & Turpeinen, M. (2017). The prevalence of medication-related adverse events in inpatients—a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(12), 1539–1549. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2330-3>

- Lavan, A. H., Gallagher, P., Parsons, C., & O'Mahony, D. (2017). STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age and Ageing*, *46*(4), 600–607. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx005>
- Ledesma-Albarran, J., & Gutierrez-Olid, M. (2013). Estudios experimentales. Ensayo clínico aleatorizado. *Form Act Pediatr Aten Prim*, *6*(2), 123–132.
- Leendertse, A. J., de Koning, G. H. P., Goudswaard, A. N., Belitser, S. V., Verhoef, M., de Gier, H. J., Egberts, A. C. G., & van den Bemt, P. M. L. A. (2013). Preventing hospital admissions by reviewing medication (PHARM) in primary care: an open controlled study in an elderly population. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *38*(5), 379–387. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12069>
- Liew, T. M., Lee, C. S., Goh Shawn, K. L., & Chang, Z. Y. (2019). Potentially Inappropriate Prescribing Among Older Persons: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Annals of Family Medicine*, *17*(3), 257–266. <https://doi.org/10.1370/afm.2373>
- Lopez-Rodriguez, J. A., Rogero-Blanco, E., Aza-Pascual-Salcedo, M., Lopez-Verde, F., Pico-Soler, V., Leiva-Fernandez, F., Prados-Torres, J. D., Prados-Torres, A., Cura-González, I., & MULTIPAP group. (2020). Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. *PloS One*, *15*(8), e0237186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237186>
- Maher, R. L., Hanlon, J., & Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, *13*(1), 57–65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
- Malet-Larrea, A., Goyenechea, E., García-Cárdenas, V., Calvo, B., Arteché, J. M., Aranegui, P., Zubeldia, J. J., Gastelurrutia, M. A., Martínez-Martínez, F., & Benrimoj, S. I. (2016). The impact of a medication review with follow-up service on hospital admissions in aged polypharmacy patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *82*(3), 831–838. <https://doi.org/10.1111/bcp.13012>
- Marengoni, A., Angleman, S., Melis, R., Mangialasche, F., Karp, A., Garmen, A., Meinow, B., & Fratiglioni, L. (2011). Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Research Reviews*, *10*(4), 430–439. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003>
- Marta Guerra-Prado, M. A. O.-R., & Catalá-Pindado, M. Á. (2018). Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora. *Farm Hosp.*, *42*(5), 197–199. <https://doi.org/10.7399/fh.10899>
- Martin, P., Tamblyn, R., Ahmed, S., & Tannenbaum, C. (2013). An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials*, *14*, 80. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-80>
- Martin, P., Tamblyn, R., Benedetti, A., Ahmed, S., & Tannenbaum, C. (2018). Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *320*(18), 1889–1898. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.16131>
- Martínez Fernández-Llamazares, C. (2010). *Gestión Integral de la farmacoterapia en el área materno-infantil: Evaluación del impacto del fármaco pediátrico* [Universidad de Granada]. <http://hera.ugr.es/tesisugr/18835302.pdf>

Martínez Jiménez, M. V., Flores Dorado, M., Espejo Guerrero, J., Jiménez Vicente, P., Martínez Martínez, F., & Bernabé Muñoz, E. (2012). Resultados negativos asociados a la medicación que son causa de visita al servicio de urgencias de un centro de atención primaria. *Atención Primaria*, 44(3), 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.02.017>

Marventano, S., Ayala, A., Gonzalez, N., Rodríguez-Blázquez, C., Garcia-Gutierrez, S., Forjaz, M. J., & Spanish Research Group of Quality of Life and Ageing. (2014). Multimorbidity and functional status in community-dwelling older adults. *European Journal of Internal Medicine*, 25(7), 610–616. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.06.018>

Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, 17(1), 230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>

Ministerio de Sanidad - Servicios Sociales e igualdad. (2012). *Estrategia para el Abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud*. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD.

Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. (2014). *Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España*. Compromiso Por La Calidad de Las Sociedades Científicas En España. http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_ssec.htm

Ministerio de Sanidad y Consumo. (2008). *Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud*. <https://seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2008/APEAS.pdf>

Mizokami, F., Mizuno, T., Kanamori, K., Oyama, S., Nagamatsu, T., Lee, J. K., & Kobayashi, T. (2019). Clinical medication review type III of polypharmacy reduced unplanned hospitalizations in older adults: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Geriatrics & Gerontology International*, 19(12), 1275–1281. <https://doi.org/10.1111/ggi.13796>

Molina López, T., Caraballo Camacho, M. de la O., Palma Morgado, D., López Rubio, S., Domínguez Camacho, J., & Morales Serna, J. (2012). Prevalencia de polimedicación y riesgo vascular en la población mayor de 65 años. *Atención Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*, 44(4), 216–222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.03.010>

Naugler, C. T., Brymer, C., Stolee, P., & Arcese, Z. A. (2000). Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology = Journal Canadien de Pharmacologie Clinique*, 7(2), 103–107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958706>

Neil S. Wenger MD, MPH, Carol P. Roth RN, MPH, Paul Shekelle MD, PhD, the A. I. (2007). Assessing care of vulnerable elders-3 quality indicators. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55 Suppl 2, S464-87. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01329.x>

O'Mahony, D., & Gallagher, P. F. (2008). Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing*, 37(2), 138–141. <https://doi.org/10.1093/ageing/afm189>

O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people:

version 2. *Age and Ageing*, 44(2),213–218.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>

Opondo, D., Eslami, S., Visscher, S., de Rooij, S. E., Verheij, R., Korevaar, J. C., & Abu-Hanna, A. (2012). Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PloS One*, 7(8), e43617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043617>

Paci, J. F., Alfaro, M. G., Alonso, F. J. R., San-Martín, M. I. F., Codina, A. V., Breña, E. M., Belmonte, I. A., Boada, M. R., Salgueiro, M. C., Artero, M. P., Vallés, M. V., & Parramon, N. A. (2015). Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. *Atencion Primaria*, 47(1), 38–47. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.03.013>

Page, A. T., Clifford, R. M., Potter, K., Schwartz, D., & Etherton-Beer, C. D. (2016). The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 82(3), 583–623. <https://doi.org/10.1111/bcp.12975>

Parodi López, N., Villán Villán, Y. F., Granados Menéndez, M. I., & Royuela, A. (2014). Prescripción potencialmente inapropiada en mayores de 65 años en un centro de salud de atención primaria. *AtencionPrimaria*, 46(6),290–297. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.007>

Patterson, S. M., Cadogan, C. A., Kerse, N., Cardwell, C. R., Bradley, M. C., Ryan, C., & Hughes, C. (2014). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub3>

Pazan, F., & Wehling, M. (2021). Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *European Geriatric Medicine*, 12(3), 443–452. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00479-3>

Piotrowicz, K., Pac, A., Skalska, A., Mossakowska, M., Chudek, J., Zdrojewski, T., Więcek, A., Grodzicki, T., & Gąsowski, J. (2021). Patterns of multimorbidity in 4588 older adults. Implications for non-geriatrician specialist. *Polish Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.20452/pamw.16128>

Ramos Linares, S., Díaz Ruiz, P., Mesa Fumero, J., Núñez Díaz, S., Suárez González, M., Callejón Callejón, G., Tévar Alfonso, E., Plasencia García, I., Martín Conde, J. A., Hardisson de la Torre, A., & Aguirre-Jaime, A. (2010). Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farmacia Hospitalaria*, 34(6), 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.01.009>

Rankin, A., Cadogan, C. A., Patterson, S. M., Kerse, N., Cardwell, C. R., Bradley, M. C., Ryan, C., & Hughes, C. (2018). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(9), CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>

Renom-Guiteras, A., Meyer, G., & Thürmann, P. A. (2015). The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(7), 861–875. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>

Riordan, D. O., Walsh, K. A., Galvin, R., Sinnott, C., Kearney, P. M., & Byrne, S. (2016). The effect of pharmacist-led interventions in optimising prescribing in older adults in primary care: A systematic review. *SAGE Open Medicine*, 4, 2050312116652568. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/2050312116652568>

Rodríguez-Pérez, A., Alfaro-Lara, E. R., Albiñana-Perez, S., Nieto-Martín, M. D., Díez-Manglano, J., Pérez-Guerrero, C., & Santos-Ramos, B. (2017). Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. *Geriatrics & Gerontology International*, 17(11), 2200–2207. <https://doi.org/10.1111/ggi.13062>

Rognstad, S., Brekke, M., Fetveit, A., Spigset, O., Wyller, T. B., & Straand, J. (2009). The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 27(3), 153–159. <https://doi.org/10.1080/02813430902992215>

Sabater, M., Feletto, E., Martínez-Martínez, F., Gil, M., Gastelurrutia, M., & Benrimoj, S. (2012). Percepción del paciente mayor polimedcado sobre el rol del farmacéutico comunitario. *Pharmaceutical Care España*, 13(6), 271–279. <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/55>

Salive, M. E. (2013). Multimorbidity in older adults. *Epidemiologic Reviews*, 35, 75–83. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxs009>

Salvi, F., Rossi, L., Lattanzio, F., & Cherubini, A. (2017). Is polypharmacy an independent risk factor for adverse outcomes after an emergency department visit? *Internal and Emergency Medicine*, 12(2), 213–220. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1451-5>

Sanfélix-Gimeno, G., Peiró, S., & Meneu, R. (2012). La prescripción farmacéutica en atención primaria. Informe SESPAS 2012. *Gaceta Sanitaria*, 26, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2011.09.015>

Santos, N. S. dos, Marengo, L. L., Moraes, F. D. S., & Barberato-Filho, S. (2019). Interventions to reduce the prescription of inappropriate medicines in older patients. *Revista de Saúde Pública*, 53, 7. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2019053000781>

Schmidt-Mende, K., Andersen, M., Wettermark, B., & Hasselström, J. (2017). Educational intervention on medication reviews aiming to reduce acute healthcare consumption in elderly patients with potentially inappropriate medicines—A pragmatic open-label cluster-randomized controlled trial in primary care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(11), 1347–1356. <https://doi.org/10.1002/pds.4263>

Schubert, I., Küpper-Nybelen, J., Ihle, P., & Thürmann, P. (2013). Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22(7), 719–727. <https://doi.org/10.1002/pds.3429>

Seppala, L. J., Petrovic, M., Ryg, J., Bahat, G., Topinkova, E., Szczerbińska, K., van der Cammen, T. J. M., Hartikainen, S., Ilhan, B., Landi, F., Morrissey, Y., Mair, A., Gutiérrez-Valencia, M., Emmelot-Vonk, M. H., Mora, M. Á. C., Denking, M., Crome, P., Jackson, S. H. D., Correa-Pérez, A., ... van der Velde, N. (2021). STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age and Ageing*, 50(4), 1189–1199. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa249>

- Servicio de Salud de las Islas Baleares. (2011). *Batería de indicadores de calidad de la prescripción de adultos*. 2011. Servei de Salut de les Illes Balears. http://www.elcomprimido.com/PDF/indicadores2011_ADULTOS.pdf
- Shade, M. Y., Berger, A. M., Chaperon, C., Haynatzki, G., Sobeski, L., & Yates, B. (2017). Factors Associated With Potentially Inappropriate Medication Use in Rural, Community- Dwelling Older Adults. *Journal of Gerontological Nursing*, 43(9), 21–30. <https://doi.org/10.3928/00989134-20170406-01>
- Shehab, N., Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Rose, K. O., Weidle, N. J., & Budnitz, D. S. (2016). US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013- 2014. *JAMA*, 316(20), 2115–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>
- Shi, S., & Klotz, U. (2011). Age-related changes in pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*, 12(7), 601–610. <https://doi.org/10.2174/138920011796504527>
- Silva, M., Calleja, M., Machuca, M., Fernández-Llimós, F., & Faus, M. (2003). Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados : adaptación del método Dáder Pharmacotherapy follow-up to inhospital patients : adapting Dader method. *Seguim Farmacoter*, 1(2), 73–81.
- Sirois, C., Domingues, N. S., Laroche, M.-L., Zongo, A., Lunghi, C., Guénette, L., Kröger, E., & Émond, V. (2019). Polypharmacy Definitions for Multimorbid Older Adults Need Stronger Foundations to Guide Research, Clinical Practice and Public Health. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 7(3). <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030126>
- Sirois, C., Laroche, M.-L., Guénette, L., Kröger, E., Cooper, D., & Émond, V. (2017). Polypharmacy in multimorbid older adults: protocol for a systematic review. *Systematic Reviews*, 6(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0492-9>
- Sistema Nacional de Salud. (2019). *Informe de evaluación estrategia cronicidad*. https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Evaluacion_E._Cronicidad_Final.pdf
- Slater, N., White, S., Venables, R., & Frisher, M. (2018). Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open*, 8(3), e020270. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020270>
- Sloeserwij, V. M., Hazen, A. C. M., Zwart, D. L. M., Leendertse, A. J., Poldervaart, J. M., de Bont, A. A., de Gier, J. J., Bouvy, M. L., & de Wit, N. J. (2019). Effects of non-dispensing pharmacists integrated in general practice on medication-related hospitalisations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(10), 2321–2331. <https://doi.org/10.1111/bcp.14041>
- Sotoca Momblona, J. M., Canivell Fusté, S., Alemany Vilches, L., Sisó Almirall, A., Codina Jané, C., & Ribas Sala, J. (2009). Problemas relacionados con la medicación que causan ingresos hospitalarios. *Atención Primaria*, 41(3), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.07.002>
- Spinewine, A., Fialová, D., & Byrne, S. (2012). The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs and Aging*, 29(6), 495–510. <https://doi.org/10.2165/11631720-000000000-00000>

Stockton, K. R., Wickham, M. E., Lai, S., Badke, K., Dahri, K., Villanyi, D., Ho, V., & Hohl, C. M. (2017). Incidence of clinically relevant medication errors in the era of electronically prepopulated medication reconciliation forms: a retrospective chart review. *CMAJ Open*, 5(2), E345–E353. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20170023>

Tecklenborg, S., Byrne, C., Cahir, C., Brown, L., & Bennett, K. (2020). Interventions to Reduce Adverse Drug Event-Related Outcomes in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs & Aging*, 37(2), 91–98. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00738-w>

Thomas, R., Huntley, A. L., Mann, M., Huws, D., Elwyn, G., Paranjothy, S., & Purdy, S. (2014). Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age and Ageing*, 43(2), 174–187. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ageing/aft169>

Ubeda, A., Ferrándiz, L., Maicas, N., Gomez, C., Bonet, M., & Peris, J. E. (2012). Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharmacy Practice*, 10(2), 83–91. <https://doi.org/10.4321/s1886-36552012000200004>

Ucha-Sanmartin, M. (2012). Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias*, 24(2), 96–100. <http://emergencias.portalsemes.org/numeros-anteriores/volumen-24/numero-2/analisis-de-los-problemas-relacionados-con-los-medicamentos-tras-la-integracion-de-un-farmacéutico-en-un-servicio-de-urgencias/>

Unutmaz, G. D., Soysal, P., Tuven, B., & Isik, A. T. (2018). Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 607–613. <https://doi.org/10.2147/CIA.S159966>

Valverde Bilbao, E., Mendizabal Olaizola, A., Mandaluniz Elgezabal, D., Alcorta Mitxelena, I., Fernández Otaolea, K., & Alkiza Eizagirre, M. E. (2020). ¿Qué opinan los médicos de atención primaria sobre la deprescripción? *Journal of Healthcare Quality Research*, 35(2), 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2019.11.001>

Vicens Caldentey, C., Sempere Verdú, E., Arroyo Anié, M. P., Hernández Rodríguez, M. A., Palop Larrea, V., Orueta Sánchez, R., & Baos Vicente, V. (2010). Variabilidad en la medición de la calidad de prescripción por comunidades autónomas. *Atencion Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*, 42(7), 380–387. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aprim.2009.09.025>

Villafaina, A., & Gavilán, E. (2011). Pacientes polimedicados frágiles , un reto para el sistema sanitario. *InfTer Sist Nac Salud*, 35, 114–123. http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/PolimedicadosVol35n4.pdf

von Humboldt, S., & Leal, I. (2015). The Old and the Oldest-old: Do They Have Different Perspectives on Adjustment to Aging? *International Journal of Gerontology*, 9(3), 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2015.04.002>

World Health Organization. Dept. of Essential Drugs and Medicines Policy. (2002). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. *Perspectivas Políticas Sobre Medicamentos de La OMS*, 5, 1–6.

Yadesa, T. M., Kitutu, F. E., Deyno, S., Ogwang, P. E., Tamukong, R., & Alele, P. E. (2021). Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*, 9, 20503121211039100. <https://doi.org/10.1177/20503121211039099>

Zazzara, M. B., Palmer, K., Vetrano, D. L., Carfi, A., & Onder, G. (2021). Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *European Geriatric Medicine*, 12(3), 463–473. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>

ANEXO 1: Medicamentos con alternativas más coste-efectivas empleados en el estudio según la batería de Indicadores de Calidad de la Prescripción del Servicio de Salud de las Islas Baleares.

Nuevos medicamentos sin aportación terapéutica relevante

CÓDIGO ATC	Denominación del fármaco
A10BD07	Metformina/Saxagliptina
A10BD11	Linagliptina/ Metformina
A10BH03	Saxagliptina
A10BH05	Linagliptina
C10AA07	Rosuvastatina
C10AA08	Pitavastatina
D06BB12	Sinecatequina
D06BX02	Ingenol Mebutato
G03XC02	Bazedoxifeno
G04CA04	Silodosina
L02BX02	Degarelix
M05BX04	Denosumab
N02AA03	Hidromorfona
N02AX06	Tapentadol
N06AX22	Agomelatina
N06AX23	Desvenlafaxina
R03AC18	Indacaterol
R03BA08	Ciclesonida
R03BB05	Acilidinio Bromuro
R03BB06	Glicopirronio Bromuro
R03DX07	Roflumilast
R06AX29	Bilastina
S01EE05	Tafluprost

Indicadores de Selección

GRUPO TERAPEÚTICO	FARMACOS DE ELECCIÓN
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Omeprazol
Antidiabéticos orales (ADO)	Metformina
Antihipertensivos	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)
	Beta-bloqueantes
	Diuréticos
	Antagonistas del Calcio
Estatinas	Simvastatina
Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINE)	Diclofenaco
	Diclofenaco/Misoprostol
	Ibuprofeno
	Naproxeno
Osteoporosis	Ácido Alendrónico
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)	Fluoxetina
	Citalopram
	Paroxetina
	Sertralina

Adaptado de: "Servicio de Salud de las Islas Baleares. Batería de indicadores de calidad de la prescripción de adultos. 2011"; considerando las categorías incluidas en la referencia publicada en 2011, pero con los datos actualizados a 31/12/2014, facilitados por la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca.

Anexo 2. Lista de verificación para Tese con ensaios clínicos aleatorizados. **ENSAIOS CLÍNICOS CONSORT**

Si/non/NA		Páxina
Título e resumo		
NON	Identificado como un ensaio aleatorizado no título	
SI	Resumo estruturado do deseño, métodos, resultados e conclusións do ensaio (para unha orientación específica, véxase “CONSORT for abstracts”)	19-23
Introdución		
SI	Antecedentes científicos e xustificación	25-38
Obxectivos		
SI	Obxectivos específicos ou hipóteses	41
Material e métodos		
Deseño do estudo		
SI	Descrición do deseño do ensaio (p. ex., paralelo, factorial), incluída a razón de asignación	43
SI	Cambios importantes nos métodos logo de iniciar o ensaio (p. ex., criterios de selección) e a súa xustificación	43-44, 46
Participantes		
SI	Criterios de selección dos participantes	43-44
SI	Procedencia (centros e institucións) nos que se recolleron os datos	44
Intervencións		
SI	As intervencións para cada grupo se detallaron o suficiente como para permitir a replicación, incluídos como e cando se administraron realmente	44-45
Resultados		
SI	Definición clara das variables resposta (ou desenlace) principal(é) e secundarias, incluídos como e cando se avaliaron	46-51
NA	Calquera cambio nas variables resposta tralo inicio do ensaio, xunto cos motivos da(s) modificación(s)	
Tamaño da mostra		
SI	Como se determinou o tamaño da mostra	51
SI	Se corresponde, explicar calquera análise intermedio e as regras de interrupción	51
Aleatorización		
SI	Método utilizado para xerar a secuencia de asignación aleatoria	52
SI	Tipo de aleatorización; detalles de calquera restrición (como bloques e tamaño dos bloques)	52
SI	Mecanismo utilizado para implementar a secuencia de asignación aleatoria (como contadores numerados de modo secuencial), describindo os pasos realizados para ocultar a secuencia ata que se asignaron as intervencións	52

SI	Quen xerou a secuencia de asignación aleatoria, quen seleccionou aos participantes e quen asignou os participantes ás intervencións	52
NA	Si realizouse enmascaramento, a quen se mantivo cegado logo de asignar as intervencións (p. ex., participantes, cuidadores, avaliadores do resultado) e de que modo	
NA	Si é relevante, descrición da similitude das intervencións	
Métodos estatísticos		
SI	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos en canto á variable resposta principal e as secundarias	52-54
SI	Métodos de análises adicionais, como análises de subgrupos e análises axustadas	54-55
Resultados		
Participantes		
SI	Para cada grupo, o número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibiron o tratamento proposto e que se incluíron na análise principal	57-58
SI	Para cada grupo, perdas e exclusións logo da aleatorización, xunto cos motivos	58-59
SI	Considere o uso dun diagrama de fluxo	57-59
Recrutamento		
SI	Datas que definen os períodos de recrutamento e de seguimento	59-60
NA	Causa da finalización ou da interrupción do ensaio	
Datos basais		
SI	Unha táboa que mostre as características basais demográficas e clínicas para cada grupo	60-62
Números analizados		
SI	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos en cada análise e si a análise baseouse nos grupos inicialmente asignados “por intención de tratar”	63-79
Resultados e estimación		
SI	Para cada resposta ou resultado final principal e secundario, os resultados para cada grupo, o tamaño do efecto estimado e a súa precisión (como intervalo de confianza do 95%)	63-79
SI	Para as respostas dicotómicas, recoméndase a presentación dos tamaños do efecto tanto absoluto como relativo (p-ex. 10/20 – 50%)	63-79
Análises secundarias		
SI	Resultados de calquera outro análise realizada, incluído a análise de subgrupos e as análises axustadas, diferenciando entre os especificados a priori e os exploratorios	79-82
Acontecementos Adversos		
NA	Todos os acontecementos adversos ou efectos colaterais importantes en cada grupo (para unha orientación específica, véxase “CONSORT for harms”)	
Discusión		
Limitacións		

SI	Limitacións do estudo, abordando as fontes de posibles sesgos, as de imprecisión e, se procede, os perigos asociados á multiplicidade de análises	95
Interpretación		
SI	Interpretación dos resultados, con balance de beneficios e danos, e considerando outras evidencias relevantes	85-94
Xenerabilidade		
SI	Xeneralización (validez externa, aplicabilidade) dos achados do ensaio	95
Outra información		
SI	Número de rexistro e nome do rexistro de ensaios	99
SI	Onde pode accederse ao protocolo completo do ensaio, si está dispoñible	99
SI	Fontes de financiamento e outro apoio (como o fornezo de fármacos), papel dos patrocinadores	99


Baseado en “the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration” para ensaios clínicos aleatorizados.

Sinatura Doutorando

Anexo 3. Consentimiento Informado


CONFORMIDAD PARTICIPACIÓN EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	
NOMBRE DEL ESTUDIO: INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA EN PACIENTES ANCIANOS POLIMEDICADOS EN ATENCIÓN PRIMARIA.	
Yo (nombre y apellidos)	
<p>He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con:(nombre del investigador) Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que el protocolo del estudio cumple con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.</p>	
Firma del MÉDICO:	Firma del investigador:
Nombre:	Nombre:
Fecha:	Fecha:

Anexo 4. Autorización Gerencia de Atención Primaria de Mallorca


 **Govern
de les Illes Balears**
Atenció Primària de Mallorca

Palma, 19 de maig de 2014

Alberto Anguera Puigserver, gerent d' Atenció Primària de Mallorca, d'acord amb la Comissió d'Investigació, autoritza a què es realitzi l'estudi sota el títol ***Causas de prescripció inadecuada de medicamentos en pacientes ancianos polimedicados en atención primaria e impacto de la intervención del farmacéutico.*** Assaig clínic aleatoritzat que s'enmarca dins d'un projecte potencial de tesi del Farmacèutic d'Atenció Primària del sector Tramuntana el Sr. Jesús Martínez Sotelo i que ha rebut el suport metodològic del Dr. Joan Llobera de la Unitat d'Investigació d'Atenció Primària.



Sign. Alberto Anguera Puigserver
Gerent d'Atenció Primària de Mallorca
Servei Balear de Salut (Ib-Salut)



Anexo 5. Autorización Comité de Ética de la Investigación de las Islas Baleares

 <p>comité d'ètica de la investigació</p> <p>ILLES BALEARS</p>	 <p>Govern de les Illes Balears Conselleria de Salut Direcció General de Salut Pública i Consum</p>
<p>Sr. Jesús Martínez Sotelo servicio de farmacia Hospital Comarcal de Inca</p>	

Asunto: Informe del Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears

Con relación al proyecto de investigación nº IB 2360/14 PI, denominado **CAUSAS DE PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES ANCIANOS POLIMEDICADOS EN ATENCIÓN PRIMARIA E IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN DEL FARMACEUTICO**, se adjunta Informe del Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears.

Se recuerda la obligación, según la normativa vigente, de informar periódicamente (al menos de forma anual) sobre la marcha del estudio. En caso de no hacerlo, este CEI lo tendrá en consideración en el momento de la revisión de propuestas posteriores por parte del investigador, así como en el momento de evaluar su idoneidad.

Palma, 30 de junio de 2014

La Secretaria Técnica del CEI de las Illes Balears




Ana Aurelia Iglesias Iglesias



**Govern
de les Illes Balears**
Conselleria de Salut
Direcció General
de Salut Pública i Consum

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LAS ILLES BALEARS

Ana Aurelia Iglesias Iglesias, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears,

CERTIFICO:

Que este Comité, en la sesión celebrada el día 25 de junio 2014 (nº 06/14), evaluó los aspectos éticos del proyecto de investigación nº **IB 2360/14 PI**, denominado **CAUSAS DE PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES ANCIANOS POLIMEDICADOS EN ATENCIÓN PRIMARIA E IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN DEL FARMACEÚTICO** del investigador principal Sr. Jesús Martínez Sotelo del servicio de farmacia del Hospital Comarcal de Inca.

Que se acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de este estudio.

Que el CEI-IB, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC.

Que, a la fecha de aprobación de este estudio, la composición del CEI-IB era la siguiente:

Presidente:	Joan Bargay Leonart	Hematología
Vice-presidente:	Joan B. Soriano	Epidemiología
Secretaria:	Ana Aurelia Iglesias Iglesias	Farmacia
Vocales:	Sebastián Albertí Serrano	Biología
	Alberto Alonso Fernández	Neumología
	Felio José Bauzá Martorell	Derecho
	Miquel Bennasar Veny	Enfermería
	Bartolomé Bonet Serra	Pediatría
	Isabel M. Borrás Rosselló	Otorinolaringología
	Francisco Campoamor Landín	Farmacología clínica
	Esther Cardo Jalón	Neurología pediátrica
	Magdalena Esteva Cantó	Medicina preventiva y salud pública
	Miquel Fiol Sala	Medicina intensiva
	José Mª Gámez Martínez	Cardiología
	Antoni Gamundí Gamundí	Biología
	Cristina Gil Membrado	Derecho
	Javier Martín Broto	Oncología
	Pilar Mut Sanchis	Oncología
	Carmen Pata Iglesias	Farmacia
	José Ignacio Ramírez Manent	Medicina familiar y comunitaria
	Pere Riutord Sibert	Estomatología
	Llorenç Socías Crespi	Medicina intensiva
	Cristina Vilena Portella	Biología

Palma, 30 de junio de 2014



Artículo 1: Protocolo del estudio

Martínez-Sotelo J, Pinteño-Blanco M, García-Ramos R, Llobera-Cànaves J, Cadavid-Torres MI. Intervención del farmacéutico en la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes polimedcados: Protocolo ensayo clínico PHARM-PC. Farm Hosp. 2021;45(4):210-5. DOI: 10.7399/fh.11575

Título: Esperanza de vida Intervención del farmacéutico en la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes polimedcados: Protocolo ensayo clínico PHARM-PC.

Title: Pharmacist-led intervention on potentially inappropriate prescription in patients with polypharmacy: PHARM-PC clinical trial protocol.

Resumen

Objetivo: La polimedcación y la medicación potencialmente inapropiada (que presenta balance beneficio-riesgo desfavorable) son importantes preocupaciones respecto a los pacientes mayores en atención primaria, ya que pueden incrementar el riesgo de morbimortalidad y los costes sanitarios. Diversos estudios han evaluado el impacto de la revisión sistemática de la medicación conducida por el farmacéutico sobre variables de adecuación, recursos sanitarios y/o costes. Sin embargo, no se han encontrado ensayos controlados aleatorizados por clúster que evalúen globalmente todas estas variables. El objetivo de este estudio es determinar el impacto de una revisión sistemática de medicación conducida por el farmacéutico para reducir el número medio y la proporción de pacientes con medicación potencialmente inapropiada (objetivo principal), así como para reducir la morbimortalidad y los costes (objetivos secundarios).

Método: Se realizará un ensayo clínico abierto, controlado y aleatorizado por clústeres, donde los médicos de atención primaria, en representación de sus respectivos cupos de pacientes, serán aleatorizados a recibir recomendaciones del farmacéutico para retirar medicaciones potencialmente inapropiadas detectadas mediante combinación de métodos implícitos y explícitos (grupo intervención) o no recibirlas (grupo control). Las variables primarias serán la proporción de pacientes y el número medio de medicaciones potencialmente inapropiadas por paciente. Las variables secundarias serán los recursos asistenciales frecuentados, proporción de pacientes fallecidos y días de supervivencia; y costes de medicamentos y de recursos asistenciales.

Conclusiones: Análogamente a estudios similares, y en base al diseño de nuestro estudio, esperamos obtener reducción estadísticamente significativa para medicaciones potencialmente inapropiadas y costes de medicamentos. Sin embargo, no esperamos diferencias significativas en morbimortalidad ni en costes de recursos asistenciales.

Abstract

Objective: Polypharmacy and potentially inappropriate medications (that is, those associated with an unfavorable risk-benefit ratio) are common concerns in the context of elderly patients treated in primary care as they may increase the risk of morbidity and mortality, as well as health-care costs. Several studies have assessed the impact of pharmacist-led systematic reviews with respect to prescription appropriateness, health outcomes and/or costs. However,

no cluster-randomized controlled trial has been identified that provides an overall assessment of these variables. The objective is to determine the effectiveness of a pharmacist-led systematic medication review in reducing the mean number and proportion of patients on potentially inappropriate medications (primary goal); as well as in decreasing morbidity and mortality and the cost of medications and the use of healthcare resources (secondary goals).

Method: An open-label, cluster-randomized controlled trial will be conducted; where primary care physicians will be randomized either to receive (intervention group) or not to receive pharmacist recommendations to withdraw potentially inappropriate medications detected through the combined use of explicit and implicit criteria (control group). Primary end points will be the proportion of patients on potentially inappropriate medications and the mean number of such medications per patient. Secondary endpoints will be healthcare resources used, the proportion of patients who die and the mean number of days survived, as well as the cost of medications and cost of healthcare resources used.

Conclusions: In line with similar reports and based on our study's design, we hope to obtain statistically significant reductions in the use of potentially inappropriate medications and in medication costs overall. We do not however expect to obtain significant reductions in morbimortality or the cost of health resources employed.

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Prescripción inapropiada; Ancianos; Polimedicación; Atención primaria.

KEYWORDS

Pharmaceutical care; Inappropriate prescribing; Elderly; Polypharmacy; Primary care.

Introducción

La prescripción de medicaciones potencialmente inapropiadas (MPI) es una cuestión especialmente relevante en los pacientes de edad avanzada y/o polimedcados, tanto por su elevada prevalencia^{1,2}, como por sus consecuencias negativas, tales como el incremento de riesgo de morbimortalidad y de costes sanitarios^{3,4}.

Se pueden considerar MPI como aquellas que presentan un balance beneficio-riesgo y/o coste-efectividad desfavorable⁵, y para su detección se dispone de diversas herramientas. Por un lado, existen métodos implícitos (por ejemplo, "Medication Appropriateness Index"⁶), que están basados en juicios clínicos y tienen en cuenta circunstancias específicas del paciente y del tratamiento. Por otro lado, los métodos explícitos consideran escenarios predefinidos de MPI basados en la evidencia y en el consenso de expertos, entre los que cabe destacar por su amplia utilización los criterios Beers, o los criterios STOPP/START (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)^{7,8}. Además, existen también los denominados indicadores de calidad de prescripción (ICP), que son herramientas de gestión desarrolladas por las instituciones sanitarias para detectar fármacos o grupos terapéuticos con alternativas más coste-efectivas⁹. No existe un único método ideal para evaluar la adecuación de la prescripción en pacientes pluripatológicos y/o polimedcados (en tratamiento con ≥ 5 fármacos) e hiperpolimedcados (≥ 10 fármacos)¹⁰. Por este motivo, Alfaro-Lara et al. consideran interesante el desarrollo de estrategias basadas en la combinación de diferentes métodos¹¹.

La implicación del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia del paciente geriátrico ha mostrado resultados positivos respecto a reducción de MPI y costes de medicamentos¹²⁻¹⁴, pero con datos menos consistentes sobre resultados en salud¹⁵.

Sin embargo, no se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados por clúster, para prevenir contaminación entre pacientes del grupo intervención (GI) y grupo control (GC) atendidos por el mismo médico, que evalúen globalmente la efectividad de una revisión sistemática de la medicación conducida por el farmacéutico (RSM-F) basada en la combinación de diferentes herramientas de detección de MPI sobre variables de adecuación, resultados en salud y costes sanitarios, en pacientes mayores polimedicados en el ámbito de atención primaria (AP).

Basándose en la hipótesis de que la RSM-F podría reducir la prevalencia de MPI en pacientes mayores polimedicados en AP, se realizará un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado por clústeres, cuyos objetivos serán evaluar la reducción de proporción de pacientes con ≥ 1 MPI y número medio de MPI/paciente (objetivos principales) y la reducción de la morbimortalidad y los costes de medicamentos y recursos asistenciales (objetivos secundarios).

Métodos

Siguiendo recomendaciones de la declaración Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)¹⁶, se plantea la metodología de nuestro estudio.

Ámbito:

Este ensayo clínico será realizado en seis centros de salud de AP del Sector Sanitario Tramuntana, con una población de referencia de aproximadamente 128.000 personas, siendo aproximadamente el 15% mayores de 65 años.

Criterios de selección:

A nivel clúster, serán incluidos los cupos (conjuntos de pacientes atendidos por el mismo médico) de AP cuyo médico responsable firme el consentimiento informado. De estos cupos, se incluirán pacientes de edad ≥ 65 años y en tratamiento con ≥ 5 fármacos crónicos, excluyendo aquellos que cumplan ≥ 1 de los siguientes criterios: atención habitual en la sanidad privada, desplazados, institucionalizados, incluidos en el programa de atención domiciliaria (Figura 1).

Intervención:

La intervención se realizará a nivel clúster y consistirá en la RSM-F para detectar MPI y proporcionar recomendaciones al médico prescriptor sobre las estrategias terapéuticas más apropiadas para resolverlas, como se explica más detalladamente a continuación:

- Previamente, se recogerán los datos basales necesarios de la historia clínica electrónica (HCE), tanto para GI como para GC:

- Demográficos: Edad, sexo.
 - Clínicos: Patologías crónicas.
 - Farmacoterapéuticos: Medicaciones crónicas.
- Detección de MPI: Tanto para GI como para GC, se llevará a cabo mediante combinación de métodos explícitos e implícitos (criterios STOPP/START8, información procedente de las fichas técnicas de los medicamentos [<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>], recomendaciones “no hacer” en el paciente crónico complejo¹⁷), con ayuda del programa informático CheckTheMeds® (<https://www.checkthe-meds.com>), junto con la aplicación de la batería de ICP del Servicio de Salud de las Islas Baleares.
- Solamente para GI, se comunicará a los médicos prescriptores a través de la HCE y/o verbalmente, si se considera necesario, la estrategia más adecuada para manejar cada MPI, considerando circunstancias particulares del paciente (por ejemplo: sí/no tratamiento previo con la alternativa propuesta, otras comorbilidades y/o otros tratamientos). Dichas estrategias podrán consistir en: suspender el tratamiento, ajustar la posología, sustituir la medicación, añadir un nuevo medicamento; junto con recomendaciones específicas de manejo, como pautas de inicio o retirada gradual en los casos necesarios. En caso de detección de una MPI potencialmente peligrosa en el GC, se informará al médico prescriptor, pero no se emitirán recomendaciones.

Variables:

En función de los objetivos del estudio, se evaluarán las siguientes variables a nivel paciente:

Variables independientes:

- Demográficas: edad, sexo.
- Clínicas: Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), proporción de pacientes con ≥ 2 patologías crónicas.
- Farmacoterapéuticas: número de medicaciones crónicas, proporción de pacientes polimedcados e hiperpolimedcados.

Variables primarias:

Diferencia en la proporción de pacientes con MPI y número medio de MPI/paciente entre el momento de la intervención y 6 meses después. Se considerará MPI aquella prescripción que cumpla alguno de los siguientes criterios: no indicación basada en la evidencia, posología superior o inferior a la recomendada, duplicidad, contraindicación, interacción, ausencia de fármaco potencialmente beneficioso. También se considerarán MPI, en base a los criterios de calidad de prescripción del Servicio de Salud de las Islas Baleares, aquellos medicamentos comercializados en los 5 años anteriores y que no presentan aportación terapéutica relevante frente a las alternativas disponibles en el mercado (por ejemplo: saxagliptina, silodosina, rosuvastatina), y medicamentos diferentes a los considerados como primera elección en el tratamiento de las patologías más prevalentes en el ámbito ambulatorio (por ejemplo: antiulcerosos-omeprazol, antidiabéticos orales-metformina, estatinas-simvastatina).

Variables secundarias:

- Morbilidad: Diferencia en el número medio de recursos sanitarios frecuentados durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención, tanto hospitalarios (HOSP) como ambulatorios (AMBU). Se definirá HOSP como la variable compuesta de días de ingreso hospitalario (DIH: estancia \geq 13 horas en unidad de hospitalización o urgencias para recibir atención especializada¹⁸) y visitas al servicio de urgencias hospitalarias (SUH). Se considerará AMBU la variable compuesta de visitas a: servicio de urgencias de atención primaria (SUAP), consultas externas de atención especializada (CAE) y consultas de atención primaria (CAP)¹⁹.
- Mortalidad: Proporción de pacientes fallecidos durante los 12 meses posteriores a la intervención, y días de supervivencia durante los 12 meses posteriores a la intervención.
- Coste de medicamentos: Diferencia en el coste medio anual estimado por paciente de los medicamentos implicados en las MPI (CA-MPI) entre el momento de la intervención y 6 meses después (mismo marco temporal que la variable principal), según el precio de facturación reflejado en el nomenclátor autonómico.
- Coste de recursos sanitarios: Diferencia en el coste medio por paciente de los recursos sanitarios (HOSP + AMBU) frecuentados durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención según las tarifas oficiales publicadas en el Boletín Oficial de las Islas Baleares¹⁸.

Marco temporal

A continuación, se detallan las fechas correspondientes a cada proceso del estudio:

- Reclutamiento de clústeres: Abril-mayo 2014.
- Asignación de clústeres: Enero 2015.
- Reclutamiento de pacientes: Enero-mayo 2015.
- Intervención: Enero-mayo 2015.
- Evaluación características basales: Enero-mayo 2015.
- Evaluación de variables principales: Julio-noviembre 2015.
- Evaluación de costes de medicamentos: Julio-noviembre 2015.
- Evaluación de morbimortalidad: Enero-mayo 2016.
- Evaluación de costes de recursos asistenciales: Enero-mayo 2016.
- Análisis y difusión de resultados: Junio 2016-Actualidad.

Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculará mediante contraste de proporciones para una diferencia en la proporción de pacientes con MPI del 15% entre GI (80%) y GC (65%) en base a los resultados de un estudio piloto no publicado. Para un poder estadístico del 80%, y asumiendo una tasa de pérdidas alrededor del 10%, el tamaño muestral requerido es 153. Dividiendo el tamaño muestral entre los 21 clústeres incluidos, obtendremos un tamaño medio de 8 pacientes por clúster. Aplicando un coeficiente de correlación intraclúster de 0,05²⁰, el factor de inflación será 1,35, resultando en un tamaño muestral final de 207 pacientes por grupo.

Reclutamiento

Nivel clúster:

Todos los médicos de AP del Sector Sanitario Tramuntana, en representación de sus respectivos cupos, que firmen el consentimiento informado serán reclutados y asignados aleatoriamente a GI o GC por el Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa).

Nivel paciente:

Del listado resultante de la aleatorización, el farmacéutico que realizará la RSM-F seleccionará cada día un clúster del GI y GC en orden consecutivo, y reclutará todos los pacientes citados para el día siguiente que cumplan criterios de selección, hasta completar el tamaño muestral.

Asignación

Para prevenir la contaminación entre pacientes tratados por el mismo médico, IdISBa aleatorizará los clústeres a GI o GC en proporción 1:1 mediante aleatorización balanceada en bloques de cuatro clústeres a través del software “Computer Program for Epidemiologists: WINPEPI ([http:// www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html](http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html))”; manteniendo la confidencialidad del resultado de la aleatorización para asegurar su ocultación

Cegamiento (enmascaramiento)

El cegamiento de los participantes (clústeres) no será posible, debido a la comunicación de estrategias de manejo de las MPI a los médicos asignados al GI.

Recogida y manejo de datos

Los datos serán recogidos por el farmacéutico que realizará la RSM-F en una hoja de cálculo electrónica, la cual estará protegida por encriptación y almacenada en un servidor seguro custodiado por el Departamento de Informática del Hospital Comarcal de Inca.

Análisis estadístico

Variables

Las variables del estudio serán analizadas a nivel paciente por intención de tratar, teniendo en cuenta todos los pacientes reclutados según el grupo al que sean inicialmente aleatorizados.

Respecto a las características basales, se realizará:

- **Análisis descriptivo:** Se emplearán medidas de frecuencia y porcentaje para variables cualitativas y media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil) para variables cuantitativas según la distribución sea o no normal, respectivamente. La normalidad de distribución de las variables cuantitativas y la homogeneidad de las varianzas serán verificadas mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente.

- Análisis comparativo: Para evaluar la homogeneidad entre GI-GC. Se emplearán la prueba chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fischer si menos del 25% de las frecuencias esperadas es menor que 5 para variables cualitativas; y T-Student o U-Mann Whitney para variables cuantitativas dependiendo si la distribución es o no paramétrica, respectivamente. Para las variables primarias y secundarias, se calculará la magnitud del efecto, expresada como diferencia de medias (variables cuantitativas) o diferencia de proporciones (variables cualitativas), aportando los correspondientes intervalos de confianza 95% (IC95) mediante las pruebas estadísticas que se indican a continuación:

- Variables primarias:

- Pacientes con MPI: Diferencia de proporciones (IC95). Chi-cuadrado.
- MPI/paciente: Diferencia de medias (IC95). T-Student/ U-Mann Whitney.

Para tener en cuenta el efecto de clúster, se calculará el coeficiente de correlación kappa para las variables primarias.

- Variables secundarias:

• Morbilidad: Diferencia de medias de episodios asistenciales (tanto HOSP como AMBU) (IC95). T-Student/U-Mann Whitney.

• Mortalidad:

- Diferencia de proporción de pacientes fallecidos (IC95). Chi-cuadrado.
- Diferencia de días de supervivencia (IC95). Log-rank de Kaplan-Meier.

• Costes (de medicamentos y recursos asistenciales): Diferencia de medias (IC95). T-Student/U-Mann Whitney.

Se considerará diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizará mediante el software Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS®) v22.0.

Análisis adicionales

No especificado en el protocolo, se evaluará el efecto de la intervención sobre los ingresos hospitalarios en los diferentes subgrupos resultantes de la combinación de los siguientes criterios: sexo (hombres/mujeres), edad (menor/mayor de 85 años), número de medicamentos (5-9/10 o más).

Monitorización

No se considera necesaria la constitución formal de un comité externo de monitorización de datos ni un análisis provisional, porque no se esperan daños asociados a la intervención. Por otro lado, en caso de recurrencia de síntomas asociados a la retirada de medicación inapropiada, ésta puede ser reiniciada en cualquier momento según juicio clínico.

Ética y difusión

Aprobación por comité de ética

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación de Atención Primaria de Mallorca y por el Comité de Ética de Investigación de las Islas Baleares con número IB2360/14 el 30/06/2014.

Enmiendas al protocolo

Desde su primera versión, el protocolo ha sufrido diversos cambios, los cuales se pueden consultar en el siguiente enlace: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02224833>

Consentimiento informado

El Comité de Ética de Investigación de las Islas Baleares aceptó solicitar el consentimiento informado a los médicos en lugar de a los pacientes, ya que la RSM-F está dirigida al médico, quien finalmente decidirá modificar o no el tratamiento del paciente en base a las recomendaciones proporcionadas por el farmacéutico. Además, el reclutamiento de los pacientes el día anterior a la visita médica sin realizar preselección previa, y la alta dispersión de los centros participantes, hacen imposible la firma del consentimiento informado por el paciente.

Confidencialidad

Para asegurar la confidencialidad de la información, los pacientes serán identificados mediante un código alfanumérico de tres dígitos y una letra.

Acceso a datos

Este estudio es parte de la tesis doctoral del investigador principal. Por este motivo, los datos y materiales no estarán abiertamente disponibles para el público, y solamente pueden ser transferidos a terceras personas bajo autorización de la Universidad de Santiago de Compostela

(http://www.usc.es/export9/sites/webinstitucional/gl/centros/cptf/edi/descargas_EDI/CDS_cas_06_10_16.pdf).

Política de difusión

Los resultados de este estudio serán publicados en revistas de revisión por pares, y serán presentados en congresos de geriatría, farmacia clínica y medicina general, así como tesis doctoral del investigador principal. Se seguirán las guías de selección de autores, y no se pretende el uso de escritores profesionales.

Discusión

En base al diseño de nuestro estudio, esperamos obtener reducción estadísticamente significativa en proporción de pacientes con MPI y número medio de MPI por paciente, así

como en el coste de medicamentos, en línea con los resultados mostrados por otros autores^{13,14}. Sin embargo, aunque esperamos observar una tendencia a la reducción de la morbimortalidad y de los costes de recursos asistenciales, las diferencias podrían no ser estadísticamente significativas, puesto que el tamaño muestral no se calculó para este fin, sino para demostrar reducción significativa de la proporción de pacientes con MPI.

Entre las fortalezas del estudio podríamos destacar la aleatorización por clústeres, que podría reducir la aparición de sesgos en los resultados al prevenir la contaminación entre pacientes de GI y GC atendidos por el mismo médico; o la aplicabilidad de los resultados tanto a otras áreas como a otros ámbitos con elevada prevalencia de este tipo de pacientes (unidades de hospitalización de medicina interna y/o geriatría; centros sociosanitarios y de cuidados prolongados, etc.) en base a la naturaleza pragmática del estudio y sus criterios de selección poco restrictivos. Además, la combinación de diversas herramientas (incluyendo criterios de eficiencia) permitirá detectar mayor cantidad de MPI y plantear mayor número de escenarios de optimización de prescripción.

Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, su diseño abierto podría provocar la aparición de sesgos, al conocer los médicos su pertenencia al GI al recibir las recomendaciones del farmacéutico, lo cual podría ser minimizado mediante la aleatorización de clústeres por personal ajeno al estudio. Otra limitación podría ser considerar la HCE como única fuente de información y principal vía de comunicación. Este hecho podría provocar infra- o sobre-detección de MPI al no tener en cuenta medicamentos no financiados o patologías no registradas en la HCE. Sin embargo, debido a que el diseño aleatorizado asegura grupos equilibrados, esperamos que este hecho afecte de forma similar a ambos grupos sin influir significativamente en el efecto de la intervención. Por otro lado, algunos autores consideran la comunicación directa médico- farmacéutico como el modo más efectivo para aceptar recomendaciones sobre adecuación de la prescripción¹³. Esto no será posible en nuestro estudio, porque el reclutamiento de pacientes y la RSM-F se realizarán el día anterior a la consulta médica y por la elevada dispersión geográfica de los centros participantes.

En conclusión, nuestro ensayo clínico controlado aleatorizado por clústeres proporcionará evidencia sobre la efectividad de una RSM-F consistente en la detección de MPI mediante combinación de diferentes herramientas (incluyendo criterios de eficiencia) y en la comunicación de las estrategias individualizadas más apropiadas para resolver dichas MPI en pacientes mayores polimedicados, no solamente sobre variables intermedias de adecuación, sino también sobre variables relevantes (morbimortalidad y costes sanitarios).

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A Aina María Yañez Juan y al Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares por la aleatorización de clústeres. A Alfonso Leiva Rus por proporcionar asesoramiento estadístico. A Pilar Gayoso Diz por revisar el formulario de recogida de datos.

Presentación en congresos

Proyecto de Investigación presentado en el VII Congreso Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Centro Cultural Miguel Delibes (Valladolid); 5-7 de marzo de 2015.

Conflicto de intereses

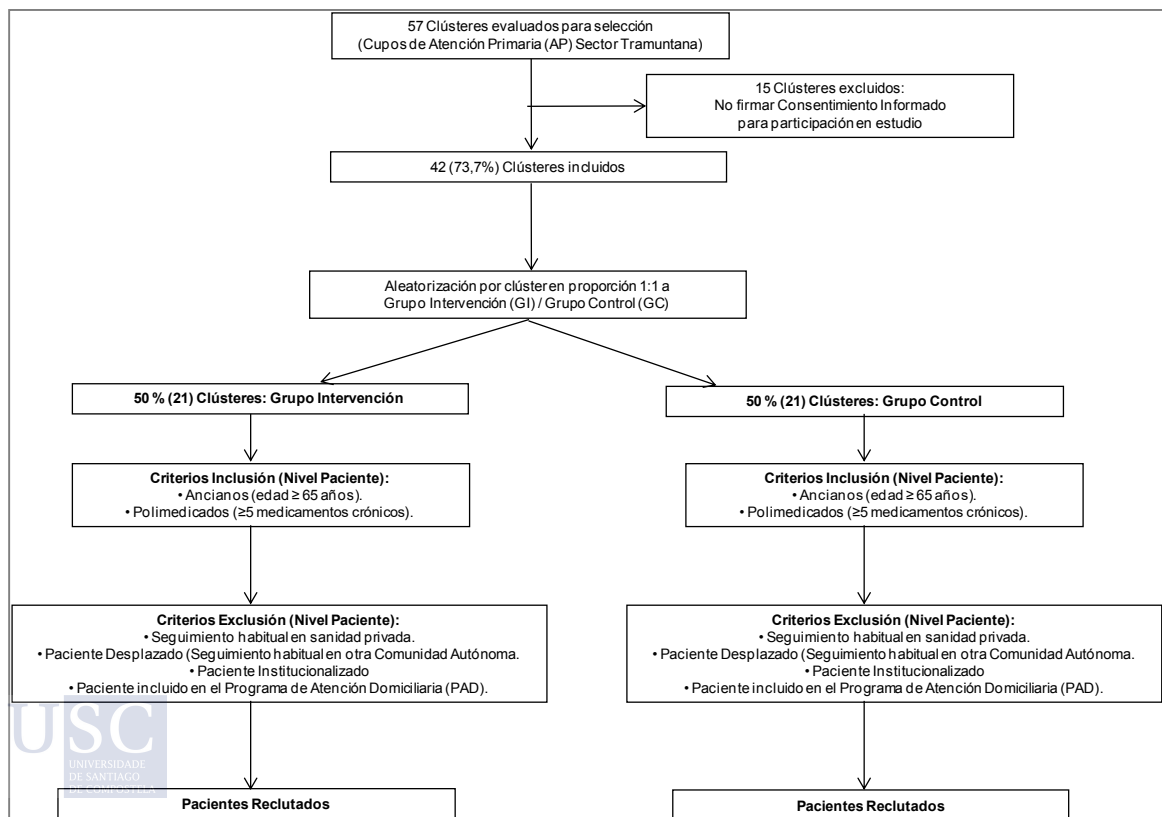
Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

Nuestro estudio proporcionará evidencia del impacto en salud e impacto económico de la actuación del farmacéutico en la adecuación del tratamiento del paciente geriátrico.

Los resultados podrían ser aplicables no solamente a otras áreas de atención primaria, sino también a otros ámbitos asistenciales con elevada prevalencia de este tipo de pacientes, como, por ejemplo: determinadas unidades de hospitalización (medicina interna, geriatría); centros sociosanitarios y de cuidados prolongados, etc

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de participantes. Criterios de selección de participantes, tanto a nivel clúster (cupos) como a nivel individual (paciente).



Bibliografía

1. Filomena-Paci J, García-Alfaro M, Redondo-Alonso FJ, Fernández-San-Martín MI, Grupo Polimedición Litoral. Prescripción inadecuada en pacientes polimeditados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria*. 2015;47(1):38-47. DOI: 10.1016/j.aprim.2014.03.013
2. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2013;45(5):235-43. DOI: 10.1016/j.aprim.2012.11.010
3. Liew TM, Lee CS, Goh Shawn KL, Chang ZY. Potentially Inappropriate Prescribing Among Older Persons: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann Fam Med*. 2019;17(3):257-66. DOI: 10.1370/afm.2373
4. Heider D, Matschinger H, Meid AD, Quinzler R, Adler JB, Günster C, et al. The impact of potentially inappropriate medication on the development of health care costs and its moderation by the number of prescribed substances. Results of a retrospective matched cohort study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0198004. DOI: 10.1371/journal.pone.0198004
5. 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(5):360-72. DOI: 10.1111/jcpt.12059
6. 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(10):1045-51. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90144-C
7. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94. DOI: 10.1111/jgs.15767
8. Delgado-Silveira E, Montero-Erasquín B, Muñoz-García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano-Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.005
9. Vicens-Caldentey C, Sempere-Verdú E, Arroyo-Aniés MP, Hernández-Rodríguez MA, Palop-Larrea V, Orueta-Sánchez R, et al. Variabilidad en la medición de la calidad de prescripción por comunidades autónomas. *Aten Primaria*. 2010;42(7):380-87. DOI: 10.1016/j.aprim.2009.09.025
10. Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open*. 2018;8(3):e020270. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020270
11. Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Galván-Banqueri M, Marín-Gil R, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med*. 2012;23(6):506-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.007

12. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana-Pérez MS, Casajús-Lagranja MP, Peris-Martí JF. Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico. *Farm Hosp*. 2015;39(4):192-202. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8329
13. Campins L, Serra-Prat M, Gózaló I, López D, Palomera E, Agustí C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract*. 2017;34(1):36-42. DOI:10.1093/fampra/cmw073
14. Campins L, Serra-Prat M, Palomera E, Bolívar I, Martínez MA, Gallo P. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). *Gac Sanit*. 2019;33(2):106-11. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.09.002
15. Thomas R, Huntley AL, Mann M, Huws D, Elwyn G, Paranjothy S, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing*. 2014;43(2):174-87. DOI: 10.1093/ageing/aft169
16. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-7. DOI: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
17. Delgado-Silveira E. “No hacer” en paciente crónico complejo. En: Poveda-Andrés JL, coordinador. *Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria: “No Hacer”, una visión desde la Farmacia Hospitalaria (N.º 8)*. Barcelona: Bayer Hispania; 2017.
18. Resolución del Director General del Servicio de Salud de Modificación de los Anexos 1 y 2 de la Orden de la Consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de 2006. *Boletín Oficial de las Islas Baleares*, n.º 40 (17 de marzo de 2012).
19. Gorgas-Torner MQ, Páez-Vives F, Camós-Ramió J, De-Puig-Cabrera E, Jolonch-Santusagna P, Homs-Peipoch E, et al. Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas. *Farm Hosp*. 2012;36(4):229-39. DOI: 10.1016/j.farma.2011.06.015
20. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials*. 2013;14:80. DOI: 10.1186/1745-6215-14-80

Artículo 2: Resultados del estudio de intervención

Martínez-Sotelo J, Pinteño-Blanco M, García-Ramos R, Cadavid-Torres MI. Adecuación de la prescripción en pacientes mayores polimedicados en atención primaria. Ensayo clínico controlado aleatorizado por grupos PHARM-PC. Atención Primaria. 2021;53(10):102124. doi:10.1016/j.aprim.2021.102124

RESUMEN**Objetivos**

Evaluar la efectividad de la revisión sistemática de medicación realizada por farmacéutico sobre medicaciones potencialmente inapropiadas (MPI), resultados en salud y costes.

Diseño

Ensayo clínico prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado por clústeres.

Emplazamiento

Seis centros de atención primaria de las Islas Baleares.

Participantes

Se incluyeron 42 clústeres (21 por grupo), y 549 pacientes de ≥ 65 años y ≥ 5 medicamentos crónicos, de los cuales 277 se asignaron al Grupo Intervención (GI) y 272 al Grupo Control (GC). Se excluyeron pacientes: institucionalizados, desplazados, atendidos habitualmente por la sanidad privada, o en atención domiciliaria.

Intervención

Detección de MPI por parte del farmacéutico mediante combinación de métodos explícitos e implícitos y comunicación de las alternativas terapéuticas más apropiadas al médico prescriptor.

Mediciones

Se evaluaron la proporción de pacientes con MPI y número medio de MPI/paciente (variables principales); así como morbilidad, mortalidad, y costes (variables secundarias).

Análisis estadístico

Siguiendo el principio de intención de tratar, se compararon las variables cuantitativas y cualitativas mediante las pruebas t-Student y chi-cuadrado, respectivamente. Los resultados se expresaron como diferencia de proporciones para variables cualitativas y diferencia de medias para cuantitativas, con los correspondientes intervalos de confianza 95% (IC 95%).

Resultados

Después de la intervención, la proporción de pacientes con MPI disminuyó un 13,7% (IC 95%: 9,3; 18,2) más en GI que GC. El número medio de MPI/paciente y coste medio de MPI/paciente disminuyeron en 0,43 (IC 95%: 0,32; 0,54) y 72,11€ (IC 95%: 26,15; 118,06) más en GI que GC, respectivamente. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en morbilidad, mortalidad ni en costes de episodios asistenciales.

Conclusiones

La detección de MPI y emisión de recomendaciones por el farmacéutico pudo contribuir a reducir significativamente MPI y gasto en medicamentos, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas en morbimortalidad ni costes de episodios asistenciales.

Palabras clave:

Farmacéutico, Adecuación, Anciano, Polimedición, Atención primaria

ABSTRACT

Objectives

To assess the effectiveness of a pharmacist-led systematic review of medications on: potentially inappropriate medications (PIM), health outcomes and costs.

Design

Prospective, open, controlled and cluster-randomized clinical trial.

Setting

Six primary care clinics from Balearic Islands.

Participants

Forty-two clusters (21 per group), and 549 patients aged ≥ 65 years and ≥ 5 chronic medications were included; of which 277 were allocated to Intervention Group (IG) and 272 to Control Group (CG). Patients were excluded if they were: institutionalized, temporarily displaced, routinely monitored under private healthcare, or home care.

Intervention

PIM detection by the pharmacist using a combination of explicit and implicit methods; and communication of the most appropriate therapeutic strategies to the physician.

Measurements

Proportion of patients with PIM and mean number of PIM/patient (main outcomes); and morbidity, mortality, and costs (secondary outcomes) were assessed.

Statistical plan

Following an intention-to-treat approach, quantitative and qualitative outcomes variables were compared by T-Student and Chi-square tests, respectively. Results were providing as difference in proportions for qualitative outcomes and difference in means for quantitative outcomes with respective 95% confidence intervals (95% CI).

Results

After intervention, proportion of patients with PIM decreased by 13.7% (95% CI: 9.3; 18.2) more in IG than CG. Mean number of PIM/patient and mean cost of PIM/patient decreased by 0.43 (95% CI: 0.32; 0.54) and 72.11€ (95% CI: 26.15; 118.06) more in IG than CG, respectively. However, no statistically significant differences were observed in morbidity, mortality or costs of healthcare resources.

Conclusions

PIM detection and recommendations provided by pharmacist could contribute to reduce significantly PIM and drug expenditure; but without reaching statistically significant differences in morbidity, mortality, and healthcare resources costs.

Keywords:

Pharmacist, Appropriateness, Elderly, Polypharmacy, Primary care.

INTRODUCCIÓN

El aumento de la esperanza de vida experimentado en las últimas décadas ha supuesto una mayor prevalencia de enfermedades crónicas y del consumo de medicamentos¹⁻³. Este hecho, unido a las alteraciones fisiológicas asociadas al envejecimiento⁴, incrementan el riesgo de padecer reacciones adversas a medicamentos (RAM) en este grupo poblacional, siendo una de las principales causas la prescripción de medicación potencialmente inapropiada (MPI)⁵.

Se considera MPI cuando el balance beneficio-riesgo (incluyendo la no prescripción de fármacos potencialmente beneficiosos) y/o coste-efectividad es desfavorable, especialmente cuando existen alternativas terapéuticas más seguras, eficaces y/o coste-efectivas⁶. Para su detección existen métodos implícitos basados en juicios clínicos, como el "*MAI: Medication Appropriateness Index*"⁷; y métodos explícitos que utilizan criterios predefinidos basados en la evidencia y en el consenso de expertos, como por ejemplo los criterios de Beers⁸, o los "*Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (STOPP/START)*"⁹. Por otro lado, existen indicadores de calidad de prescripción (ICP), que permiten detectar alternativas más coste-efectivas¹⁰. Ninguno de estos métodos, individualmente, se considera ideal para evaluar la adecuación de la prescripción en pacientes pluripatológicos y/o polimedcados, siendo interesante el desarrollo de estrategias basadas en la combinación de varios de ellos¹¹.

Numerosos estudios han demostrado una elevada prevalencia de MPI mediante el empleo de alguna de estas herramientas^{12,13}, así como cierta efectividad sobre reducción del número de MPI y de coste de medicamentos^{14,15}, pero sin traducirse claramente en reducción de morbimortalidad¹⁶⁻¹⁸. Tampoco se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados por clústeres que evalúen globalmente la efectividad de la implicación del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia del paciente geriátrico, mediante la combinación de diferentes estrategias, en términos de adecuación de la prescripción, resultados en salud, y costes¹⁹.

Por ello, el objetivo principal del presente estudio fue evaluar, a nivel paciente, la efectividad de la revisión sistemática de la medicación conducida por el farmacéutico (RSM-F) en mayores de 65 años polimedcados en atención primaria (AP), medida en base a la reducción de la proporción de pacientes con MPI y del número medio de MPI por paciente. Los objetivos secundarios fueron evaluar su impacto sobre los episodios asistenciales frecuentados y los costes sanitarios.

MÉTODOS

La metodología del presente estudio se planteó siguiendo las recomendaciones de la declaración "*Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT): Extension to Cluster Randomised Trials*"²⁰, recogida en el Anexo 1.

Diseño y ámbito

Ensayo clínico paralelo, prospectivo, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado por clústeres (cupos: conjuntos de pacientes atendidos por un mismo médico) en proporción 1:1 a grupo intervención (GI) o grupo control (GC). El estudio se realizó en seis centros de salud del Sector Sanitario Tramuntana (Islas Baleares), entre enero y mayo de 2015.

Participantes

Los criterios de selección de los participantes, tanto a nivel clúster como paciente, se describen en el Anexo 2.

Intervenciones

La intervención se realizó a nivel clúster, es decir, las estrategias de manejo de las MPI se comunicaron al médico prescriptor. En la tabla 1 pueden observarse las actividades realizadas en cada grupo del ensayo.

Tabla 1. Revisión Sistemática de la Medicación en GI y GC

Común para GI y GC
<p>Recogida de datos basales (Fuente: Historia Clínica Electrónica (HCE)):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demográficos: Edad, Sexo. - Clínicos: Condiciones Crónicas. - Farmacológicos: Medicamentos crónicos prescritos.
<p>Detección de MPI mediante combinación de métodos explícitos e implícitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Criterios STOPP/START - Información de Fichas Técnicas. - Recomendaciones "No Hacer" de Sociedades Científicas con ayuda del software CheckTheMeds®; <p>junto con</p> <ul style="list-style-type: none"> - Batería de ICP del Servicio de Salud de las Islas Baleares (para detectar prescripciones con alternativas más coste-efectivas).
Únicamente para GI
<p>Comunicación al médico prescriptor de las alternativas terapéuticas adecuadas según las circunstancias particulares del paciente (por ejemplo: si/no tratamiento previo con alternativa propuesta, comorbilidades, tratamientos concomitantes, etc...); consistentes en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspender medicamento - Ajustar posología - Sustituir medicamento - Añadir nuevo medicamento - Si ninguna de las alternativas anteriores fuera adecuada, mantener MPI vigilando estrechamente posibilidad de aparición de reacciones adversas. <p>Dicha comunicación se efectuó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A través de la HCE, mediante aviso a modo de ventana emergente (el cual permanecía visible hasta que el médico lo eliminara voluntariamente), y verbalmente en caso necesario. - El día anterior a la visita, para que el médico que atendía al paciente pudiera visualizar las recomendaciones al abrir la HCE en el momento de la consulta y realizar las modificaciones oportunas. - Independientemente si era médico habitual o sustituto, ya que los permisos para eliminar, modificar, o editar avisos eran idénticos para médico habitual y sustituto.

Variables

Variables independientes. Características basales:

- Demográficas: Edad, sexo.
- Clínicas: Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), proporción de pacientes con ≥ 2 enfermedades crónicas (PMCC).
- Farmacoterapéuticas: Número de medicamentos crónicos (FARM), proporción de pacientes polimedicados (POLIF: 5-9 fármacos) e hiperpolimedicados (HPOLIF: ≥ 10 fármacos)²¹.

Variables principales:

Diferencia en la proporción de pacientes con MPI y en el número medio de MPI por paciente entre el momento de la intervención y seis meses después. Se consideró MPI aquella medicación que cumplía alguno de los siguientes criterios: no indicación clara basada en la evidencia, dosis/duración superior a la recomendada, duplicidad terapéutica, contraindicación, interacción, susceptibilidad a determinados efectos adversos (por ejemplo, benzodiazepinas

en pacientes con historia de caídas), ausencia de tratamiento necesario, disponibilidad de alternativa más coste-efectiva⁶.

Variables secundarias:

- Morbilidad (m): Diferencia en el número medio de episodios asistenciales frecuentados por los pacientes durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención:

• Hospitalarios (HOSP): Días de Ingreso Hospitalario (DIH): estancia ≥ 13 horas en planta de hospitalización o Urgencias para recibir atención especializada atención especializada²² + Visitas al Servicio de Urgencias Hospitalarias (vSUH)

• Ambulatorios (AMBU): Visitas al Servicio de Urgencias de Atención Primaria (vSUAP) + Consultas de Atención Especializada (CAE) + Consultas de Atención Primaria (CAP).

- Mortalidad (MORT): Diferencia en la proporción de pacientes fallecidos durante los 12 meses posteriores a la intervención.

- Coste de medicamentos: Diferencia en el coste medio anual estimado por paciente de los medicamentos implicados en las MPI (CA-MPI) entre el momento de la intervención y seis meses después, con base en el precio de facturación.

- Coste de episodios asistenciales (CMORBI): Diferencia en el coste medio por paciente de los episodios asistenciales frecuentados durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención (DIH, vSUH, vSUAP, vCAE, vCAP) según tarifas oficiales²².

Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó mediante contraste de proporciones para una diferencia del 15% de pacientes con MPI, en base a los resultados de un estudio previo no publicado, realizado por los mismos autores del presente artículo, que mostró una proporción de pacientes con MPI del 80% en GC y 65% en GI; y al artículo de Delgado et al., que considera que cualquier herramienta de cribado que reduzca entre 10-20% la proporción de MPI podría ser coste-efectiva⁵.

Asumiendo un poder estadístico del 80% y una tasa de pérdidas del 10%, el tamaño muestral requerido es 153. Teniendo en cuenta el ajuste por efecto de clúster, con un coeficiente de correlación intracluster de 0,05²³, y tamaño medio de clúster de 12 pacientes (asumiendo igual tamaño para todos los clústeres), el factor de inflación es 1,55. Por tanto, el tamaño muestral final es 238 pacientes (20 clústeres) por grupo de estudio.

Reclutamiento y aleatorización

Los médicos de AP del Sector Sanitario Tramuntana (en representación de sus respectivos cupos) que firmaron el consentimiento informado fueron asignados a GI o GC en proporción 1:1 mediante aleatorización balanceada en bloques de cuatro clústeres generada por el software "*Computer Program for Epidemiologists (WINPEPI)*"²⁴. El Instituto de Investigación en Salud de las Islas Baleares (IdISBa) generó la secuencia de asignación aleatoria de los distintos clústeres y aseguró la ocultación hasta el inicio del estudio.

Se seleccionó cada día un cupo del GI y GC en orden consecutivo, y se reclutó todos los pacientes citados para el día siguiente que cumplían criterios de selección. De los pacientes reclutados, se revisaron los medicamentos prescritos de forma crónica, independientemente de si se habían dispensado o no.

A continuación se describe el marco temporal de las diferentes fases del estudio:

- Reclutamiento de clústeres: abril-mayo 2014.
- Asignación de clústeres: enero 2015.
- Reclutamiento de pacientes: enero-mayo 2015.
- Intervención: enero-mayo 2015.
- Evaluación de características basales: enero-mayo 2015.
- Evaluación de variables principales: julio-noviembre 2015.
- Evaluación de costes de medicamentos: julio-noviembre 2015.
- Evaluación de morbimortalidad: enero-mayo 2016.
- Evaluación de costes de episodios asistenciales: enero-mayo 2016.

No se planteó interrupción del ensayo porque no se esperaron daños asociados con la intervención²⁵. Además, en caso de recurrencia de síntomas secundarios a la retirada de la MPI, ésta podía ser reiniciada en cualquier momento según criterio médico.

Cegamiento

El cegamiento de los clústeres no fue posible porque los médicos conocían la asignación al GI al recibir las recomendaciones del farmacéutico.

Análisis estadístico

Las variables se analizaron a nivel paciente siguiendo el principio de intención de tratar, teniendo en cuenta todos los pacientes reclutados según el grupo al que fueron originalmente asignados.

Se realizó un análisis descriptivo para resumir las características basales de los pacientes y los criterios de MPI, empleando medidas de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas, y de tendencia central y dispersión (Media \pm Desviación Estándar) para variables cuantitativas.

En el análisis comparativo entre GI y GC para las variables primarias y secundarias se emplearon las pruebas chi-cuadrado y t-Student para las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente; proporcionando en todos los casos el tamaño del efecto expresado como diferencia de proporciones para variables cualitativas y diferencia de medias para variables cuantitativas, con sus respectivos IC 95%, como se muestra a continuación:

Variables Primarias:

- Cualitativa: Pacientes con MPI.
- Cuantitativa: MPI/Paciente.

Variables Secundarias:

- Cualitativa: MORT.
- Cuantitativas: HOSP, AMBU, CA-MPI, CMORBI.

Para tener en cuenta el efecto clúster, se calculó el coeficiente de correlación Kappa para las variables principales.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el software "*Statistical Package for Social Sciences*" (SPSS) v22.0, y se consideró diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se reclutaron 21 clústeres en cada grupo con un total de 549 pacientes, cuyas características basales se detallan en la tabla 2. Fueron asignados al GI 277 pacientes (50,5%) y 272 (49,5%) al GC, resultando en un tamaño medio de clúster de $13,19 \pm 6,91$ y $12,95 \pm 7,33$ pacientes, respectivamente. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de las variables primarias y secundarias según el grupo originalmente asignado.

Tabla 2. Características basales de los pacientes

Variable	GI (n = 277)	GC (n = 272)	p
Sexo			
Mujer	179 (64,6%)	175 (64,3%)	0,945
Hombre	98 (35,4%)	97 (35,7%)	0,945
Edad (Media \pm SD)	77,52 \pm 6,73	77,19 \pm 7,13	0,582
Edad 65-74,9	106 (30,3%)	110 (40,4%)	0,662
Edad 75-84,9	131 (47,3%)	123 (45,2%)	0,669
Edad \geq 85	40 (14,4%)	39 (14,3%)	0,973
ICC	5,9 \pm 1,77	5,73 \pm 1,77	0,252
Insuficiencia cardiaca	28 (10,1%)	31 (11,4%)	0,680
Cardiopatía isquémica	50 (18,1%)	45 (16,5%)	0,653
Vasculitis/enfermedad autoinmune	8 (2,9%)	15 (5,5%)	0,140
Enfermedad renal	43 (15,5%)	63 (23,2%)	0,030
Enfermedad respiratoria	79 (28,5%)	73 (26,8%)	0,703
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0,573
Hepatopatía	15 (5,4%)	14 (5,1%)	0,888
Enfermedad cerebrovascular	30 (10,8%)	36 (13,2%)	0,432
Enfermedad neurológica motora	13 (4,7%)	12 (4,4%)	0,874
Enfermedad neurológica cognitiva	17 (6,1%)	17 (6,3%)	0,956
Arteriopatía periférica	7 (2,5%)	18 (6,6%)	0,024
Diabetes mellitus	106 (38,3%)	104 (38,2%)	0,994
Anemia	44 (15,9%)	54 (19,9%)	0,265
Alteraciones neoplásicas	24 (8,7%)	28 (10,3%)	0,561
Artropatía	157 (56,7%)	138 (50,7%)	0,171
Total de patologías crónicas	2,25 \pm 1,42	2,39 \pm 1,43	0,258
PMCC	183 (66,1%)	183 (67,3%)	0,786
FARM	8,38 \pm 2,9	8,35 \pm 2,9	0,904
Paciente polimedcado			
POLIF (5-9 fármacos)	196 (70,8%)	186 (68,4%)	0,578
HPOLIF (\geq 10 fármacos)	81 (29,2%)	86 (31,6%)	0,578

Después de la aleatorización no se produjeron pérdidas de clústeres, ya que ningún médico solicitó revocación del consentimiento informado; 5/277 (1,8%) pacientes del GI y 4/272 (1,5%) pacientes del GC no completaron los 12 meses, como se puede observar en el Diagrama de Flujo (fig. 1).

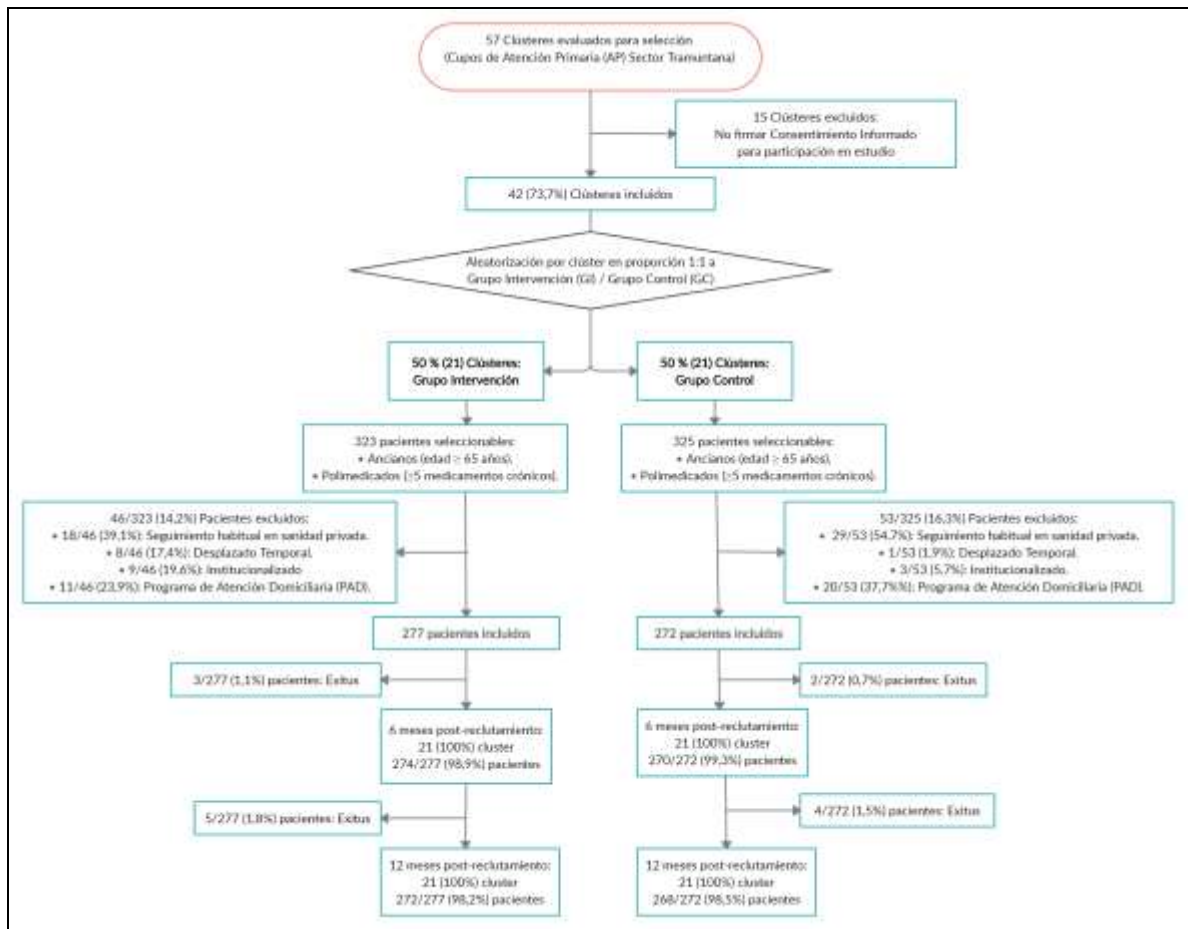


Figura 1. Evolución de participantes en el estudio. Diagrama de flujo de la evolución (selección y seguimiento) de participantes en el estudio, tanto a nivel clúster como a nivel paciente.

VARIABLES PRIMARIAS

Se identificaron un total de 505 criterios de MPI en el GI y 527 en el GC, cuya distribución se muestra en la tabla 3. La proporción de pacientes con MPI disminuyó un 13,7% (IC 95%: 9,3; 18,2) más en el GI que en el GC, y el número medio de MPI se redujo en 0,43 MPI/paciente más en el GI que en el GC (IC 95%: 0,32; 0,54). El coeficiente de correlación Kappa resultante fue de 0,743 (IC 95%: 0,666; 0,810) y de 0,692 (IC 95%: 0,645; 0,735), respectivamente.

Tabla 3. Distribución de MPI detectadas en GI y GC

Criterio MPI	GI	GC	P
Dosis/duración superior a la recomendada	215/505 (42,6%)	205/527 (38,9%)	0,325
Disponibilidad alternativa más coste-efectiva	72/505 (14,3%)	97/527 (18,4%)	0,122
Duplicidad terapéutica	47/505 (9,3%)	43/527 (8,2%)	0,581
No indicación	45/505 (8,9%)	41/527 (7%)	0,574
Ausencia de tratamiento necesario	43/505 (8,5%)	57/527 (10,8%)	0,204
Contraindicación	40/505 (7,9%)	35/527 (6,6%)	0,473
Susceptibilidad a determinados efectos adversos	34/505 (6,7%)	39/527 (7,4%)	0,628
Interacción	9/505 (1,8%)	10/527 (1,9%)	1

VARIABLES SECUNDARIAS

El incremento en HOSP fue menor para GI que para GC en 0,3 (IC 95%: -0,99; 1,59) episodios/paciente, mientras que el incremento en AMBU y en MORT fue mayor para GI que para GC en 1,34 (IC 95%: -2,94; 0,26) episodios/paciente y 0,3% (IC 95%: -1,8%; 2,4%), respectivamente. Respecto al impacto económico, se observó una reducción en CA-MPI de 72,11 (IC 95%: 26,15; 118,06) €/paciente mayor en GI que en GC y un incremento en CMORBI de 61,17 (IC 95%: -971,87; 1.094,21) €/paciente menor para GI que para GC.

Las comparaciones de los resultados obtenidos entre GI y GC en las fases pre- y post-intervención para las variables primarias y secundarias se muestran más detalladamente en las tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4. Variables Principales: Proporción de pacientes con MPI y Número medio de MPI/paciente

Variable	Grupo intervención			Grupo control			$\Delta GI - \Delta GC$ (IC 95%)
	Pre-Intervención	Post-Intervención	ΔGI (IC 95%)	Pre-Intervención	Post-Intervención	ΔGC (IC 95%)	
Pacientes con ≥ 1 MPI (N, %)	233/277 (84,1%)	194/277 (70%)	-14,1% (-18,3%; -9,8%)	231/272 (84,9%)	230/272 (84,5%)	-0,4% (-1,6%; 0,9%)	-13,7% (-18,2%; -9,3%)
MPI/Paciente (Media \pm SD)	458/277 (1,65 \pm 1,22)	319/277 (1,15 \pm 1,05)	-0,5 (-0,6; 0,41)	467/272 (1,72 \pm 1,25)	448/272 (1,65 \pm 1,18)	-0,07 (-0,11; 0,03)	-0,43 (-0,54; -0,32)

ΔGI (IC 95): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención en el Grupo Intervención (Intervalo de Confianza 95%); ΔGC (IC 95): Diferencia entre las fases Pre y post-intervención en el Grupo Control (IC 95%).

Tabla 5. Variables secundarias: Número medio de episodios asistenciales (hospitalarios y ambulatorios) por paciente; proporción de pacientes fallecidos y coste medio/paciente (de medicamentos implicados en las MPI y episodios asistenciales)

Variable	Grupo intervención			Grupo control			Δ GI- Δ GC (IC 95%)
	Pre-intervención	Post-intervención	Δ GI (IC 95%)	Pre-intervención	Post-intervención	Δ GC (IC 95%)	
HOSP/paciente (Media \pm SD)	704/277 (2,54 \pm 6,95)	734/277 (2,65 \pm 8,14)	0,11 (-1,02; 1,23)	509/272 (1,87 \pm 4,16)	620/272 (2,28 \pm 4,94)	0,41 (-0,23; 1,04)	-0,3 (-1,59; 0,99)
DIHa/paciente (Media \pm SD)	487/277 (1,76 \pm 6,57)	563/277 (2,03 \pm 8,02)	0,27 (-0,83; 1,38)	344/272 (1,26 \pm 3,86)	445/272 (1,64 \pm 4,72)	0,37 (-0,23; 0,98)	-0,1 (-1,36; 1,16)
vSUHa/paciente (Media \pm SD)	217/277 (0,78 \pm 1,73)	171/277 (0,62 \pm 1,08)	-0,17 (-0,36; 0,03)	165/272 (0,61 \pm 1,01)	175/272 (0,64 \pm 1,06)	0,04 (-0,11; 0,18)	-0,2 (-0,45; 0,04)
AMBU/Paciente (Media \pm SD)	5.066/277 (18,29 \pm 11,04)	5.067/277 (18,29 \pm 11,47)	0,01 (-1,14; 1,15)	4.829/272 (17,75 \pm 10,07)	4.466/272 (16,42 \pm 11,66)	-1,33 (-2,46; -0,2)	1,34 (-0,26; 2,94)
CAEb/paciente (Media \pm SD)	1.044/277 (3,77 \pm 4,29)	1.175/277 (4,24 \pm 4,39)	0,47 (-0,02; 0,96)	955/272 (3,51 \pm 4,31)	996/272 (3,66 \pm 4,28)	0,15 (-0,32; 0,62)	0,32 (-0,36; 1)
SUAPb/paciente (Media \pm SD)	425/277 (1,53 \pm 2,59)	355/277 (1,28 \pm 2,18)	-0,25 (-0,56; 0,06)	422/272 (1,55 \pm 2,71)	461/272 (1,69 \pm 3,31)	0,14 (-0,18; 0,47)	-0,4 (-0,85; 0,05)
CAPb/Paciente (Media \pm SD)	3.597/277 (12,99 \pm 7,85)	3.537/277 (12,77 \pm 8,51)	-0,22 (-1,03; 0,59)	3.452/272 (12,69 \pm 7,04)	3.009/272 (11,06 \pm 7,8)	-1,63 (-2,43; 0,83)	1,41 (0,27; 2,55)
Pacientes Fallecidos (N, %)	-	5/277 (1,8%)	-	-	4/272 (1,5%)	-	0,3% (-1,8%; 2,4%)
CA-MPI/paciente (Media \pm SD)	51.934/277 (187,49 \pm 331,1)	36.052,9/277 (130,15 \pm 225,88)	-57,33 (-83,99; 30,67)	49.038,5/272 (180,29 \pm 298,41)	53.057/272 (195,06 \pm 431,45)	14,77 (-22,95; 52,5)	-72,11 (-118,06; 26,15)
CMORBI/paciente (Media \pm SD)	630.362/277 (2.275,67 \pm 5.458,18)	687.384/277 (2.481,53 \pm 6.589,52)	205,86 (-696,27; 1.107,98)	495.307/272 (1.820,98 \pm 3.266,33)	567.938/272 (2.088,01 \pm 3.954,55)	267,03 (-230,5; 764,55)	-61,17 (-1.094,21; 971,87)

^a Episodios asistenciales individuales que componen la variable HOSP (DIH: Días de Ingreso Hospitalario; vSUH: Visitas al Servicio de Urgencias Hospitalarias).

^b Episodios asistenciales individuales que componen la variable AMBU (CAE: Consultas de Atención Especializada; SUAP: Visitas al Servicio de Urgencias de Atención Primaria; CAP: Consultas de Atención Primaria).

Δ GI (IC95): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención en el Grupo Intervención (Intervalo de Confianza 95%); Δ GC (IC 95): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención en el Grupo Control (IC 95%)

DISCUSIÓN

La intervención resultó en una reducción significativamente mayor para GI que para GC de 13,7% (IC 95%: 9,3; 18,2) de pacientes con MPI; 0,43 (IC 95%: 0,32; 0,54) MPI/paciente y 72,11 (IC 95%: 26,15; 118,06) €/paciente para CA-MPI. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en morbilidad, mortalidad ni en costes de episodios asistenciales.

Nuestros resultados podrían corroborar la hipótesis de que la RSM-F reduce MPI, en línea con los resultados del estudio OPTI-SCRIPT, aunque este obtuvo mayor reducción tanto para GI como para GC en proporción de pacientes con MPI (47% vs. 22%, respectivamente) y MPI/paciente (45% vs. 15%, respectivamente)²⁶; posiblemente debido a la mayor proporción inicial de pacientes con MPI, que en el estudio OPTI-SCRIPT fue del 100% en ambos grupos ya que era criterio de inclusión presentar ≥ 1 MPI, y al envío de feed-back informativo al GC sobre las MPI detectadas. Otro ejemplo es el estudio REMEI, que mostró reducción del 80,9% de MPI mediante reuniones presenciales médico-farmacéutico²⁷, las cuales no fueron posible en nuestro estudio, porque el reclutamiento de pacientes se realizó el día anterior a la consulta, y por la elevada dispersión geográfica de los centros participantes.

Sin embargo, esta reducción significativa de MPI no se correlaciona claramente con reducción de morbimortalidad, acorde con los resultados observados en diversos estudios^{16-18,27,28}; posiblemente porque el tamaño muestral, calculado para demostrar reducción significativa en la proporción de pacientes con MPI y el tiempo de seguimiento, resultaron insuficientes para obtener diferencias significativas en estas variables.

Nuestra reducción no significativa de episodios asistenciales hospitalarios está en línea con la amplia variabilidad observada en diversas revisiones sistemáticas, que muestran valores de riesgo relativo (RR) de ingreso hospitalario que oscilan desde 0,87 (IC 95%: 0,52; 1,47) hasta 1,11 (IC 95%: 0,99; 1,24)^{16,18,28}, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, nuestra intervención conllevó un aumento no significativo de episodios asistenciales ambulatorios, acorde con el estudio REMEI²⁷; quizás porque el mayor número de modificaciones de tratamiento en GI supuso un mayor seguimiento a nivel ambulatorio, redundando en una menor frecuentación hospitalaria.

Respecto al impacto económico, nuestra reducción del 30,6% en coste de medicamentos para GI e incremento del 8,2% para GC coinciden en parte con los resultados obtenidos por Campins (reducción de 14,3% y 7,7% para GI y GC, respectivamente)¹⁵, posiblemente porque Campins evaluó el coste de todos los medicamentos que tomaba el paciente y nosotros únicamente aquellos implicados en las MPI. Sin embargo, nuestros resultados sobre costes asistenciales muestran una tendencia inversa a la evaluación económica del estudio OPTI-SCRIPT, donde el incremento es 407€ (IC 95%: -357; 1170) mayor para GI²⁹. Una posible explicación podría ser que los principales medicamentos retirados en el estudio OPTI-SCRIPT fueron inhibidores de la bomba de protones²⁶, sin impacto relevante sobre la salud de los pacientes ni sobre el consumo de recursos sanitarios.

Como fortalezas cabe destacar la aleatorización por clústeres, para prevenir contaminación entre pacientes del GI y del GC atendidos por el mismo médico²⁷. Además, al ser un estudio pragmático, realizado en condiciones reales y estableciendo criterios de selección poco restrictivos, sus conclusiones podrían ser generalizables a otras regiones y/o ámbitos asistenciales con elevada prevalencia de estos pacientes, tanto consultas de AP, como determinadas unidades de hospitalización (medicina interna, geriatría), o centros sociosanitarios. Finalmente, la combinación de diversas herramientas de detección de MPI,

incluyendo criterios de eficiencia, permitió detectar mayor cantidad de MPI y más oportunidades de optimización del tratamiento.

Sin embargo, nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La principal hace referencia al diseño abierto, ya que los médicos conocían su pertenencia al GI al recibir las recomendaciones del farmacéutico. Este hecho pudo provocar aparición de sesgos, minimizados mediante la aleatorización de clústeres por personal ajeno al estudio. Otra posible limitación fue emplear la HCE como única fuente de información. Por una parte, se pudo haber producido infra- o sobre-detección de MPI al no tener en cuenta, por ejemplo, medicamentos no financiados o condiciones clínicas no registradas. Por otra parte, no se evaluó la adherencia, a pesar de ser una importante preocupación en los pacientes crónicos³⁰, ya que se consideraron los medicamentos prescritos independientemente de las dispensaciones efectuadas, por lo que se desconoce el impacto en morbilidad y mortalidad del manejo MPI con baja adherencia. En ambos supuestos, debido al diseño aleatorizado, es previsible que este hecho afectara de forma similar a GI y GC, sin influir significativamente en el efecto de la intervención. Finalmente, aunque no formaba parte de los objetivos realizar un análisis de coste-efectividad, se comparó el coste de la intervención calculado en base al tiempo empleado en la RSM-F y al salario del farmacéutico, el cual resultó inferior al ahorro en medicamentos (7.706€ vs 19.899,6€, respectivamente). No obstante, sería conveniente realizar análisis de coste-efectividad adecuadamente planteados.

En conclusión, la RSM-F en pacientes mayores polimedicados en AP pudo haber contribuido a reducir significativamente la proporción de pacientes con MPI y el número medio de MPI/paciente, así como el coste de los medicamentos implicados en las mismas, pero sin influir significativamente en morbilidad, mortalidad o coste de episodios asistenciales.

Registro

El protocolo fue registrado en ClinicalTrials.gov con identificador NCT02224833, y está disponible públicamente en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224833>. Los cambios acontecidos después del reclutamiento se pueden consultar en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02224833>.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

A Joan Llobera Cànaves por proporcionar asesoramiento metodológico. A Aina María Yañez Juan y al Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares por la aleatorización de clústeres. A Alfonso Leiva Rus por proporcionar asesoramiento estadístico. A Pilar Gayoso Diz por revisar el formulario de recogida de datos.

Bibliografía

1. A.C. Drenth-van Maanen, A.J. Leendertse, P.A.F. Jansen, W. Knol, C.J.P.W. Keijsers, M.C. Meulendijk, et al. The Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing (STRIP): Combining implicit and explicit prescribing tools to improve appropriate prescribing. *J Eval Clin Pract.*, 24 (2018), pp. 317-322. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14094>.
2. H. Nguyen, G. Manolova, C. Daskalopoulou, S. Vitoratou, M. Prince, A.M. Prina. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorbidity.*, 9 (2019), pp. 1-15. <http://dx.doi.org/10.1177/2235042X19870934>.
3. M.Á. Hernández-Rodríguez, E. Sempere-Verdú, C. Vicens-Caldentey, F. González-Rubio, F. Miguel-García, V. Palop-Larrea, et al. Evolution of polypharmacy in a spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 29 (2020), pp. 433-443. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.4956>
4. S. Shi, U. Klotz. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.*, 12 (2011), pp. 601-610. <http://dx.doi.org/10.2174/138920011796504527>.
5. E. Delgado, M. Muñoz, B. Montero, C. Sánchez, P. Gallagher, A. Cruz-Jentoft. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.*, 44 (2009), pp. 273-279. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2009.03.017>.
6. B. Hill-Taylor, I. Sketris, J. Hayden, S. Byrne, D. O'Sullivan, R. Christie. 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.*, 38 (2013), pp. 360-372. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12059>
7. J.T. Hanlon, K.E. Schmader, G.P. Samsa, M. Weinberger, K.M. Uttech, I.K. Lewis, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.*, 45 (1992), pp. 1045-1051. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-C](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-C).
8. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert, Panel., American Geriatrics Society 2019 Updated, AGS., Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older, Adults., J., *Am Geriatr, Soc*, 67 (2019), pp. 674-694. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15767>.
9. E. Delgado Silveira, B. Montero Errasquín, M. Muñoz García, M. Vélez-Díaz-Pallarés, I. Lozano Montoya, C. Sánchez-Castellano, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.*,50(2015),pp.8996.<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2014.10.005>.
10. C. Vicens Caldentey, E. Sempere Verdú, M.P. Arroyo Aniés, M.A. Hernández Rodríguez, V. Palop Larrea, R. Orueta Sánchez, et al. Variabilidad en la medición de la calidad de prescripción por comunidades autónomas. *Aten Primaria.*, 42 (2010), pp. 380-387. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2009.09.025>.
11. E.R. Alfaro Lara, M.D. Vega Coca, M. Galván Banqueri, R. Marín Gil, M.D. Nieto Martín, C. Pérez Guerrero, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med.*, 23 (2012), pp. 506-512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.06.007>.

12. J.F. Paci, M.G. Alfaro, F.J.R. Alonso, M.I.F. San-Martín, A.V. Codina, E.M. Breña, et al. Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria.*, 47 (2015), pp. 38-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.03.013>.
13. M. Galván-Banqueri, A.I. González-Méndez, E.R. Alfaro-Lara, M.D. Nieto-Martín, C. Pérez-Guerrero, B. Santos-Ramos. Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.*, 45 (2013), pp. 235-243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2012.11.010>
14. A. Rankin, C.A. Cadogan, S.M. Patterson, N. Kerse, C.R. Cardwell, M.C. Bradley, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane database Syst Rev.*, 9 (2018), pp. CD008165. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>.
15. L. Campins, M. Serra-Prat, E. Palomera, I. Bolibar, M.À. Martínez, P. Gallo. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). *Gac Sanit.*, 33 (2019), pp. 106-111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.002>.
16. R. Thomas, A.L. Huntley, M. Mann, D. Huws, G. Elwyn, S. Paranjothy, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing.*, 43 (2014), pp. 174-187. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/aft169>.
17. A.T. Page, R.M. Clifford, K. Potter, D. Schwartz, C.D. Etherton-Beer. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.*, 82 (2016), pp. 583-623. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12975>.
18. S. Tecklenborg, C. Byrne, C. Cahir, L. Brown, K. Bennett. Interventions to Reduce Adverse Drug Event-Related Outcomes in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging.*, 37 (2020), pp. 91-98. <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-019-00738-w>.
19. A. Spinewine, D. Fialová, S. Byrne. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs and Aging.*, 29 (2012), pp. 495-510. <http://dx.doi.org/10.2165/11631720-000000000-00000>.
20. M.K. Campbell, G. Piaggio, D.R. Elbourne, D.G. Altman. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ.*, 345 (2012), pp. e5661. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5661>.
21. N. Slater, S. White, R. Venables, M. Frisher. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open.*, 8 (2018), pp. e020270. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020270>.
22. Consejería de Salud Familia y Bienestar, Social., Resolución del director general del Servicio de Salud de modificación de los anexos 1 y 2 de la orden de la consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de, 2006., Palma de Mallorca: Boletín Oficial de las Islas Baleares; 2012.
23. P. Martin, R. Tamblyn, S. Ahmed, C. Tannenbaum. An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER

study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials.*, 14 (2013), pp. 80. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-80>.

24. J.H. Abramson. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov.*, 8 (2011), pp. 1. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-5573-8-1>.

25. D. Garfinkel, S. Zur-Gil, J. Ben-Israel. The war against polypharmacy: A new cost-effective geriatric-positive approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J.*, 9 (2007), pp. 430-434.

26. B. Clyne, S.M. Smith, C.M. Hughes, F. Boland, M.C. Bradley, J.A. Cooper, et al. Effectiveness of a Multifaceted Intervention for Potentially Inappropriate Prescribing in Older Patients in Primary Care: A Cluster-Randomized Controlled Trial (OPTI-SCRIPT Study). *Ann Fam Med.*, 13 (2015), pp. 545-553. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.1838>.

27. L. Campins, M. Serra-Prat, I. Gózaló, D. López, E. Palomera, C. Agustí, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract.*, 34 (2017), pp. 36-42. <http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmw073>.

28. F. Mizokami, T. Mizuno, K. Kanamori, S. Oyama, T. Nagamatsu, J.K. Lee, et al. Clinical medication review type III of polypharmacy reduced unplanned hospitalizations in older adults: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Geriatr Gerontol Int.*, 19 (2019), pp. 1275-1281. <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.13796>.

29. P. Gillespie, B. Clyne, A. Raymakers, T. Fahey, C.M. Hughes, S.M. Smith. Reducing potentially inappropriate prescribing for older people in primary care: cost-effectiveness of the OPTI-SCRIPT intervention. *Int J Technol Assess Health Care.*, 33 (2017), pp. 494-503. <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462317000782>.

30. J. González-Bueno, M.D. Vega-Coca, A. Rodríguez-Pérez, M.D. Toscano-Guzmán, C. Pérez-Guerrero, B. Santos-Ramos. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Aten Primaria.*, 48 (2016), pp. 121-130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.02.012>.

Anexo 1: Check-List CONSORT


Table 1: CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a cluster randomised trial

Section/Topic	Item No	Standard Checklist item	Extension for cluster designs	Page No *
Title and abstract				
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Identification as a cluster randomised trial in the title	Primera Página, Resumen Estructurado
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts) ^{1,2}	See table 2	Resumen Estructurado
Introduction				
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	Rationale for using a cluster design	1
	2b	Specific objectives or hypotheses	Whether objectives pertain to the the cluster level, the individual participant level or both	2
Methods				
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	Definition of cluster and description of how the design features apply to the clusters	2
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons		Primera Página
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	Eligibility criteria for clusters	2, Anexo 2
	4b	Settings and locations where the data were collected		2
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	Whether interventions pertain to the cluster level, the individual participant level or both	2, Tabla 1
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	Whether outcome measures pertain to the cluster level, the individual participant level or both	2-4
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons		Primera Página
Sample size	7a	How sample size was determined	Method of calculation, number of clusters(s) (and whether equal or unequal cluster sizes are assumed), cluster size, a coefficient of intracluster correlation (ICC or k), and an indication of its uncertainty	4
	7b	When applicable,		5



		explanation of any interim analyses and stopping guidelines		
Randomisation:				
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence		4-5
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Details of stratification or matching if used	4-5
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Specification that allocation was based on clusters rather than individuals and whether allocation concealment (if any) was at the cluster level, the individual participant level or both	4-5
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Replace by 10a, 10b and 10c	
	10a		Who generated the random allocation sequence, who enrolled clusters, and who assigned clusters to interventions	5
	10b		Mechanism by which individual participants were included in clusters for the purposes of the trial (such as complete enumeration, random sampling)	4-5
	10c		From whom consent was sought (representatives of the cluster, or individual cluster members, or both), and whether consent was sought before or after randomisation	4
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how		5
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions		No applicable
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	How clustering was taken into account	5-6
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup		No applicable



		analyses and adjusted analyses		
Results				
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	For each group, the numbers of clusters that were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	6, Figura 1
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	For each group, losses and exclusions for both clusters and individual cluster members	6, Figura 1
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up		4, Figura 1
	14b	Why the trial ended or was stopped		No aplicable
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Baseline characteristics for the individual and cluster levels as applicable for each group	6-7, Tabla 2
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	For each group, number of clusters included in each analysis	6-7, Figura 1
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	Results at the individual or cluster level as applicable and a coefficient of intraclass correlation (ICC or k) for each primary outcome	7, Tablas 3,4 y 5
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended		Tablas 4 y 5
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory		No aplicable
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms) ³		No aplicable
Discussion				
 Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses		9-10
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	Generalisability to clusters and/or individual participants (as relevant)	9

Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence		8-9
Other information				
Registration	23	Registration number and name of trial registry		Primera Página
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available		Primera Página
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders		Primera Página

¹Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet* 2008, 371:281-283.

²Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG at al (2008) CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med* 5(1): e20.

³Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141(10):781-788.

Anexo 2: Criterios de selección de participantes:

- Nivel Clúster: Cupos (conjuntos de pacientes atendidos por el mismo médico) de Atención Primaria de los 6 centros de salud del Sector Sanitario Tramuntana (Islas Baleares) cuyo médico responsable firmó el consentimiento informado para participar en el estudio.

- Nivel Paciente:

○ Criterios de inclusión: Pacientes que cumplan ambos criterios:

- Mayores (edad \geq 65 años), y
- Polimedicados (tratamiento con \geq 5 medicamentos prescritos de forma crónica, independiente de si se habían dispensado o no). Se consideró medicamento cualquier forma farmacéutica que estuviera tomando el paciente (incluyendo asociaciones de principios activos) de duración \geq 6 meses.

○ Criterios de exclusión (por no disponer de la información clínica necesaria en la historia clínica y/o porque el enfoque terapéutico fuera conservador): Pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Atención sanitaria habitual en la sanidad privada: Identificados con Alerta “Control Privada” en la Historia Clínica, o

- Desplazados temporales: Atención sanitaria habitual en otra comunidad autónoma o servicio de salud, o

- Pacientes institucionalizados: que residen en centros socio-sanitarios, cuya atención médica es prestada fundamentalmente por el médico del centro en lugar de por el médico de AP, o

- Pacientes incluidos en el Programa de Atención Domiciliaria (PAD); al ser pacientes fundamentalmente con enfermedades crónicas en estadios avanzados y que requieren un abordaje fundamentalmente paliativo, primando medidas de confort.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esperanza de vida en España entre 1980-2019

Figura 2. Proyección de la esperanza de vida en España entre 2020-2069

Figura 3. Proporción de personas mayores de 65 años en España 1980-2019

Figura 4. Proporción de personas mayores de 85 años en España 1980-2019

Figura 5. Diagrama de flujo del número de clústeres participantes.

Figura 6. Diagrama de flujo del número de pacientes participantes.

Figura 7. Diagrama de flujo de seguimiento de los pacientes en GI y GC.

Figura 8. Número de pacientes con MPI.

Figura 9. Número total de MPI

Figura 10. Distribución de tipos de MPI

Figura 11. Distribución de causas de MPI

Figura 12. Distribución de los sistemas anatómicos de los medicamentos implicados en las MPI

Figura 13. Media de días supervivencia a los 12 meses

Figura 14. Coste total de los medicamentos implicados en las MPI

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales cambios fisiológicos relacionados con la edad con implicaciones farmacocinéticas

Tabla 2. Criterios de selección de pacientes

Tabla 3. Población, cupos y mayores de 65 años de los centros de salud de atención primaria del Sector Sanitario Tramuntana

Tabla 4. Características basales de los pacientes Tabla 5. Tipos de MPI

Tabla 6. Causas de MPI

Tabla 7. Episodios asistenciales

Tabla 8. Clasificación de las variables utilizadas en el análisis estadístico

Tabla 9. Marco Temporal

Tabla 10. Características basales de los médicos participantes

Tabla 11. Características basales demográficas

Tabla 12. Características basales clínicas – Comorbilidad global

Tabla 13. Características basales clínicas – Condiciones crónicas

Tabla 14. Características basales farmacoterapéuticas

Tabla 15. Proporción de pacientes con MPI – Grupo Intervención

Tabla 16. Proporción de pacientes con MPI – Grupo Control

Tabla 17. Proporción de pacientes con MPI. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Tabla 18. Número de MPI por paciente – Grupo Intervención

Tabla 19. Número de MPI por paciente – Grupo Control

Tabla 20. Número de MPI por paciente. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Tabla 21. Distribución de tipos de MPI

Tabla 22. Distribución de causas de MPI

Tabla 23. Distribución de medicamentos implicados en las MPI según sistemas anatómicos

Tabla 24. Asociación entre Características Basales y existencia de MPI

Tabla 25. Episodios asistenciales hospitalarios por paciente – Grupo Intervención

Tabla 26. Episodios asistenciales hospitalarios por paciente – Grupo Control

Tabla 27. Episodios asistenciales hospitalarios. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Tabla 28. Episodios asistenciales ambulatorios por paciente – Grupo Intervención

Tabla 29. Episodios asistenciales ambulatorios por paciente – Grupo Control

Tabla 30. Episodios asistenciales ambulatorios por paciente. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Tabla 31. Proporción de pacientes fallecidos y Días de Supervivencia

Tabla 32. Coste MPI por paciente – Grupo Intervención

Tabla 33. Coste MPI por paciente – Grupo Control

Tabla 34. Coste MPI por paciente. Comparación Grupo Intervención - Grupo Control

Tabla 35. Coste episodios asistenciales por paciente – Grupo Intervención

Tabla 36. Coste episodios asistenciales por paciente – Grupo Control

Tabla 37. Coste episodios asistenciales por paciente. Comparación Grupo Intervención – Grupo Control

Tabla 38. Pacientes con ≥ 10 medicamentos – Grupo Intervención

Tabla 39. Pacientes con ≥ 10 medicamentos – Grupo Control

Tabla 40. Pacientes con ≥ 10 medicamentos. Comparación Grupo Intervención – Grupo Control



La medicación potencialmente inapropiada (MPI), considerada como aquella con balance beneficio-riesgo y/o coste-efectividad desfavorable, es altamente prevalente en los pacientes mayores, y está estrechamente relacionada con el número de fármacos prescritos.

La MPI expone a los pacientes mayores a un mayor riesgo de morbi-mortalidad y puede suponer un incremento del gasto sanitario.

En el siguiente trabajo se muestra la revisión sistemática de la medicación por el farmacéutico (RSM-F) como una estrategia útil para reducir las MPI y los costes de medicamentos. Así mismo, la RSM-F mostró una tendencia a la reducción de hospitalizaciones y de costes de episodios asistenciales.