



# UNIVERSIDAD AUSTRAL

“Reducción de la prescripción inapropiada y de la omisión de prescripción apropiada de medicamentos en el paciente adulto mayor”

Utilización de los criterios internacionales STOPP, Beers, MAI y START

**Tesis para acceder al grado de**

**Doctor en Ciencias Biomédicas**

**Seguridad del paciente – Fármaco-epidemiología**

Hospital Austral

Marzo, 2016

Alumna: *Farm. Ana Fajreldines Torres de la Fuente*

Director: *Dr. Jorge Tomas Insúa*

Co-director: *Dr. Eduardo Schnitzler*

Dedicado a  
mis Padres  
y a mi sobrina  
*Maria Emilia*

## Agradecimientos

- Al Dr. Eduardo Schnitzler por su apoyo incondicional y generoso en este proyecto.
- Al Dr. Jorge Tomás Insúa por su ayuda en la profundización y en la búsqueda recta del saber, y sus clases magistrales.
- A Alba Blotta, Profesora Honoraria de esta Universidad, por sus críticas positivas, sus consejos siempre certeros y su pasión para apoyar los proyectos de sus discípulos.
- Al Dr. Marcelo Pellizzari, por su influencia en la búsqueda de la mejora continua en servicio al paciente, por su ejemplo a lo largo de once años de trabajo.
- A los Dres. Ricardo Crespo y Patricia Debeljuh, por estar siempre a mi lado para comenzar y acabar este proyecto y por su ejemplo en el camino del conocimiento.
- A los farmacéuticos de este hospital, en especial a su Jefe y sub-jefes: Laura Davide, Marisa Bazzano, y Mariana Valerio. A Nicolás Espil, María Laura Torselli, Eugenia Gamaleri, Federico Bertola, Fernanda Amantia, Fernando Lombardo, Marcela Marciano, Ariel Villalba, profesionales entregados por completo a su vocación profesional.
- A los farmacéuticos residentes: Agustina, Gabriela y Vanesa, por su afán de estudio en favor del paciente; fueron siempre un ejemplo y un motor para mí en este trabajo.
- Un agradecimiento especial a la Dra. Belén Mesurado, profesora de esta Universidad, por lo que hizo por mí para sostener y concluir esta tesis y su generosidad en hacerme participe de sus proyectos.

## Índice

Dedicatoria.....	pág.1
Agradecimientos.....	pág.2
Lista de abreviaturas.....	pág.5
Resumen.....	pág.7
Introducción.....	pág.11
Hipótesis.....	pág.27
Objetivos.....	pág.23
Estudio 1.....	pág.31
Estudio 2.....	pág.47
Estudio 3.....	pág.62
Estudio 4.....	pág.75
Conclusiones generales .....	pág.111
Bibliografía.....	pág.117
Anexos.....	pág.128



### Lista de abreviaturas

- AINES: antiinflamatorios no esteroideos
- ABVD: actividades básicas de la vida diaria
- CDSS: *clinical decision support system*
- EAM: eventos adversos a medicamentos
- EM: error de medicación
- FVG: farmacovigilancia
- HCE: historia clínica electrónica
- IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- IHI: *Institute for Healthcare Improvement*
- ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- IBP: inhibidores de la bomba de protones
- ISMP: *Institute for Safe Medication Practice*
- MAI: *Medication Inappropriate Index*
- NCCMERP: *National Council for Coordinating Medication Error Reporting and Prevention*
- OR: *Odds ratio*
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PBI: producto bruto interno
- PIM: prescripción potencialmente inapropiada de medicamentos
- PPO: prescripción y potencialmente omitida de medicamentos
- RAM: reacción adversa medicamentosa
- START: *Screening tool to alert doctor right treatments*
- STOPP: *Screening tool to Older Person Prescription*

- GTT: *trigger tool*

## Resumen

### Presentación

Los fármacos, cuyo riesgo de eventos adversos a medicamentos (EAM) en los ancianos o adultos mayores, exceden las expectativas de beneficios clínicos frente a alternativas más efectivas, son llamados medicamentos potencialmente inapropiados (PIM) ya que los cambios fisiológicos que acompañan el proceso de envejecimiento alteran su comportamiento. Existe también el problema de la prescripción omitida, es decir, la incorporación de un medicamento necesario para una patología presente, que no ha sido prescrito, a esto se le llama prescripción potencialmente omitida (PPO). Los porcentajes de PIM estarían relacionadas con variables clínicas de resultado o con impacto clínico negativo como: los EAM, las re-admisiones, aunque la evidencia actual del tema es aún controvertida.

### Enfoque y planificación del trabajo

El presente trabajo se diseñó desde tres preguntas que conformaron un marco general en la investigación: **¿Cuál es la tasa de prescripción inapropiada (PIM), de prescripción apropiada omitida (PPO) en nuestro hospital?, ¿Cuál es el instrumento más sencillo para medir el problema, con los medicamentos que nosotros usamos en nuestro país?, ¿Cuál es la relevancia de la prescripción inapropiada (PIM) y de la prescripción omitida (PPO) con la aparición de eventos adversos (EAM) y que características tiene un ingreso a la hospitalización por eventos adversos?, ¿Podemos reducir este problema (PIM-PPO) con una intervención que reduzca tasas de PIM, PPO y EAM?.** Los objetivos se dirigieron a ello: conocer la prescripción inapropiada, la prescripción apropiada omitida, los eventos adversos en la hospitalización en nuestros pacientes, comparar los instrumentos que miden este problema en nuestro medio local, conocer las características de los ancianos que ingresan a la hospitalización por eventos adversos a medicamentos (EAM) e intervenir para reducir el

problema de la prescripción inapropiada y apropiada omitida con recomendaciones por parte del farmacéutico clínico al prescriptor.

Se planificó un trabajo de aplicación de los instrumentos internacionales más conocidos para dimensionar el problema de la prescripción inapropiada (PIM), se compararon los mismos, se midió también el problema de la prescripción omitida (PPO). Se caracterizó la población de ancianos de nuestra organización que desarrolla eventos adversos a medicamentos en la hospitalización, y la que ingresa a la hospitalización por eventos adversos a medicación. Posteriormente se aplicó una intervención para la reducción de los dos problemas-PIM y PPO y observar el comportamiento de los eventos adversos a medicamentos (EAM).

## Resultados

Se obtuvo una prescripción inapropiada de medicamentos (PIM) de 32-80% en los diversos estudios que componen esta tesis. El instrumento *Screening Tool Of Older Person's Prescriptions* (STOPP) fue el más fácil de utilizar y el que contiene medicamentos mayormente usados en nuestro medio local. Los eventos adversos a medicamentos (EAM) que aparecen en la hospitalización son del 15%. Los ingresos por eventos adversos a medicamentos (EAM) son de pacientes con polimedicación y que tienen en una buena proporción medicamentos de alto riesgo. Las hospitalizaciones por EAM más frecuentes fueron por depresión respiratoria, delirio, sangrado, síndrome confusional. Los pacientes que ingresaron a la hospitalización por EAM estuvieron más expuestos a nuevos EAM, en comparación con los que ingresaron por otras causas (OR de 4,9). La intervención para reducir esta prescripción inapropiada (PIM) y apropiada omitida (PPO) consistió en la recomendación del farmacéutico al médico sobre cada prescripción con PIM y PPO. Las recomendaciones fueron diseñadas para cada PIM citada en STOPP y

cada PPO en START, se agregó a las tablas originales de los dos criterios, unas columnas más con 1) ajuste de dosis, 2) alternativa terapéutica (cambio de un medicamento por otro con mejor perfil de toxicidad) y 3) alerta sobre interacciones. Las recomendaciones fueron realizadas personalmente por cada farmacéutico clínico al médico prescriptor. Se redujo la prescripción inapropiada (PIM) de 47,4% a 16,7% ( $p=0.001$ ). La prescripción potencialmente omitida (PPO) con *Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment* (START) no fue reducida con niveles de significación (12,2% vs 7,9%) ( $p=0,07$ ). En esta población de pacientes los eventos adversos a medicamentos (EAM) fueron 50,9% antes de la intervención y en la post intervención de 34,4% ( $p=0,05$ ). Además los pacientes con errores de conciliación fueron 20,1% antes y 5,3% después, ( $p=0,0001$ ). Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes fueron 24,4% y 17,4% antes y después ( $p=0,05$ ). El delirio fue 16,7% y 5,3% antes y después de la intervención ( $p=0,001$ ). Las re-admisiones a la hospitalización por EAM fueron 7,5% y 6,1% ( $p=0,6$ ) antes y después de intervenir respectivamente, las re-admisiones a emergencias fueron 12,2% y 4,7% ( $p=0,05$ ) antes y después respectivamente.

## Conclusiones

La proporción de prescripción inapropiada (PIM) en nuestra población de pacientes fue más elevada que la mayoría de los estudios que midieron esta variable en ámbitos y poblaciones similares. El instrumento más sencillo para medir PIM en nuestro estudio fue STOPP para prescripción inapropiada y con la misma estructura de tablas que la herramienta START para prescripción apropiada omitida. El 15% de nuestros pacientes sufren eventos adversos a medicamentos en la hospitalización. Los pacientes que ingresan a la hospitalización por EAM son más frecuentemente polimedicados. La intervención ha sido positiva para la reducción de PIM mediante recomendaciones diarias del farmacéutico al médico en esta población estudiada. No se redujo con niveles de significación la prescripción apropiada omitida.

En esta población de pacientes se redujeron también los EAM, y las re-admisiones a emergencias con niveles de significación, las re-admisiones a hospitalización sin niveles de significación, pero con valores inferiores a los valores medidos sin la intervención, no puede inferirse con precisión que estos últimos resultados se deben a la intervención, hay que hacer estudios controlados para ello.

# Introducción

## La esperanza de vida y el adulto mayor

A escala mundial, la proporción de personas > a 60 años, aumenta más rápidamente que la de cualquier otro grupo etario. Las disparidades de género, los cambios estructurales en el ámbito familiar y social, el número de personas mayores que viven solas, los cambios en la carga de enfermedad, la farmacoterapia y el riesgo de discapacidad, entre otros factores, indican la importancia de evaluar la atención sanitaria global y los problemas puntuales de esta población.<sup>1</sup>

Si nos basamos en los promedios mundiales, la esperanza de vida de una niña nacida en 2012 es de alrededor de 73 años, mientras que la de un niño varón nacido el mismo año, es de 68 años. Estas cifras representan seis años más que el promedio mundial de esperanza de vida para un niño nacido en 1990<sup>2</sup>.

El informe sobre las estadísticas anuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que los países de bajos ingresos son los que han logrado mayores progresos, ya que en ellos la esperanza de vida ha aumentado 9 años en promedio entre 1990 y 2012<sup>3</sup>.

Los seis países donde más se incrementó la esperanza de vida son Liberia, con un aumento de 20 años (de 42 años en 1990 a 62 años en 2012), seguido de Etiopía (de 45 a 64 años), Maldivas (de 58 a 77 años), Camboya (de 54 a 72 años), Timor-Leste (de 50 a 66 años) y Rwanda (de 48 a 65 años). En Argentina la esperanza de vida al nacer en el año 2013 es de 73-80 años y es de esperar que la población anciana en nuestro país vaya en aumento. El último informe de la OMS también destaca que el gasto en salud por habitante es alto, representando el 7,3% del producto bruto interno (PBI)<sup>4</sup>.

## El proceso de envejecimiento

Sabemos que el envejecimiento es una situación biológica normal que se produce por un proceso dinámico, progresivo, irreversible, complejo y variado, y que difiere en la forma de afectación a las distintas personas, e incluso a los diferentes órganos. Comienza después de la madurez, conlleva un descenso gradual de las distintas funciones biológicas y termina con el fallecimiento. Todas las células experimentan cambios en el proceso del envejecimiento, perdiendo su capacidad vital y funcional. Esa pérdida muchas veces no es notoria en los ancianos, ya que no necesitan utilizar sus órganos a su máxima capacidad, aun con una capacidad de reserva funcional superior a la necesaria para las necesidades comunes<sup>5</sup>.

No existen conocimientos adecuados del modo en que se produce el envejecimiento y la cantidad de reserva perdida, puede variar entre personas y entre diferentes órganos de la misma persona. De todos modos, existen situaciones que pueden producir un empeoramiento de la capacidad funcional orgánica del anciano, como: medicamentos, enfermedades, cambios significativos de vida, aumento súbito de las demandas físicas. Estos cambios, entre otros, modifican la figura corporal. El tejido graso tiende a perderse en la periferia, con disminución de la grasa subcutánea, y a acumularse en el interior, como en las regiones peri-orgánicas, fundamentalmente abdominales. Los músculos, el hígado, los riñones y otros órganos pierden parte de sus células. Los huesos también pierden algunos de sus minerales y disminuyen su densidad. Esta atrofia tisular ocasiona una disminución de la cantidad de agua en el cuerpo<sup>6</sup>.

## Descripción del problema

### El envejecimiento y los medicamentos

Los cambios orgánicos mencionados pueden afectar la distribución, el metabolismo y la excreción de medicamentos, constituyendo a los adultos mayores, en una población susceptible de sufrir eventos adversos a medicamentos (EAM)<sup>7</sup>.

En relación a la farmacocinética, pueden aumentar o disminuir la absorción, la unión a proteínas, el metabolismo, la eliminación y alterar la respuesta terapéutica, cambiando el perfil de toxicidad de cada medicamento en cada anciano. Existen modificaciones a nivel de la interacción fármaco-receptor o fármaco-enfermedad que producen también diferencias y confusiones en el monitoreo de los tratamientos con fármacos<sup>8</sup>. Tanto la disminución del filtrado glomerular y de la capacidad de conjugación hepática para degradar los fármacos, alteran la respuesta de los ancianos a ellos. La reducción de la producción de proteínas permite disponer de mayor fármaco libre en plasma y con ello una mayor potencia a iguales dosis que en adultos no ancianos, esto es de importancia a la hora de prescribir o modificar dosis, o interrumpir un medicamento en un anciano o adulto mayor<sup>5</sup>. Por otro lado, no existen ensayos clínicos en adultos mayores que evidencien el comportamiento de uno ni de varios medicamentos, o de medicamentos de alto riesgo como psicofármacos, cuya prescripción en ancianos es frecuente<sup>8</sup>.

#### Los eventos adversos a medicación (EAM)

Los efectos perjudiciales producidos por los medicamentos han sido siempre un problema conocido, v.g., el caso de las sulfonamidas del año 1937, donde más de un centenar de personas fallecieron al contener dietilenglicol entre sus excipientes. Los griegos ya usaban el vocablo *pharmakon* para definir tanto a las sustancias que se usaban con fines terapéuticos como a los venenos<sup>9</sup>.

#### Definición de eventos adversos a medicamentos

Los eventos adversos a medicamentos (EAM) se definen como “cualquier manifestación indeseada que se presenta durante el tratamiento con medicamentos usados a dosis normalmente adecuadas para diagnóstico o tratamiento, y que no tienen relación de causalidad con la enfermedad de base o con otros tratamientos clínicos, cualesquiera éstos sean”<sup>10</sup>. Para valorar el daño causado por medicamentos, existen dos escalas, entre otras, la propuesta por el *National Council Coordinating for Medication Error Reporting and Prevention*<sup>11</sup> (NCCMERP, U.S.A) que tipifica el daño entre las categorías A a I. Las variables “A”, “B” y “C”

son elementos contribuyentes y casi fallas, es decir errores de medicación o elementos contribuyentes a esos errores que no causaron ningún tipo de daño, “D” es un error que llegó al paciente y que necesita un leve monitoreo para evitar la aparición de daño, “E” daño que requiere intervención clínica, “F” daño que prolonga la hospitalización, “G” daño permanente que no incapacita para la vida normal, “H” daño que requiere soporte vital e “I”, muerte asociada a medicación. También existe la escala de daño de la OMS, que clasifica los EAM en “leve”, “moderado” y “grave”, según sea leve (menor, temporal y reversible), moderado (daño intermedio que requiere prolongación de la hospitalización y medidas de monitoreo) y grave (muerte o discapacidad permanente que compromete la vida). Una proporción importante de estos daños son prevenibles<sup>12</sup>

A comienzos de la década de 1960 ocurrió la catástrofe terapéutica de la talidomida en mujeres embarazadas, provocando malformaciones en fetos. Esto llevó a incluir en los protocolos de ensayos clínicos las pruebas de teratogenicidad que hasta ese momento no se realizaban al suponer que la barrera placentaria protegería al feto. Los ensayos clínicos de medicamentos en ancianos son pocos y pobres en su diseño, y ello hace el problema más grave aún, al conocer muy poco de los efectos indeseables que provocarían los medicamentos en un organismo con las reservas funcionales y orgánicas disminuidas<sup>10</sup>.

Durante los últimos años, la OMS y otras organizaciones de salud definieron el concepto de reacción adversa a medicamentos (RAM). Este concepto incluía que lo adverso de un medicamento era relativo a su uso correcto o apropiado, sin considerar ni incluir otros aspectos como el uso inapropiado, o uso erróneo, que es conocido y estudiado desde la década del 90. Este tipo de error es denominado error de medicación (EM) como mencionamos cuando describimos la escala de daño<sup>11</sup>.

Hay una tendencia actual a agrupar los EM con las RAM en el concepto de EAM, mencionado anteriormente<sup>12</sup>.

En distintos estudios se ha evidenciado que los EAM por errores de medicación (EM) representan el 11 al 56% del total de los efectos adversos detectados. En el caso de ancianos vulnerables, esa incidencia es mayor, especialmente en los que viven solos y padecen trastornos cognitivos o/y visuales.

Debido al aumento de la comercialización de fármacos y al mayor consumo de medicamentos, probablemente los eventos adversos a medicamentos (EAM) estén en aumento, tanto los que provienen de un error de medicación (EM) como de un uso adecuado (RAM). Es imperioso entonces que se establezcan programas o estrategias de acción para evitarlos. Para ello, tanto las instituciones como los profesionales sanitarios, necesitan disponer de herramientas de evaluación, e identificación de riesgos y de comprensión, para detectar cómo y dónde se originan con mayor frecuencia<sup>14</sup>.

*Cornish et al*<sup>5</sup> encontraron que 50% de los EM se producen durante las transferencias o cambios asistenciales, v.g. cuando el paciente se interna, se externa o cambia de un área de hospitalización a otra. Por ello se ha instaurado el concepto de “conciliación de la medicación”. El *Institute for Healthcare Improvement*<sup>16</sup> (IHI) define la conciliación de la medicación como el proceso formal de obtener una lista completa de la medicación del paciente previo al ingreso y la comparación de dicha lista con la prescripción al ingreso, traslados o altas. Las discrepancias encontradas deben ser comentadas con el prescriptor y, si es necesario, ser corregidas. Los cambios realizados deben ser adecuadamente documentados y comunicados al siguiente proveedor o agente de salud y al propio paciente<sup>17</sup>.

Por otro lado, en el adulto mayor, los fármacos prescritos por el médico de familia, por diversos especialistas y por la automedicación, suman al final, una numerosa lista que el paciente cumple irregularmente. Algunos fármacos pueden interactuar entre sí, y producir eventos adversos a medicamentos (EAM) con signos y síntomas que complican el proceso diagnóstico<sup>18</sup>.

## Valoración cualitativa de la prescripción

Los medicamentos cuyo riesgo de eventos adversos a medicamentos (EAM) en ancianos o adultos mayores, excede las expectativas de beneficios clínicos frente a alternativas más efectivas, seguras y disponibles, son llamados medicamentos potencialmente inapropiados (PIM)<sup>19</sup>. Los cambios fisiológicos mencionados en el apartado “el envejecimiento y los medicamentos”, que afectan a los fármacos, hace imperiosa la necesidad de establecer un uso racional y adecuado en la población anciana<sup>20</sup>.

Se considera tratamiento apropiado al basado en la evidencia científica y con un perfil riesgo/beneficio favorable individualmente para cada paciente. Se enfatiza entonces que cada paciente debe recibir los medicamentos adaptados a su condición clínica y no recibir tratamientos que no le signifiquen claramente una mejora a su condición ni representen un riesgo de adquirir nuevas dolencias. Por todo esto es que diversos expertos afirman la necesidad de evitar algunos medicamentos o ajustarlos en su dosificación para evitar EAM con riesgo de vida para el anciano<sup>21</sup>.

Es conocida la relación de la polifarmacia con la aparición de prescripción inapropiada (PIM) y es frecuente la mayor necesidad de tratamiento del paciente adulto mayor con varios fármacos a la vez<sup>22</sup>. Se ha observado así que una PIM se asocia a una mayor probabilidad de hospitalización y de morbi-mortalidad como caídas, fracturas, sangrados y delirio<sup>23</sup>

La OMS define la polifarmacia como la prescripción simultánea de 4 o más medicamentos, se ha comunicado, que la polifarmacia incrementa el riesgo de mayores interacciones entre fármacos<sup>24</sup>. Se han diseñado distintas herramientas para valorar PIM, son criterios implícitos y explícitos; los primeros hacen un análisis general de la prescripción inapropiada y los segundos incluyen una lista de fármacos que serían inapropiados en el paciente anciano. Los criterios de Beers<sup>25</sup> se hallan dentro de los implícitos y se componen de medicamentos considerados PIM, ordenados en 9 tablas, con indicaciones en ciertas patologías. En estas tablas se recogen 53 clases de medicamentos, clasificadas en 3 categorías:

prescripciones potencialmente inapropiadas que deben evitarse en todos los casos, prescripciones potencialmente inapropiadas que deben evitarse en ciertas patologías o condiciones y prescripciones potencialmente inapropiadas que deben ser utilizadas con ciertas precauciones.

Los criterios *Screening Tool Of Older Person's Prescriptions* (STOPP) son europeos y se componen de diversas indicaciones de PIM<sup>26</sup>, estos criterios son utilizados en la mayoría de los estudios europeos, donde los modelos de monitoreo de medicamentos por parte de farmacéuticos presentan mayor similitud con Latinoamérica.

La lista MAI<sup>27</sup> (*Index Inappropriate Medication*) es una herramienta implícita y se compone de 10 tópicos para valorar individualmente los medicamentos prescritos al paciente adulto mayor (dosis, vía, eficacia y adherencia, entre otros). Es una herramienta muy completa y ha demostrado eficacia para la medición del problema y su mejora. Esta lista, diseñada por Hanlon, es más extensa y lleva más tiempo de revisión, pero la información que suministra es completa. Los criterios de Beers, son los mayormente utilizados en la bibliografía americana, están avalados por la Sociedad Americana de Geriátrica, y se actualizaron en el 2012 por paneles de expertos. Estos tres instrumentos, son los mayormente extendidos en la bibliografía mundial y han sido escasamente utilizados en Argentina generando preguntas de investigación que han tratado de abordarse en el presente trabajo.

### Medicamentos potencialmente omitidos

Existe otro problema en geriatría, los pacientes con ciertas patologías que no han recibido el tratamiento necesario. Este problema sanitario necesita atención, porque es fuente de agudizaciones y empeoramientos clínicos prevenibles<sup>28</sup>. Para estudiar este problema existen también criterios, llamados criterios de omisión de prescripción apropiada (PPO), conocidos como *Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment* (START)<sup>26</sup>, que se componen de indicaciones para pacientes con enfermedad activa y con

tratamiento farmacológico disponible y no prescrito. Estos criterios mencionados, tienen la misma estructura y lógica de tablas que los de prescripción inapropiada (PIM)-STOPP.



## Justificación

### Prescripción inapropiada y prescripción apropiada omitida: su relación con la salud psicológica del anciano

Keyes<sup>29</sup> define la salud mental como un conjunto de síntomas de hedonia (capacidad para experimentar placer, interés o satisfacción en las actividades) y de funcionamiento positivo. Un estudio francés de Corriere<sup>30</sup>, analizó una muestra de 6600 pacientes que consumían benzodiazepinas y encontró exposición a una mayor morbilidad (OR 1,5), con reducción de la realización de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), (vestirse, bañarse, caminar solo) (OR 1,7), en comparación con los que no consumían estos medicamentos. De todos modos, el consumo de ciertos medicamentos y la prescripción inapropiada (PIM) no son las únicas razones por la que los ancianos pueden ver reducidos sus índices de ABVD, ya que en general son las patologías crónicas y la pluripatología los elementos que co-existen en ancianos y ello tiene que ver con sus niveles de ABVD entre otros factores. Un estudio publicado por la autora de esta tesis<sup>31</sup> encontró que pacientes con y sin criterios de prescripción apropiada omitida diferentes índices de actividades básicas de la vida diaria, y en pacientes con y sin criterio de prescripción inapropiada de medicamentos mayores proporciones de pacientes con delirio y ansiedad que en pacientes sin criterios de prescripción inapropiada.

El delirio es un síntoma presente en más del 20% de los ingresos hospitalarios y se conoce que los ancianos desarrollan delirio por medicamentos en la hospitalización, con aumento de la morbi-mortalidad. El delirio está asociado a hospitalizaciones mayores de 7 días, a mayores riesgos de úlceras por presión, a caídas y a desnutrición<sup>32</sup>. Estos antecedentes hacen más relevante el problema de la inapropiabilidad de la prescripción de medicamentos en ancianos, pues no solo ponen en riesgo su seguridad, sino que la prescripción desacertada genera mayor utilización del sistema sanitario, escasamente dotado de recursos.<sup>33</sup>

## Prescripción inapropiada y prescripción omitida y su relación con las admisiones hospitalarias por eventos adversos a medicamentos

Diversos estudios abordaron la utilización del sistema sanitario por cuestiones que tienen que ver con desaciertos o errores en la práctica asistencial, es decir utilización real pero innecesaria, como el estudio de Prisce<sup>34</sup> quién encontró que la hospitalización no programada de ancianos se halla asociada a prescripción inapropiada (PIM) y al número de medicamentos prescritos inapropiadamente (OR 1,8 - IC95% 1,1 – 1,2), en esto la polimedicación cobra una importancia relevante como ya lo mencionáramos. El mismo estudio menciona también que la meperidina, la nitrofurantoína, la prometazina, la indometacina y la tioridazina, se asocian a hospitalizaciones no programadas y otros medicamentos como el oxacepam, temazepam, diazepam, digoxina, amiodarona, sulfato ferroso, naproxeno, contribuyen aún a un número mayor. Se afirma que los EAM son causados, en una proporción importante, por un grupo limitado de medicamentos, que son llamados medicamentos de alto riesgo, pues su utilización inapropiada puede causar daño severo, y letal en algunos casos<sup>35</sup>

Se calcula que los EAM contribuyen con ~11% de las admisiones hospitalarias, 63% de las consultas en el ambulatorio y 10% de las consultas en los servicios de emergencia<sup>36</sup> Bates menciona que el costo o en EAM es de 5,6 millones de dólares al año en U.S.A, en un hospital universitario de 700 camas<sup>37</sup>

## Intervenciones para reducir la prescripción inapropiada, la prescripción apropiada omitida y otras variables de resultado clínico

Las intervenciones que existen para reducir la prescripción inapropiada (PIM) consisten en la implantación de sistemas de prescripción con soporte de decisión (CDSS), recomendaciones *online* ante cada prescripción inapropiada (PIM), conformación de equipos multidisciplinarios de geriatría con conocimiento de este problema, entre otras<sup>38</sup>. La revisión de Spinewine<sup>39</sup> comprobó que la relación de

prescripción inapropiada (PIM) y de variables de resultado clínico como aparición de eventos adversos (EAM), re-hospitalizaciones, re-consultas a emergencias no son concluyentes y enuncia que existen necesidades urgentes de estudios multi-céntricos con poblaciones geriátricas similares para dimensionar mejor el problema y poder usar intervenciones replicables que reduzcan el mismo. También en el estudio señalado se menciona la necesidad de abordar el problema de la prescripción inapropiada (PIM), no centrada en el médico que prescribe sino con otros profesionales como la enfermera y el farmacéutico. Los estudios con intervención y mediciones de las implicancias de la prescripción inapropiada (PIM) en variables clínicas de resultado (EAM, mortalidad, admisiones) son escasos, existen algunos disponibles como el de Tamblyn<sup>40</sup> en el ámbito ambulatorio, quién mostró con la intervención de CDSS una reducción de las interacciones fármaco-fármaco en el grupo intervención respecto al grupo control (RR 0,8).

Hanlon<sup>41</sup> redujo la prescripción inapropiada (PIM) en el grupo intervención de 24% a 6% con la lista MAI mediante recomendaciones del farmacéutico al médico en cada visita clínica. Saktvedt<sup>42</sup> redujo la prevalencia de potenciales interacciones fármaco-fármaco en el grupo intervención *vs* el control y redujo la PIM desde la admisión al alta de 36% a 17%, respectivamente, y la utilización de medicación anticolinérgica. La intervención estuvo conformada por un equipo multidisciplinario de geriatría. Hanlon<sup>43</sup> comprobó en otro estudio, diferencias significativas en EAM en el grupo intervención *vs* control, no así en variables de calidad de vida y de utilización de recursos. El estudio de Krska<sup>44</sup> no halló tampoco diferencias entre estas dos últimas variables. Crotty<sup>45</sup> encontró como variables de resultado un mejor control del dolor y una menor utilización del sistema sanitario, sin reducción significativa de eventos adversos (EAM) y de caídas. Esto denota que las variables clínicas de resultado como EAM, y variables de utilización del sistema sanitario como re-admisiones, siguen constituyendo un problema que hay que abordar en países desarrollados y aún más en países en vías de desarrollo, en el que escasamente ha sido explorado el tema tanto de la prescripción inapropiada (PIM), como de la apropiada omitida (PPO), y de

los eventos adversos a medicamentos (EAM). Tampoco han sido estudiadas las implicancias en el paciente anciano y en el sistema de salud, y a ello apuntan los diversos estudios de esta tesis.

Esta Tesis ha sido dividida en cuatro estudios para profundizar en el conocimiento de la prescripción inapropiada (PIM), la prescripción omitida (PPO), los eventos adversos a medicamentos (EAM) y re-hospitalizaciones en la población anciana del Hospital Universitario Austral (HUA). Cada estudio incluye sus objetivos específicos, materiales y métodos utilizados, resultados hallados, discusión de la evidencia y conclusiones de cada etapa. Finalmente, ofrece un capítulo de conclusiones generales, relacionadas a la hipótesis de esta investigación.

**PLAN DE ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN DE ESTA TESIS**

Enero-Diciembre 2012	Marzo-Septiembre 2013	Octubre 2013-Enero 2014	Junio-Noviembre 2014	Diciembre 2014-Mayo 2015	Junio-Noviembre 2015
Relevo de bibliografía, diseño de los protocolos de investigación	Entrenamiento en el uso de los criterios de PIM y de PPO	Medición de PIM, PPO (Estudio 1)			
		Medición de ingresos por EAM (casos y controles)	Preparación de la tabla con recomendaciones de STOPP-START		
			Medición de variables antes de la intervención (Estudio 3)		
				Implementación de la intervención (Estudio 3)	Medición post intervención (Estudio 3)

### Ámbito físico del estudio

El estudio se realizó en el HUA, organización sin fines de lucro dedicada a la asistencia, docencia e investigación, que junto con la facultad de Ciencias Biomédicas de la misma Universidad conforman el Centro Académico de Salud. La ocupación media es de 92,1%, con un promedio de 4112 días pacientes mensuales. La media de estancia de los egresos es 4,7 días. La población de pacientes es 68,3% adultos y 31,7% pediátrica. La población anciana es el 13% de los egresos de adultos.

El HUA cuenta (al momento del estudio) con una dotación de 197 camas, distribuidas en 142 de internación y 55 de tránsito.

### Pacientes de los estudios

Los participantes del estudio han sido pacientes ancianos, mayores de 64 años, atendidos en el hospital y con prescripción de medicamentos. No participaron del estudio pacientes ancianos en cuidados de fin de vida. En el último estudio, la intervención educativa estuvo destinada a médicos y farmacéuticos de planta que prestan atención sanitaria a pacientes adultos mayores. La fuente de datos ha sido la historia clínica electrónica (HCE). La HCE está constituida por formularios estructurados donde se encuentran los datos de modo estandarizado.

## Hipótesis

-La prescripción inapropiada y la prescripción apropiada omitida de medicamentos en ancianos dada la relevancia que esto tiene en la seguridad del paciente y en el sistema sanitario, llevó a focalizar los esfuerzos de mejora en la apropiabilidad de la utilización de medicamentos en esta población de pacientes que son en su mayoría polimedicados. El hospital universitario Austral (HUA), es un hospital que pertenece a una clase de organizaciones acreditadas por *Joint Commission International* y con ello, entre otras cosas, demuestra su compromiso con la seguridad del paciente. La responsabilidad de ser un hospital con estas características, reclama una actitud de proactividad y urgencia por implementar estrategias de mejora que cambien prácticas médicas de resultados no satisfactorios a resultados satisfactorios.

-Se formuló una hipótesis con varios tópicos que fueron formulados sobre la bibliografía actual del tema y sobre la experiencia personal de la autora de esta tesis en la mejora del proceso de prescripción electrónica de medicamentos en el hospital, antes de indagar en la prescripción en ancianos. Los tópicos se abordan en los cuatro estudios que componen esta tesis. Los mismos están ordenados en la misma secuencia en el que se presentan las estimaciones de la hipótesis. Las preguntas específicas de la investigación fueron: **¿Cuál es la proporción de prescripción inapropiada (PIM), de prescripción apropiada omitida (PPO) en nuestro hospital?, ¿Cuál es el instrumento más sencillo para medir el problema, con los medicamentos que nosotros usamos en nuestro país?, ¿Cuál es la relevancia de la prescripción inapropiada (PIM) y de la prescripción omitida (PPO) con la aparición de eventos adversos a medicamentos (EAM) y que características tiene un ingreso a la hospitalización por eventos adversos a medicamentos?, ¿Podemos reducir este problema (PIM-PPO) con una intervención que reduzca nuestras tasas de PIM, PPO y EAM?** Las preguntas se fueron abordando en los diversos estudios de esta tesis.

-La prevalencia de prescripción inapropiada (PIM) en la hospitalización es cercano a 45% con Beers y STOPP, y en el ambulatorio y emergencias es cercano al 25% La prevalencia de prescripción apropiada

omitida (PPO) con START es del orden del 15-20% en los tres ámbitos. Los instrumentos más sencillos para medir prescripción inapropiada son los STOPP.

-La incidencia de prescripción inapropiada (PIM), de prescripción omitida (PPO) y de eventos adversos (EAM) en la hospitalización es del 45%, 25% y 10% respectivamente. PIM incluye mayormente psicofármacos como benzodiazepinas y entre PPO los anti-artrósicos. Las benzodiazepinas constituyen uno de los grupos más prescritos en el HUA en población anciana y los anti-artrósicos no son frecuentes.

-Los costos medios de hospitalización serán 30% mayores en pacientes con EAM que sin EAM.

-Los EAM en la hospitalización y posterior al alta son del orden del 25% y son un 70% prevenibles, esto surge de la medición continua de eventos adversos a medicamentos del dpto. de Calidad y Seguridad del paciente del hospital del estudio.

-La intervención con recomendaciones del farmacéutico entrenado en STOPP y START al médico, es una medida viable y adecuada para reducir PIM y PPO en la hospitalización, la intervención se implementará en la hospitalización pues es el medio en el que PIM y PPO serán mayores.

-La prescripción inapropiada (PIM) se reducirá mediante la intervención de un 45% a un 20% ( $p < 0.005$ ). La prescripción omitida (PPO) se reducirá de 15% a 5% ( $p < 0,05$ ).

-Cuando se reduce PIM, se reducen con ella los EAM a un 7% y las re-admisiones a la hospitalización y a emergencias de 9% a 6% y de 12% a 8% respectivamente.

-La polifarmacia es un factor asociado a prescripción inapropiada (PIM), eventos adversos (EAM). La prescripción inapropiada estará asociada a admisiones a hospitalización y a emergencias. La antigüedad del médico estará asociada a PIM y a EAM.



## **Objetivos generales de la tesis**

- 1) Conocer la proporción de prescripción inapropiada (PIM), de prescripción apropiada omitida (PPO) y de eventos adversos a medicamentos (EAM). Comparar los instrumentos utilizados para medir el problema de PIM.
- 2) Analizar la asociación que tienen la prescripción inapropiada (PIM), la prescripción apropiada omitida (PPO), con los eventos adversos a medicamentos (EAM) en la hospitalización.
- 3) Analizar los eventos adversos (EAM) que originan admisiones o ingresos de ancianos a la hospitalización.
- 4) Implementar como intervención la recomendación del farmacéutico en cada prescripción con prescripción inapropiada y apropiada omitida, al médico prescriptor para que haga un cambio en la prescripción.
- 5) Analizar las proporciones de prescripción inapropiada, apropiada omitida y de pacientes con eventos adversos antes y después de la intervención mencionada y otras variables de resultado.

Las preguntas se fueron abordando en los diversos estudios de esta tesis.

## **ESTUDIO 1**

# **PREVALENCIA DE PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA Y POTENCIALMENTE OMITIDA DE MEDICAMENTOS EN ADULTOS MAYORES SEGÚN CUATRO INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN**

### Objetivo general

-Analizar la prevalencia de prescripción inapropiada (PIM) en la población adulta mayor con los instrumentos Beers, STOPP, MAI y la prevalencia de prescripción apropiada omitida (PPO) con START en tres ámbitos de atención sanitaria: hospitalización, emergencias y ambulatorio.

### Objetivos específicos

-Medir según los instrumentos Beers, STOPP y MAI la prevalencia de PIM en pacientes ancianos que consultan en tres puntos de atención: hospitalización, ambulatorio y emergencias

-Comparar las proporciones de PIM obtenidas con los tres instrumentos utilizados

-Medir la prevalencia de PPO con START en los mismos pacientes

- Identificar los fármacos mayormente involucrados en PIM y en PPO

-Identificar variables asociadas a PIM y a PPO.

### Materiales y métodos

-Pacientes: el estudio incluyó pacientes adultos mayores de 64 años

-Diseño: estudio de prevalencia de corte transversal.

-Muestra: se utilizó una muestra de 100 pacientes de cada ámbito de atención sanitaria como hospitalización, consulta ambulatoria y emergencias (n=300). La muestra fue obtenida de forma aleatoria sobre el total de pacientes adultos mayores hospitalizados y sobre el total de pacientes ancianos que consultan en los otros dos ámbitos. Para aleatorizar se usaron las fórmulas de muestreo de números

aleatorios del programa Excel para Windows 7. El tamaño muestral se realizó sobre la fórmula de universos conocidos para proporciones estimadas del 45% con un intervalo de confianza de 95%.

-Periodo: el estudio se realizó durante el mes de octubre de 2013.

-Recolectores de datos: los datos fueron recogidos por dos farmacéuticos entrenados en los criterios de PIM-PPO. Se realizó de modo concurrente, los dos farmacéuticos hicieron la revisión de las mismas muestras de modo independiente (uno pertenece al Dpto. de calidad y un farmacéutico del servicio de farmacia). Este proceso se llamó validación según los procedimientos internos de manejo de datos del dpto. de Calidad y Seguridad del paciente en los que se especifica que los datos que se extraen de las HCE deben ser contrastados por un segundo observador formado y que la concordancia debe ser superior al 65%. La definición de validación de datos se extrajo del manual de estándares de *Joint Commission International* 2014, recogidos en el protocolo mencionado. La concordancia fue analizada con el test Kappa de Cohen y dichos resultados se consignan en este apartado de metodología.

Comité de Ética: se contó con la aprobación del comité de Ética e Investigación de la Facultad de Ciencias Biomédicas y del Hospital Universitario Austral.

-Instrumentos:

Los criterios de valoración de PIM y PPO fueron las versiones originales de los criterios de Beers 2012<sup>25</sup>, de los STOPP<sup>26</sup>, de los START<sup>26</sup> como criterios explícitos y MAI 1992<sup>27</sup> como criterio implícito.

Las tablas de cada criterio utilizadas en el estudio fueron: la tabla 2 para Beers, la tabla 2 de los criterios STOPP y la tabla 3 de los criterios START en sus versiones originales. Por último, para MAI se usó la tabla de la única versión original de MAI con sus 10 tópicos (Ver anexo I, II, III)

En el caso de Beers se ingresó a la tabla por el grupo terapéutico de cada fármaco prescripto y se verificó su presencia y, en este caso, si la recomendación fue “evitar” y estuviera prescripto se consideró Criterio de Beers+, si la recomendación fuera “evitar, usar salvo por criterio” y si el criterio no estaba presente en la HCE, se consignó Beers+. En el caso de STOPP se usó la Tabla 2, ingresando por la enfermedad principal del paciente y consignando como STOPP+ a los medicamentos considerados en esa tabla. Del mismo modo, se procedió con START con la tabla 3 de este instrumento.

En el caso de MAI se usó la tabla con todos los tópicos del instrumento: a) Indicación, b) pauta de dosificación, c) interacciones, d) duración de tratamiento, e) vía de administración, f) educación al paciente, g) efectividad y h) costo efectividad.

-Para la valoración de las pautas de dosificación se consideró la dosis adecuada para cada patología. Los ajustes de posologías en caso de deterioro de función renal se calcularon mediante la ecuación de Cockcroft Gault<sup>46</sup> y en el caso de deterioro hepático por ajuste en función del nivel de enzimas, según lo referido en *Uptodate*<sup>47</sup> por el índice de Child Pugh<sup>48</sup>. La efectividad se valoró según la evolución esperada del paciente, consignado en la HCE (positiva si se logró el objetivo clínico del apartado diseñado en la HCE) y negativa en caso contrario. La costo-efectividad, en el caso de existir estudios, fue extraída de las bases de datos de EMEA (Agencia Europea de medicamentos) y/o de la FDA (*Food and Drug administration, USA*). En caso de ausencia de estudios se consignó “No se sabe”, siguiendo la definición del instrumento. No se hicieron estudios de costo-efectividad en esta investigación.

Definiciones:

Se consideró prescripción inapropiada a:

-toda orden de prescripción electrónica contenida en la HCE que tuviera uno o más medicamentos inapropiados según Beers, STOPP, MAI para PIM; a esto se le llamó Beers+, STOPP+, MAI+, START+.

Se consideró prescripción omitida a:

- toda orden de prescripción electrónica que no tuviera tratamiento vigente ante una patología presente en la HCE según START.
- cuando hubo dos consultas o dos internaciones en el mismo mes, se tomó la primera del período, no se midió en este trabajo las re-admisiones o re hospitalizaciones ni se consideraron en esos episodios la PIM y PPO pues en esta primera investigación se buscó medir la prevalencia de PIM y PPO sin sus implicancias en otras variables.
- El motivo de ingreso se ajustó a la clasificación internacional de enfermedades (ICD-9<sup>49</sup>).
- los medicamentos fueron categorizados por genéricos y según la clasificación internacional *Anatomical, Therapeutical, Chemical*<sup>49</sup>(ATC).
- Se consideró polifarmacia a la prescripción de 4 o más medicamentos según la definición de la OMS.
- Se consideró pluripatología a la presencia concomitante sintomática de dos o más enfermedades en las cuales no es posible diferenciar la supremacía de una sobre otra por la complejidad clínica del paciente<sup>50</sup>.
- La variable antigüedad del médico se tomó de la base de datos de legajos de RRHH. Se contabilizaron los años a partir del título de especialista, considerando más de 10 años como medico antiguo y menos de 10 años a médico no antiguo.
- Se definió dolor crónico a aquel que estuviere documentado en las evoluciones médicas y/o de enfermería en los últimos tres meses.
- Se usó para el análisis el programa estadístico SPSS 19® IBM. Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión de variables etarias, considerando las proporciones porcentuales de la variable sexo. Las proporciones se expresaron con su intervalo de confianza del 95%. Se utilizó una regresión logística binaria

para analizar asociación de variables con PIM. Las variables para el análisis fueron: sexo, edad, polifarmacia, antigüedad del médico prescriptor y pluripatología.

La concordancia inter-observador se verificó con el test kappa de Cohen. Los resultados fueron Beers: 0,903, DE 0,035, IC 95% 0,832 – 0,971. STOPP: 0,888, DE 0,039, IC95% 0,810 – 0,959. START: 0,915, DE 0,050, IC95% 0,797 – 1,00. MAI: 0,648; DE 0,062, IC95% 0,531 – 0,763.

## Resultados

Fueron analizados 300 pacientes, 100 por ámbito de atención y 1355 ordenes de prescripción de medicamentos. El porcentaje de mujeres fue 51,3% (n=154) y de varones 48,7% (n=146). La media de edad en la hospitalización, en emergencias y en ambulatorio fue de  $73,8 \pm 7,7$ ;  $71,3 \pm 8,9$  y  $75,8 \pm 9,1$ ; respectivamente. La media de medicamentos por paciente fue de 4,6-4,4 y 4,5 en la hospitalización, en emergencias y en ambulatorio, respectivamente. Las enfermedades más frecuentes en toda la muestra fueron circulatorias: 25% (n=75) y neoplásicas 23,3% (n=70). Los diagnósticos se muestran en la tabla siguiente:

**Tabla 1-** *Diagnósticos según CIE-9 estudio 1*

Diagnóstico	N (%)
Enfermedades del sistema circulatorio	75 (25)
Neoplasias	70 (23,33)
Enfermedades del aparato digestivo	28 (9,33)
Enfermedades endocrinas, nutritivas, metabólicas e inmunológicas	25 (8,33)
Enfermedades del sistema osteo-mioarticular y del tejido conjuntivo	25 (8,33)
Enfermedades del aparato respiratorio	19 (6,33)
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	19 (6,33)
Enfermedades del aparato genito-urinario	16 (5,33)
Enfermedades infecciosas y parasitarias	13 (4,33)
Síntomas, signos y estados mal definidos	9 (3)
Enfermedades mentales	1 (0,33)

*CIE: clasificación internacional de enfermedades*

La prevalencia de PIM según Beers se muestra en la siguiente tabla.

**TABLA 2-** *PIM según Beers en los tres ámbitos de atención*

Sitio de atención	Prevalencia de PIM con criterios de Beers	IC95%
Hospitalización	58%	(47,2-66,3%)
Emergencias	35%	(26,4-44,7%)
Ambulatorio	36%	(27,3-45,8%)

*PIM: prescripción inapropiada de medicamentos. IC: intervalo de confianza.*

**TABLA 3-** Prevalencia de PIM con STOPP

Sitio de atención	Criterios STOPP (+)	IC95%
Hospitalización	55%	(45,2-64,4%)
Emergencias	36%	(27,3-45,8%)
Ambulatorio	35%	(26,4-44,7%)

PIM: Prescripción inapropiada de medicamentos, STOPP: Screening Tool Of Older Person's

Prescriptions, IC: intervalo de confianza

**TABLA 4-** Prevalencia de PIM con MAI

Sitio de atención	Lista MAI (+)	IC95%
Hospitalización	80%	(71,1-86,6%)
Emergencias	52%	(52,3-61,5%)
Ambulatorio	32%	(23,7-41,7%)

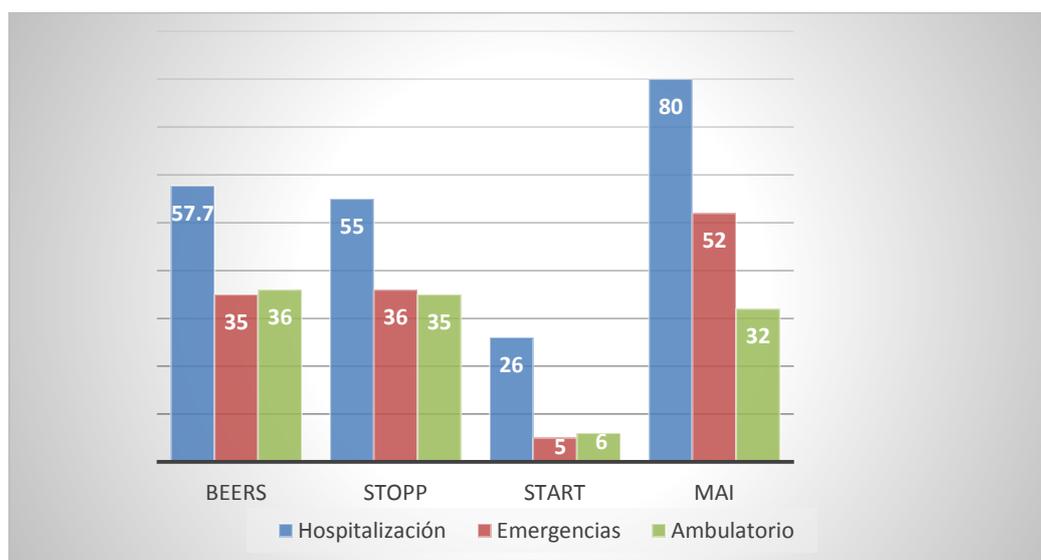
PIM: Prescripción inapropiada de medicamentos, MAI: Index Inappropriate Medication, IC: intervalo de confianza

**TABLA 5-** Prevalencia de PPO con START

Sitio de atención	Criterios START (+)	IC95%
Hospitalización	26%	(18,4-35,4%)
Emergencias	5%	(2,1-11,2%)
Ambulatorio	6%	(2,8-12,5%)

PPO: prescripción potencialmente omitida, START: Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment IC: intervalo de confianza.

**FIGURA 1-** PIM y PPO según los criterios utilizados en los tres ámbitos de atención



*PIM: Prescripción inapropiada de medicamentos, STOPP: Screening Tool Of Older Person's Prescription,*

*START: Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment, MAI: Index Inappropriate Medication*

Los criterios de Beers y STOPP muestran similitud en los tres ámbitos sanitarios, levemente superior la prevalencia de PIM con STOPP en la hospitalización, en comparación con Beers. Una desventaja de los criterios de Beers es que incluye medicamentos no disponibles en Latinoamérica, las tablas son difíciles de seguir porque tiene múltiples tablas y múltiples entradas a cada una para verificar el/los fármacos presentes en un anciano. El índice MAI detecta valores superiores de PIM en el ámbito de hospitalización, además presenta mayor variabilidad inter-observador (Kappa de Cohen: MAI 0,6 vs 0,8 y 0,9 con STOPP y Beers, respectivamente). Conlleva mayor tiempo de búsqueda de información en la HCE. Con frecuencia no se halla la totalidad de los datos que considera este instrumento para el análisis de PIM.

La prevalencia de PPO con START en los tres ámbitos fue inferior a lo esperado en emergencias y en ambulatorio.

El instrument MAI no difiere tanto de STOPP y de Beers y sí es más ardua su utilización. En la figura 1 y 2 (A y B) se observa la concordancia entre los tres instrumentos de PIM y la similitud hallada en los grupos terapéuticos. Con Beers destacan los AINES, las benzodiazepinas, los antipsicóticos y los morfínicos. Con STOPP destacan los AINES cuyo porcentaje fue del 18%, las benzodiazepinas del 7% y los morfínicos 7% Los IECA estuvieron presentes en 14% de los pacientes START, los laxantes en 11%, y calcio asociada a vitamina D3 en 8%. Los AINES y las benzodiazepinas, fueron los grupos más frecuentemente hallados por los tres instrumentos de PIM. La asociación de variables con PIM y PPO, se muestran en la siguiente tabla:

**TABLA 7-** *Asociación de variables con PIM y PPO*

Variable	Criterio PIM/PPO	OR	IC95%
Sexo masculino	Beers	1,6	(1,0 – 2,5) NS
	STOPP	2,0	(1,2 – 3,2)
	MAI	1,5	(0,9 – 2,3) NS
	START	1,9	(0,9 – 3,8) NS
Polifarmacia	Beers	1,7	(1,018 – 2,59)
	STOPP	2,073	(1,209 – 3,55)
	MAI	0,9	(0,6 – 1,5) NS
	START	1,24	(0,5 – 2,7) NS
Pluripatología	Beers	1,7	(1,2 – 3,2)
	STOPP	1,8	(1,45 – 4,01)
	MAI	2,3	(1,14 – 3,53)
	START	0,9	(0,51 – 1,02) NS
Dolor crónico	Beers	1,61	(0,66 – 2,93) NS
	STOPP	1,93	(0,69 – 2,63) NS
	MAI	1,54	(0,42 – 2,02) NS

	START	0,82	(0,51 – 3,41) NS
Antigüedad del médico	Beers	2,19	(1,64 – 4,12)
	STOPP	1,89	(1,43 – 3,76)
	MAI	2,41	(1,23 – 3,51)
	<b>START</b>	<b>1,11</b>	<b>(0,92 – 2,14)</b>

En nuestro análisis los factores asociados a la aparición de PIM y PPO fueron el sexo masculino con un intervalo de confianza cercano a 1 (1.2), con STOPP. Los demás criterios no se asocian a sexo masculino, la polifarmacia mostró asociación con Beers y STOPP. La pluripatología, y la antigüedad del médico prescriptor están asociados a PIM en esta muestra de pacientes, no así a PPO con START. El dolor crónico no está asociado a PIM ni a PPO. Ninguna de las variables mencionadas está asociada a PPO con START en esta muestra de pacientes.

### Discusión

La medición de PIM en nuestra región es pobre; el estudio de Calabro<sup>51</sup> encontró una prevalencia de 24% al ingreso y 20% al egreso hospitalario en pacientes mayores de 75 años con Beers, índices menores a nuestro estudio donde la PIM con Beers en hospitalización fue 57,7% en pacientes mayores a 64 años. Un segundo estudio, también argentino<sup>52</sup>, encontró con STOPP en hospitalización un valor de PIM de 19% sobre un total de 683 medicamentos prescritos, siendo las benzodiacepinas el 21,5% del total; en nuestro estudio encontramos un 9,52% sobre un total de 1355 medicamentos prescritos, siendo las categorías más frecuentes: AINES (7-12%) y benzodiacepinas (10-11%) con Beers, STOPP y MAI. Los morfínicos (5-7%) han sido también un grupo encontrado. En nuestro estudio el 12% de PIM fueron

imputados a AINES y el 3% a anticoagulantes orales y 7% a antiácidos, todos tratamientos innecesarios. No encontramos ausencia de protectores gástricos entre PPO en nuestra muestra de pacientes.

El estudio de Marzi et al<sup>52</sup> comprobó que los fármacos más comúnmente prescritos en adultos mayores eran antiulcerosos (58,1%), IECA (54,2%), antitrombóticos (50,8%) y benzodiazepinas (50,8%). Estos datos difieren con nuestro estudio, donde AINES y benzodiazepinas, fueron los dos más frecuentemente hallados y, en tercer lugar, los morfínicos. Nuestros datos tienen la particularidad de que la historia clínica electrónica es la fuente única de datos del paciente y tiene en su estructura la conciliación de la medicación, es decir la lista de todos los medicamentos que el paciente toma y esa lista está al alcance del médico, cualquiera sea el ámbito donde se preste atención sanitaria a este paciente.

PIM en emergencias ha sido estudiada por varios autores, entre ellos, Grace et al<sup>53</sup>, que analizó pacientes residentes en geriátricos atendidos en emergencias, y encontraron que 84,8% (140 pacientes) presentaban PIM + para STOPP y 89% (147) para Beers +. En nuestro estudio, en emergencias, los valores de PIM con Beers y STOPP fueron menores, 35% y 36%, respectivamente.

En atención ambulatoria los índices de PIM publicados son mayores, como el estudio de Terán Álvarez<sup>54</sup> que encontró en pacientes polimedicados 72,9% con al menos una PIM. Las prescripciones omitidas (PPO) incluyeron IECA (14%), laxantes (11%), calcio y vitamina D3 (8%), todos grupos terapéuticos también encontrados en la revisión de Hill Taylor et al<sup>55</sup> con los criterios START, aunque los porcentajes de PPO hallados en esta revisión fueron mayores a los nuestros.

La revisión de Hill Taylor et al<sup>55</sup> encontró que la mayoría de los estudios que compararon los criterios explícitos de Beers y STOPP mostraron mejores resultados con STOPP. Nuestro estudio muestra resultados similares entre los dos criterios pero la diferencia que encontramos entre estos dos es casi irrelevante en cuanto a la medición (57,7% Beers y 55% STOPP), aunque los recolectores de datos

precisaron que las tablas de Beers<sup>25</sup> son más difíciles de usar, y que ciertos medicamentos no están incluidos en Beers y otros no se encuentran en el mercado Latinoamericano y si están en las tablas. Los criterios STOPP y START<sup>26</sup> usados de modo integrado, teniendo la misma lógica de tablas, son una buena herramienta para medir el problema de prescripción inapropiada (PIM) y omitida (PPO). La lista MAI<sup>27</sup>, al estudiar uno a uno cada fármaco prescripto con sus 10 tópicos, encontró mayor frecuencia de PIM; la desventaja de esta lista es el tiempo que insume a los observadores y la mayor posibilidad de no encontrar datos de todos los tópicos, v.g., educación al paciente y costo-efectividad del tratamiento.

Las variables asociadas a PIM en este estudio fueron la pluripatología, la polimedicación con STOPP y Beers, como lo señalan la mayoría de los estudios publicados hasta el momento<sup>56-57</sup> y la antigüedad de médico. No hubo asociación en pacientes con dolor crónico, relevado también como variable de interés. La prescripción apropiada omitida (PPO) con START no estuvo asociada a ninguna de las variables estudiadas en esta muestra de pacientes. El estudio muestra un dato de prevalencia de PIM en los tres sitios de atención sanitaria como aporte de relevancia. La debilidad del estudio ha sido el número de pacientes analizados y no disponer de datos de relevancia clínica como eventos adversos a medicamentos.

### Conclusiones

La prevalencia de prescripción inapropiada (PIM) fue mayor a lo encontrado en la bibliografía, la prescripción apropiada omitida (PPO) menor. STOPP muestra similares datos que Beers pero este incluye medicamentos no usados en Latinoamérica. Las tablas de STOPP son más fáciles de usar según la opinión de los revisores, y tienen la misma estructura de las tablas START. Los grupos mayormente encontrados en PIM fueron los AINES y benzodiazepinas y en PPO los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), laxantes y anti-artrósicos. La variable asociada con los tres instrumentos de PIM fue la pluripatología y la antigüedad del médico, PIM con STOPP y Beers- se asocian a polifarmacia y ninguna de las variables analizadas se asocian con PPO con START. Hay que continuar midiendo las proporciones

de PIM y de PPO en muestras con mayor número de casos, esta es una debilidad fundamental de este estudio.

**ESTUDIO 2**

**PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA, OMISIÓN DE MEDICACIÓN  
APROPIADA Y EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES ADULTOS  
MAYORES HOSPITALIZADOS**

### Objetivo general

-Analizar la incidencia de prescripción inapropiada (PIM), prescripción apropiada omitida (PPO) y eventos adversos a medicamentos (EAM) en la hospitalización.

### Objetivos específicos

-Conocer la incidencia de PIM con Beers y STOPP, de PPO con START y de EAM en la hospitalización.

-Caracterizar los pacientes con y sin EAM.

-Caracterizar los EAM.

-Analizar los costos medios facturados de hospitalización de pacientes con y sin EAM.

### Materiales y métodos

-Pacientes: el estudio incluyó pacientes adultos mayores a 64 años hospitalizados con al menos 48hs de estancia con prescripción de medicamentos; se excluyeron pacientes de hospital de día y en cuidados de fin de vida.

-Diseño: estudio de incidencia de corte longitudinal. Se diseñó de este modo, pues, aunque la prescripción es un acto de un momento, la aparición de EAM existe a partir de un determinado momento y tiene relación causal con los medicamentos prescritos y la prescripción en la gestión hospitalaria es un acto diario que se renueva cada 24hs o se repite, pero es diaria.

-Muestra: se utilizó una muestra de 586 pacientes, obtenida de forma aleatoria sobre el total de pacientes adultos mayores hospitalizados. El tamaño muestral se calculó para proporciones en universos conocidos con un intervalo de confianza del 95% y una proporción del evento a medir del 20%. Se incluyeron 586 pacientes adultos > 64 años internados. La aleatorización se realizó mediante las fórmulas de muestreo de números aleatorios del programa Excel para Windows 7.

- Comité de Ética: se contó con la aprobación del comité de Ética e Investigación de la Facultad de Ciencias Biomédicas y del Hospital Universitario Austral.

Periodo: el estudio se realizó durante enero-julio del 2014.

-Se utilizaron las tablas de las versiones originales de los criterios de Beers y STOPP del mismo modo que en el estudio 1 de esta tesis. Las enfermedades fueron clasificadas según la *International Classification of Diseases (ICD)*<sup>48</sup>, se relevó el área de ingreso a la hospitalización, el índice de Katz<sup>58</sup>, los antecedentes quirúrgicos del último año, presencia de otro episodio de hospitalización en el último año, presencia de dolor crónico e índice de Charlson<sup>59</sup>

-Se consideró EAM a todo evento adverso asociado a medicamentos y con requerimiento de intervención clínica. Se consideró intervención clínica a cualquier decisión clínica activa que repare el daño, como suspender un medicamento, administrar un antídoto, solicitar pruebas complementarias, usar monitoreo continuo y cualquier otra intervención necesaria. No se consideró, por ejemplo, dolor leve si no requirió intervención, ni cualquier otro síntoma de esta categoría. Para evaluar causalidad se utilizó el algoritmo de Naranjo<sup>60</sup>, instrumento que consta de una serie de preguntas como, por ejemplo: 1) ¿existen notificaciones concluyentes sobre este evento? 2) ¿se produjo el evento luego de administrar el fármaco? 3) ¿mejoró el evento tras suspender el fármaco y administrar un antídoto específico? Se construye así una escala numérica cuyos rangos corresponden a: 0, EAM no relacionado a medicamento y 9-10, EAM “definido” por el medicamento. Las puntuaciones intermedias corresponden a categorías “probable” (5-8) y posible (1-4). Los datos menores a 1 fueron considerados dudosos y no fueron incluidos en este estudio. En resumen, sólo se consideraron las categorías posible, probable y definida. Como medio de detección se utilizó la herramienta de gatillos “*Global trigger tool*<sup>61</sup>” del *Institute for Healthcare Improvement (IHI)*, que consiste en la revisión de las HCE por la búsqueda de gatillos o disparadores de EAM, como el uso de corticoides no programados que pueden indicar una farmacodermia o una anafilaxia, el uso de naloxona, una

sobredosis de morfina y el aumento de la creatinina basal puede sugerir una dosis no ajustada de medicamentos nefrotóxicos, entre otros. Se usaron las dos escalas de daño mencionadas en la introducción de esta tesis, como taxonomía del NCCMERP<sup>11</sup> (E a I) y taxonomía de la OMS<sup>12</sup> (leve, moderado, grave). Se definió internación previa al episodio de internación en la HCE en el año previo a partir de la fecha del ingreso del paciente en el hospital del estudio o en otro. Se definió dolor crónico a aquel que estuviere con dolor documentado en las evoluciones médicas y/o de enfermería en los últimos tres meses (evaluación inicial de médico y/o enfermera) y al referido en la evaluación inicial de la hospitalización o del ambulatorio.

-Se utilizó el índice de Katz<sup>58</sup> para medir la autonomía en relación a actividades de la vida diaria (ABVD) con su escala de A-G, siendo A “totalmente independiente” y G “totalmente dependiente”, se tomaron los puntajes 0-7 de acuerdo a las categorías de este índice (0 a “A”, 7 a “G”).

- Los medicamentos fueron clasificados por nombre genérico y por grupo ATC<sup>49</sup>

-Se consideró polifarmacia a la prescripción de 4 o más medicamentos<sup>23</sup>.

-Se consideró paciente con PIM a todo el que tuviera una o más PIM con cada criterio.

-Se consideró motivo de ingreso, el diagnóstico principal y los diagnósticos secundarios a las demás comorbilidades vigentes registradas en la HCE, que no fueron motivo de ingreso de la hospitalización estudiada, sobre esto se calculó la media de enfermedades por paciente. Se utilizó el índice de Charlson<sup>59</sup> y la fuente bibliográfica de consulta de medicamentos fue *UpToDate*<sup>62</sup>, versión agosto 2014.

-Se consideraron los costos de factura emitida por el total de la hospitalización al financiador de salud proveniente del área de facturación del hospital, la moneda de referencia fue el dólar norteamericano (USD) a la cotización de 8.00 pesos argentinos (conversión junio 2015). La perspectiva del análisis fue

hospital. Se sumaron los valores de cada hospitalización con y sin EAM y se calculó el promedio aritmético y la mediana.

-Las variables medidas fueron proporción de prescripción inapropiada (PIM) según los dos criterios de PIM (STOPP y Beers) y proporción de prescripción apropiada omitida (PPO) según START. Número de eventos adversos a medicamentos (EAM) por paciente. Los EAM se analizaron en todos los pacientes, con o sin PIM y/o PPO, sea porque se derive de un medicamento que representaba una PIM o a una ausencia de PPO o no. En este último caso si hubo presencia de EAM en un paciente con PPO según START, el EAM se debió lógicamente a otro medicamento incluido en su lista de medicación.

Análisis estadístico: se hicieron los mismos análisis que en el estudio 1. Se utilizó asociación de variables con OR ajustados.

## Resultados

Se estudiaron 586 pacientes, con un total de prescripciones de medicamentos de 3443, un promedio de 5,88 (IC95% 5,72-6,04) medicamentos por paciente y un rango de 1-13 por paciente. La media de edad fue  $79,99 \pm 9,77$  (65-98) y la mediana 79 (Q1: 71, Q3: 89) y el rango 1-99. Del total 335 (57,2%) fueron mujeres. La media de estadía hospitalaria fue  $8,21 \pm 7,59$ , la mediana 8,00 (Q1: 3, Q3: 9). La polifarmacia estuvo presente en 473 casos (80,7%) (IC95% 77,5 – 83,8). Las enfermedades más frecuentes fueron: infecciosas y parasitarias (127 y 13,6%), neoplasias (125 y 13,4%), del sistema mio-ostearticular (84 y 9%), del sistema circulatorio (80 y 8,6%) y del sistema respiratorio (59 y 6,3%). Los diagnósticos de toda la muestra se detallan en la siguiente tabla.

**TABLA 8-** *Diagnósticos según CIE-9*

Diagnóstico CIE-9	Número de casos	Porcentaje
Enfermedades infecciosas y parasitarias	127	21,67
Neoplasias	125	21,33
Enfermedades del sistema osteo-mio-articular	84	14,33
Enfermedades del sistema circulatorio	80	13,65
Enfermedades del sistema respiratorio	59	10,07
Enfermedades endocrinas, nutritivas, del metabolismo e inmunidad	52	8,87
Enfermedades del sistema genitourinario	38	6,48
Enfermedades de la sangre	13	2,22
Enfermedades del sistema nervioso central y de órganos de los sentidos	4	0,68
Enfermedades del aparato digestivo	4	0,68

CIE-9: *Clasificación Internacional de Enfermedades*

La incidencia de PIM, según los dos instrumentos utilizados, fue: Beers 360 (61,4%) y STOPP 383 (65,3%). La prescripción omitida (PPO) con START fue 162 (27,6%). Los OR<sub>AJ</sub> de PIM con EAM fueron 1,5 (IC95% 1,4-4,6) para Beers y 1,2 (IC95% 0,6-2,2) para STOPP.

**TABLA 9-** Incidencia de PIM según Beers y STOPP

VARIABLES	Beers	STOPP
<b>Incidencia PIM, DE, IC95%</b>	61,4±2 IC95% (57,5-65,2)	65,3±1,9 IC95% (61,4-69,1)
<b>OR<sub>AJ</sub> para PIM con EAM</b>	1,5 IC95% (1,4-4,6)	1,2 IC95% (0,62-2,2)

DE: desvío estándar, IC: intervalo de confianza, OR: odd ratio, PIM: prescripción inapropiada, EAM: evento adverso a medicación, STOPP: Screening Tool Of Older Person's Prescriptions

Los medicamentos mayormente involucrados en PIM fueron: benzodiazepinas 52 (20,54%), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) 44 (24,2%), morfínicos-21 (8,3%) y antidepresivos-18 (7,1%) con Beers y STOPP. En las PPO los medicamentos involucrados fueron: suplementos de calcio y vitamina D3- 85 (52%), laxantes-33 (20%), antihipertensivos-16 (10%), antidepresivos-11 (7%), protectores gástricos-6 (4%), antidiabéticos-4 (3%), antiagregantes-4 (2%) y anticoagulantes-3 (2%). El número de EAM en la muestra fue 89 (15,2%) (IC95% 12,3–18,4), es decir 89 EAM que aparecieron durante la hospitalización y que requirieron intervención clínica, todos los demás EAM no fueron considerados. Es decir 15,2 EAM/100 altas- 0,1 EAM/paciente y 18,6 EAM/1000 días paciente. Los EAM presentes en pacientes con PIM fueron: 65 (73%) para Beers, 66 (74,1%) para STOPP, es decir, más del 70% de los pacientes que experimentan EAM presentan prescripción inapropiada con alguno de los dos criterios utilizados para ello: STOPP y Beers, y 20 (22,5%) para START, esto último es, evento adverso a medicación prescrita, no son eventos asociados a los medicamentos ausentes y que sería apropiado que el paciente anciano los reciba. Las características clínicas de las poblaciones con y sin EAM mostraron

diferencias significativas en la proporción de mujeres, de pacientes con cirugía en el año anterior y de pacientes con polifarmacia. (ver Tabla 10)

**TABLA 10-** *Epidemiología de los pacientes con y sin EAM*

Características epidemiológicas	Sin EAM	Con EAM	Valor de <i>p</i>
Media de edad –DE	80,5 ±9,7	79,6±9,90	<i>p</i> =0,7 (NS)
Proporción de mujeres	53,7	76,4	<b><i>p</i>=0,05</b>
Media de enfermedades/paciente	3,5	3,6	<i>p</i> =0,3 (NS)
Proporción de pacientes con cirugía en el año previo	27,2	87,6	<b><i>p</i>=0,04</b>
Proporción de pacientes con polifarmacia	79,5	87,6	<b><i>p</i>=0,02</b>
Proporción de pacientes con dolor crónico	46,3	52,8	<i>p</i> =0,7 (NS)
Media de índice de Katz	3,33	3,52	<i>p</i> =0,5 (NS)
Media de índice de Charlson	4,15	4,39	<i>p</i> =0,5 (NS)
Media de medicamentos/día	6,17	5,82	<i>p</i> =0,1 (NS)
Presencia de internación previa	68,6	74,2	<i>p</i> =0,601 (NS)

*EAM: evento adverso a medicamentos, NS: no significativa, p: probabilidad, significancia estadística  $p < 0,05$*

Los EAM más frecuentes fueron sangrado, confusión, somnolencia, depresión respiratoria, delirio e hipertensión arterial (HTA).

Los datos se muestran en la siguiente tabla.

**TABLA 11-** *Tipos de EAM encontrados en los pacientes durante la hospitalización*

<b>EAM</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Sangrado</b>	16	18,0
<b>Mareos, confusión, somnolencia</b>	16	18,0
<b>Depresión respiratoria</b>	8	9,0
<b>Delirio</b>	6	6,7
<b>Hipertensión arterial</b>	6	6,7
<b>Hipoglucemia</b>	5	5,6
<b>Incontinencia urinaria</b>	5	5,6
<b>Edema agudo de pulmón</b>	5	5,6
<b>Bradicardia</b>	3	3,4
<b>Dolor</b>	3	3,4
<b>Hiponatremia</b>	3	3,4
<b>Hipotensión ortostática</b>	3	3,4
<b>Intoxicación digitálica</b>	2	2,2
<b>Síndrome serotoninérgico</b>	1	1,1
<b>Hipocalcemia</b>	1	1,1
<b>Insuficiencia respiratoria</b>	1	1,1
<b>Vómitos, reflujo, diarrea</b>	1	1,1

<b>Prolongación del QT</b>	1	1,1
<b>Trombosis venosa profunda</b>	1	1,1

*EAM: evento adverso a medicamentos*

Las categorías de daño fueron: daño E o leve 44 (49,4%), F o moderado 43 (48,3%) y G-H-I grave 2 (2,3%). Las categorías según causalidad fueron: probable 59 (66%), posible 13 (15%) y definida 17 (19%).

La media de facturación en medicación en la hospitalización con y sin EAM fue de 7256,15±5639,69 rango (1484,9-250781,4) USD y 5140,3 ±1310 (654,1-64757,9) USD, respectivamente (p=0,001). La media de facturación de las hospitalizaciones completas con y sin EAM fue: 75108 USD±9645,17 (1484,9-106781,4) y 37 866 USD ±6514,33 (9832,43-54312,09) (p=0,020). Los costos incrementales son del 40%. La media de días de estancia en pacientes con y sin EAM fue de 9,6 y 7,9 días respectivamente (p=0,049).

La mortalidad global intrahospitalaria de la población estudiada fue 104 pacientes (17,7%), de los cuales 49 (47,11%) fueron pacientes con EAM y 55 (52,9%) pacientes sin EAM (p=0,4).

## Discusión

En este estudio la PIM con Beers fue 61,4% y con STOPP: 65,3%, los medicamentos mas frecuentemente hallados en PIM fueron benzodiazepinas y AINES y entre PPO: antiartrósicos y laxantes. Los EAM estuvieron presentes en el 15,2% de los pacientes. La revisión de Hill Taylor B<sup>55</sup> menciona que STOPP es mejor que Beers para PIM en 6 de los 13 estudios que incluyó la revisión. El presente estudio registró mayor proporción de PIM con STOPP que con Beers, coincidiendo con esa revisión, aunque la diferencia entre ellos ha sido muy pequeña. La proporción de PIM encontradas en nuestro estudio son

elevadas en relación a otros estudios como el de Galvin et al<sup>63</sup>, que encontró 14,6% con STOPP y 30% de PPO con START, mayores a nuestro estudio, en este mismo estudio se observó también asociación de PIM con polifarmacia.

Galvin<sup>63</sup> halló como grupos principales con STOPP- omeprazol (61,4% y 61,2% en pacientes de 65 a 84 años y mayores a 84 años respectivamente), furosemida (51,5% y 45,2% en los mismos grupos) y ácido acetil salicílico (AAS), (47% y 43,7% en los mismos grupos). Esto no es coincidente con nuestros medicamentos para STOPP, aunque sí los grupos terapéuticos: mayormente benzodiazepinas y AINES. Manías<sup>64</sup> observó en un estudio con 200 pacientes internados que la prevalencia de pacientes con al menos una PIM fue 51% y con al menos una PPO con START de 74%. En comparación, nuestros valores respecto a STOPP fueron mayores (65%) y las PPO con START menores (27%). El estudio de San José<sup>65</sup> encontró en una sub-muestra de 336 pacientes mayores a 84 años que la prescripción de más de 10 medicamentos está asociada a PIM con Beers 2003 con un OR de 5,7 y con PIM con STOPP la presencia de 5 a 9 medicamentos con un OR 5,7. Este estudio sugiere que el predictor más fuerte ha sido la polifarmacia en las muestras de pacientes entre 65 y 84 años y mayores a 84 años. También el estudio de Blanco-Reina E<sup>66</sup> encontró que la admisión hospitalaria del adulto mayor presenta polimedicación en 71% de los casos; en nuestro estudio, la PIM se asoció con EAM con OR de 1,83; OR menor que el estudio antes mencionado y la polimedicación estuvo presente en 80% de los casos. En nuestro estudio la asociación de PIM con EAM con los criterios Beers y STOPP fue 1,5 (IC95% 1,4 – 4,6) y OR 1,2 (0,6 – 2,2), respectivamente. Un meta-análisis encontró que el 10,9% de los pacientes hospitalizados sufren un EAM y el 6,7% de ellos son graves<sup>67</sup>. Los factores sexo, polifarmacia y cirugía en el año anterior fueron significativamente los más hallados en la muestra con EAM, respecto a sin EAM.

Con respecto al tipo de EAM se encontraron con mayor frecuencia los debidos a psicofármacos, como deterioro del sensorio y delirio, entre otros. Se halló sangrado atribuido a AINES y a anticoagulantes,

hipertensión arterial a AINES, todos de categoría moderada a grave. Dato similar fue también comunicado por Kanaan et al<sup>68</sup>, aunque este autor analizó los EAM a 45 días del alta, con gravedad similar: 76,4% leves, 21,1% moderados y 2,5% graves. El estudio de Manias et al<sup>64</sup> antes mencionado enuncia que los EAM posiblemente relacionados a PIM y experimentados en los pacientes serían ~ 24%, índices mayores a los encontrados en nuestro estudio.

El estudio de Wong J et al<sup>69</sup> encontró una relación positiva entre PIM con los criterios STOPP y el aumento de visitas a emergencias. Nuestro estudio no analizó la utilización del sistema de salud a causa de PIM.

Los valores de facturación medios de hospitalización y los facturados por medicamentos son significativamente más elevados en hospitalizaciones con y sin EAM, pero se necesitaría un estudio controlado para precisar exactamente el costo atribuido a los EAM en cada episodio de hospitalización. Esto no necesariamente está relacionado con que, a más medicamentos usados, más EAM, sino que podría deberse también a que se agrega un nuevo medicamento a la cascada de prescripción, para tratar el efecto indeseado de esos medicamentos. Sería importante analizar en futuros estudios el efecto de este fenómeno. En este estudio la PIM fue alta, la PPO menor a lo esperado, los EAM relevantes desde el punto de vista clínico y los costos facturados considerablemente mayores en pacientes con EAM. Hallar EAM y PIM en la hospitalización y la asociación entre estas variables con dos de los instrumentos más utilizados en la bibliografía mundial es un hallazgo importante. Disponer de datos de una sola institución es una clara debilidad. También usar una definición poco inclusiva de EAM; y no contar con seguimiento posterior al alta de los pacientes con y sin PIM para precisar mejor la relación de PIM en la aparición de EAM. Tampoco se estudió la asociación entre PIM-EAM con consumo de recurso sanitario.

## Conclusiones

En este estudio la prescripción potencialmente inapropiada (PIM) con Beers fue 61,4% y con STOPP: 65,3%, los medicamentos más frecuentemente hallados en PIM fueron benzodiazepinas y AINES. La prescripción apropiada omitida (PPO) con START fue 27,6% y los medicamentos más frecuentes fueron los antiartrósicos y laxantes. Los EAM que aparecen durante la hospitalización son del 15% y más del 70% presentan PIM en esta población de pacientes. Los pacientes con EAM son mas frecuentemente mujeres, polimedicados y que tuvieron cirugía en el año anterior. La gravedad de los EAM, son leves y moderados en su mayoría, los tipos de EAM más frecuentes fueron sangrado y mareos, confusión y somnolencia. Hay asociación de EAM en pacientes con PIM medidos con STOPP y Beers. La facturación de hospitalizaciones con EAM son 30% más elevadas que las que no presentan EAM, en esta muestra de pacientes. La debilidad de este estudio ha sido no incluir todos los EAM encontrados sino solamente aquellos que requerían intervención clínica.

### **ESTUDIO 3**

# **FACTORES ASOCIADOS A LOS EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS QUE GENERAN ADMISIONES HOSPITALARIAS EN EL ADULTO MAYOR: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

### Objetivo general

-Conocer los factores asociados a eventos adversos a medicamentos (EAM) que originan hospitalizaciones en el adulto mayor.

### Objetivos específicos

-Analizar los factores asociados a los ingresos por eventos adversos a medicamentos (EAM) entre ellos prescripción inapropiada (PIM) y prescripción apropiada omitida (PPO).

-Analizar los EAM y sus características.

### Materiales y métodos

-Pacientes: adultos mayores a 64 años que ingresan a la hospitalización con y sin EAM.

-Diseño: estudio de casos y controles. Los dos grupos se conformaron por sexo, edad e índice de Charlson<sup>59</sup>

-El número de cada grupo fue calculado con la fórmula de tamaño muestral para casos y controles con un OR de 2, un IC 95%, un tamaño del efecto de 0,8. Los números de casos y controles mínimo fue 73, matcheo 1:1.

-La población de ancianos en el hospital es de 13% de ancianos sobre el total de egresos, y una tasa de re-ingresos no programados a los 30 días en esta población del 1%.

-Periodo de estudio: el estudio se realizó sobre una muestra de pacientes hospitalizados por EAM durante todo el año 2013 con los criterios de inclusión.

-Fuente de información: los datos fueron relevados de la historia clínica electrónica de cada paciente (HCE).

-Recolectores de datos: los datos fueron recolectados por dos farmacéuticos, ambos entrenados en los instrumentos utilizados en este estudio. Los dos farmacéuticos no eran ciegos en la revisión de las historias

clínicas de los dos grupos y el farmacéutico más entrenado, validó la revisión del farmacéutico menos entrenado.

-Instrumentos y definiciones

-Criterios de valoración de prescripción inapropiada: se usaron las versiones actualizadas de los criterios STOPP<sup>26</sup> con la misma tabla y modo de análisis de PIM de los estudios 1,2 y 3.

- Eventos adversos a medicamentos: se tomó la definición internacional de Edwards y Aronson<sup>70</sup> quienes los definen como “cualquier daño o efecto nocivo resultante de un medicamento y riesgos derivados de la futura administración, incluyendo la alteración de dosajes o suspensiones del medicamento”. Se consideraron pacientes con EAM a aquellos cuyo motivo de consulta estuviera documentada en la HCE como tal y cuya causa clara fuera el EAM y no otra. En caso de duda acerca del motivo de consulta, no se incluyó el paciente en el estudio, ni en el grupo control ni en el grupo de los casos. Se utilizó la herramienta *global trigger tool*<sup>61</sup> del *Institute for Healthcare Improvement* con todos sus tópicos para la lectura de la HC de cada paciente. Esta herramienta considera si el evento estuvo presente en la admisión, y en este caso los EAM fueron marcados en los casos al ingreso, y su causalidad fue analizada con el algoritmo de Naranjo<sup>60</sup>. Los EAM encontrados durante la hospitalización y que fueran diferentes al de ingreso y causado por otro medicamento fueron considerados como “nuevo EAM en la hospitalización”. Los datos se extrajeron mediante lectura completa de la HC desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.

-El índice de Charlson<sup>59</sup> se utilizó como medida de la carga de enfermedad, ajustado por edad y de acuerdo con la escala de este instrumento, del mismo modo que en el estudio 2.

-Polifarmacia: presencia de 4 o más medicamentos concomitantes, de igual modo que en los estudios 1 y 2 -

Pluripatología: se consideró a la presencia concomitante sintomática de dos o más enfermedades en las cuales

no es posible diferenciar la supremacía de una sobre otra por la complejidad clínica del paciente. Esta definición fue extraída del documento de la Sociedad Española de Geriátría y Medicina Familiar<sup>50</sup>.

-Paciente con historia previa de hospitalizaciones: se consideraron aquellos pacientes con más de dos hospitalizaciones en los doce meses previos a la hospitalización por EAM.

-Paciente con antecedente quirúrgico: se consideraron aquellos pacientes con una o más cirugías de cualquier tipo en los doce meses previos a la hospitalización por EAM.

-Paciente con historia previa de re consultas a emergencias: se consideraron a aquellos pacientes con más de dos consultas a emergencias en los doce meses previos a la hospitalización por EAM.

-Nivel de instrucción: se consideró analfabeto a educación primaria incompleta, básica a la educación primaria y secundaria completa y superior a terciario y universitario completo.

-Modo de vida en familia: se consideró “vive con su familia” si habita con esposa o si habita con algún hijo y demás familiares o en instituciones o “vive solo”.

-Índice de Katz: se consideró paciente leve o moderadamente dependiente y paciente dependiente totalmente.

-Presencia de médico de cabecera: se consideró presencia a médico clínico o geriatra al que se le consulta en la misma institución más de dos veces en el ambulatorio. Si no existía este dato, se consideró como “sin presencia de médico de cabecera”.

-Escala de daño: se utilizó la escala de daño del *National Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP) del mismo modo que en el estudio 2.

-Presencia de interacción clínicamente grave: se consideró a la presencia de interacción fármaco-fármaco con potencial repercusión clínica según la base de datos internacional *Uptodate*<sup>62</sup> que consigna a las interacciones

graves a evitar como las A, B y C, y las D y E no relevantes y, por lo tanto, no incluidas en este estudio. Las interacciones de tipo A: son establecidas y sustentadas en ensayos clínicos, las “B” probables y sustentadas y las “C” sospechosas y sustentadas, a estas tres categorías se le llamaron “clínicamente relevantes”

-Se consideró medicamentos de alto riesgo (MAR) a la definición de Cohen<sup>35</sup> “medicamentos que producen lesiones graves o la muerte por un error en el curso de su utilización”. Se usó la lista de medicamentos del “*Institute for Safe Medication Practice*”<sup>35</sup>: electrolitos concentrados, insulinas y antidiabéticos orales, anticoagulantes orales y heparinas, oncológicos, alcaloides y estupefacientes, psicofármacos, relajantes musculares, anestésicos, medios de contraste, soluciones cardiopléjicas, soluciones para diálisis, nutrición parenteral, antiarrítmicos y adrenérgicos.

Análisis estadístico: se usó el programa estadístico SPSS 19® IBM. Se utilizaron los análisis de descripción de variables del mismo modo que en el estudio 2. Se utilizó regresión logística binaria para verificar asociación de variables con hospitalización por EAM. Se consideró significación estadística a un valor de  $p < 0.05$ , con un IC95%. Se realizaron regresiones ajustadas para verificar la asociación de variables otras variables presentes.

## Resultados

Se conformaron los dos grupos, uno de casos-pacientes de 65 años o más que ingresaron a la hospitalización por EAM y otro de controles-pacientes de las mismas características de sexo, edad e índice de Charlson, que ingresan a la hospitalización por otras causas. Los pacientes incluidos se atienden con regularidad en la institución del estudio, considerándose regularidad a 2 años de consulta previa registrada en la HCE. Los pacientes fueron reclutados por su ingreso en el área de emergencias y posterior hospitalización. Los grupos iniciales fueron: 106 pacientes para cada grupo, pero luego fueron eliminados 10 pacientes en total, -7 por carecer de datos de medicación basal al venir de otros centros y 3 pacientes restantes se eliminaron por datos insuficientes en su HC. Se incluyeron 202 pacientes, 101 de casos y 101

de controles. La media de edad de los casos fue  $79,9 \pm 10,2$  y de los controles  $79,4 \pm 10,4$  ( $p=1$ ). El 54% de los dos grupos fueron mujeres ( $n=55$ ). En el grupo de los casos la polimedicación estuvo presente en 80 pacientes (80%) y en los controles en el 62% de los mismos. La media de índice de Charlson en los casos fue  $4,6 \pm 1,8$  y en los controles  $4,1 \pm 1,9$  ( $p=0,123$ ). En ambos grupos los pacientes vivían fundamentalmente con su familia: 82 (81,2%) en los casos y 75 (74,25%) en los controles. El resto de pacientes vivían solos o provenían de geriátricos. La distribución por CIE-9 fue la siguiente:

**Tabla 12:** *Diagnósticos de los casos y controles*

Diagnóstico CIE-9	Casos		Controles	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Enfermedades infecciosas y parasitarias	27	26,7	35	34,7
Neoplasias	18	17,8	11	10,9
Enfermedades del sistema osteomioarticular	9	8,9	14	13,9
Enfermedades del sistema circulatorio	16	15,8	11	10,9
Enfermedades del sistema respiratorio	7	6,9	6	5,9
Enfermedades endócrinas, nutritivas, del metabolismo e inmunidad	13	12,9	12	11,9
Enfermedades del sistema genitourinario	4	4,0	8	7,9
Enfermedades de la sangre	3	3,0	0	0,0
Enfermedades del sistema nervioso central y de órganos de los sentidos	2	2,0	0	0,0
Enfermedades del aparato digestivo	2	2,0	4	4,0

CIE-9: *Clasificación Internacional de Enfermedades*

**TABLA 13-** Variables asociadas a la hospitalización por EAM

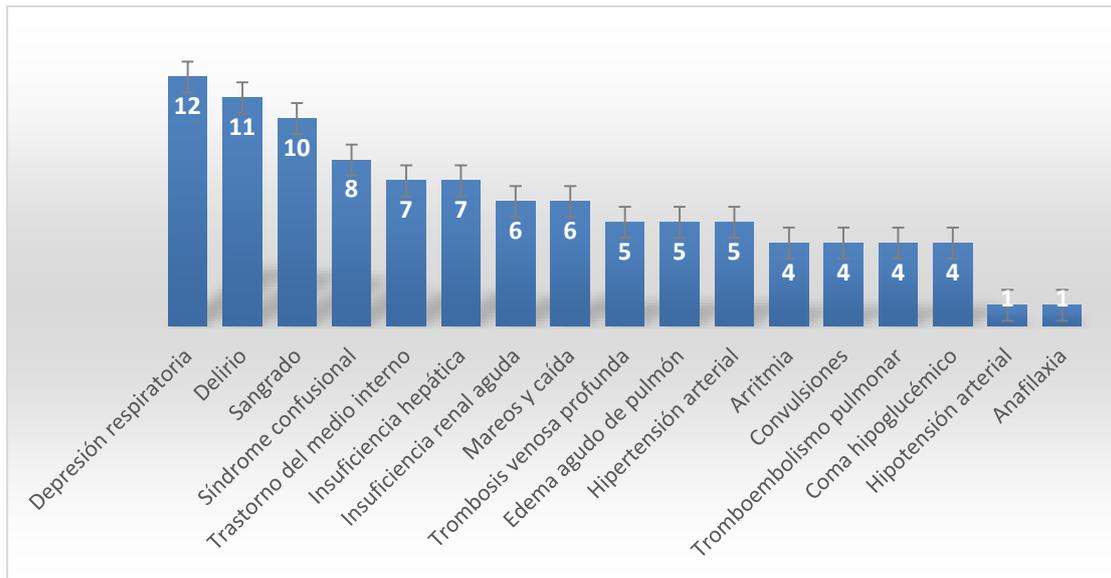
Variable	OR <sub>AJ</sub>	IC 95%
PIM según STOPP	5,8	(4,9 – 8,2)
Interacción fármaco-fármaco	2,9	(1,6 – 5,2)
Historial de hospitalizaciones previas	1,8	(1,2 – 5,3)
Nuevo EAM en la hospitalización	4,9	(2,4 – 9,9)
Cirugía previa en 12 meses anteriores	1,5	(1,1 – 5,5)
Presencia de tratamientos con medicamentos de alto riesgo	2,1	(1,4 – 5,2)
Historial de consultas a emergencias	3,1	(2,1 – 5,1)
Ausencia de médico clínico/geriatra de cabecera	2,4	(1,3 – 4,3)
Vive sin su familia/solo	1,1	(0,9 – 3.2) NS
Nivel de instrucción	0,9	(0,2 – 2.2) NS
Índice de Katz o ABVD	0,9	(0,4 – 2.1) NS

*EAM: evento adverso a medicación, PIM: prescripción inapropiada de medicamentos, STOPP: Screening Tool Of Older Person 's Prescriptions, OR<sub>AJ</sub>: odd ratio ajustado. El ajuste se realizó por la variable polimedición, NS: no significativo.*

En la tabla se observa que las variables PIM, interacción fármaco-fármaco, historial de hospitalizaciones previas, cirugía previa, presencia de medicamentos de alto riesgo, ausencia de médico de cabecera e historial de consultas a emergencias son variables asociadas a la hospitalización por EAM, y está también asociada a nuevos EAM en la hospitalización actual. Las variables no asociadas a hospitalización por EAM fueron: índice de Katz, convivencia con la familia y nivel de instrucción.

Los EAM que causaron la hospitalización en los casos fueron los siguientes:

**FIGURA 2-** *Tipos de EAM en los casos*

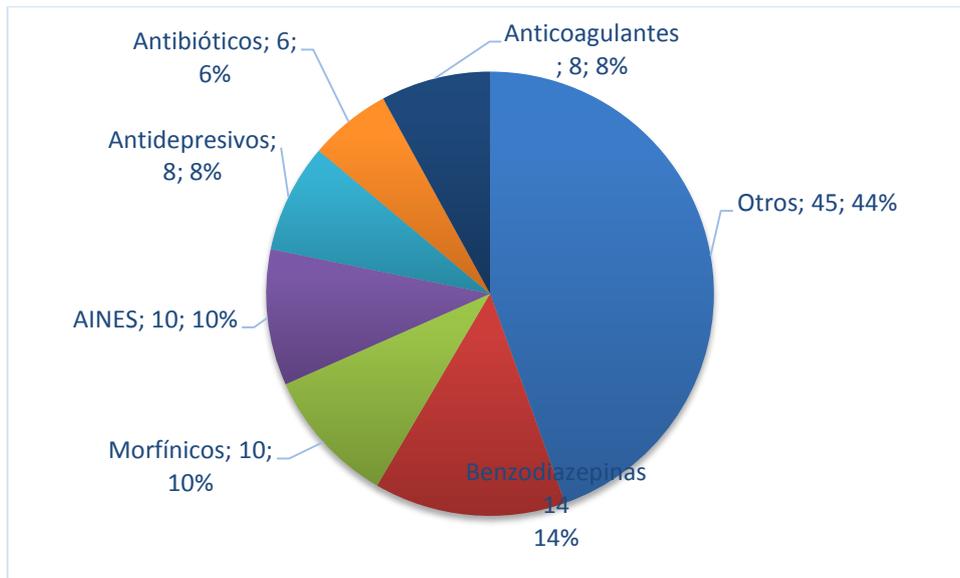


*EAM: evento adverso a medicamento*

La depresión respiratoria, el delirio y el sangrado fueron los más frecuentes en los ingresos por EAM.

Los medicamentos mayormente involucrados en los EAM se muestran en la figura siguiente.

**FIGURA 3-** Grupos de medicamentos mayormente involucrados en los EAM y que motivaron ingresos hospitalarios



*EAM: evento adverso a medicamento. AINES: antiinflamatorios no esteroideos.*

Como se observa en la Fig. 13, la mayoría de los medicamentos involucrados son de alto riesgo, cuya utilización inapropiada puede producir eventos de gravedad. Esos medicamentos son: benzodiazepinas, antidepresivos, anticoagulantes y morfínicos. El 32% de los EAM al ingreso fueron causados por medicamentos de alto riesgo.

Los nuevos EAM en la hospitalización fueron 13 en los controles y 87 en el grupo de los casos ( $p=0,005$ ). Estos datos son relevantes desde el punto de vista de la morbi-mortalidad. Así, la mortalidad intra-hospitalaria fue 4% en los pacientes y 2% en los controles ( $p=0,05$ ); si bien la mortalidad es mayor en los casos que en los controles, no significa que la muerte ocurrió por causa de medicamentos. Propiamente es mortalidad intrahospitalaria general en cada grupo.

La severidad de daño según la escala del NCCMERP fue 93,1% (94) daño que originó la hospitalización o daño F; -5,9% (6) daño permanente (no grave o que no compromete la vida o daño G) y 1% (1) daño con riesgo de muerte –llamado también daño H o I-, (daño H es daño con riesgo de muerte

que requiere soporte vital, y daño I es muerte asociada a medicación: por ej. Anafilaxia seguida de muerte en paciente con alergia a betalactámicos que recibe un betalactámico.

Los factores asociados al ingreso hospitalario fueron: prescripción inapropiada (PIM) según STOPP, presencia de interacciones fármaco-fármaco clínicamente relevantes, historial de hospitalizaciones previas, presencia de terapias medicamentosas con medicamentos de alto riesgo, historial de consultas a emergencias y ausencia de médico de cabecera. El resto de los factores no estuvieron asociados con niveles de significación (pluripatología, índice de Katz, nivel de estudios, convivencia con familia). El estudio de Van der Selt<sup>71</sup> halló que la PIM, según los criterios de STOPP, es predictora positiva de problemas relacionados a la medicación y a las re-admisiones hospitalarias. Nuestro estudio halló que hay asociación de PIM con evento adverso a medicación (EAM)-OR AJ 5,8 para PIM con STOPP. La polimedicación como variable asociada a EAM fue hallada por diversos estudios<sup>72-73</sup>

### Discusión:

El estudio de Pendlebury<sup>32</sup> halló que la admisión de pacientes ancianos se acompaña de delirio en el 20% de los casos. En nuestro estudio el delirio ocupó un lugar relevante en los ingresos, pero el índice bastante menor, 50% menos, 11 de 101 casos (10%).

La revisión de Alhawassi<sup>74</sup>, muestra que la prevalencia de EAM que originan admisión es del orden del 10%, aunque varían los diversos estudios por la definición de EAM y por los instrumentos utilizados para analizar la causalidad. Los factores asociados a EAM en esta revisión fueron: sexo femenino, pluripatología y número de medicamentos al ingreso, encontrados también en nuestro estudio. El 32% de los ingresos hospitalarios por EAM estuvieron causados por medicamentos de alto riesgo. El estudio de Sakuma<sup>75</sup> encontró en ancianos que los EAM son causados por corticoesteroides, anticonvulsivantes, laxantes, antipsicóticos y antibióticos. En nuestro estudio los antibióticos fueron responsables del 6% de los

ingresos en el grupo de los casos y la mayoría de los EAM fueron causados por psicofármacos. El estudio de Sotoca Momblona<sup>76</sup> encontró que los ingresos hospitalarios debidos a EAM son causados mayormente por problemas circulatorios y respiratorios. En nuestro estudio, si bien es en ancianos, encontramos que los problemas circulatorios representan el 20,8% y los respiratorios el 14,8% de los ingresos por EAM. El mismo autor menciona cifras de 38,5% y 11,5%, valores similares a nuestro estudio pero no comparables por la diversidad de las poblaciones. Asimismo, el autor mencionado destaca que los EAM que generan admisión hospitalaria presentan un patrón similar de problemas, independientemente de la edad de la población. El estudio mostró variables asociadas a las hospitalizaciones por EAM que no se analizaron previamente como medicamentos de alto riesgo, historial de re admisiones a emergencias y a hospitalización, interacciones medicamentosas, y que los pacientes que ingresan por EAM están más expuestos a nuevos EAM durante su hospitalización, La limitación de nuestro estudio es no haber identificado elementos relacionados a niveles de automedicación y adherencia a tratamientos y no haber estudiado la preventabilidad de los EAM. Otra gran debilidad fue no contar con recolectores de datos que ignoraran la información sobre re admisiones por EAM o por otras causas.

### Conclusiones

Los pacientes que ingresaron a la hospitalización por eventos adversos a medicamentos fueron con diagnósticos de enfermedades infecciosas, neoplásicas, circulatorias principalmente. El 80% de los pacientes que ingresaron por esta causa fueron polimedicados, mientras que en los controles esto fue del 62% ( $p=0,05$ ). Los factores asociados a la hospitalización por EAM hallados fueron: prescripción inapropiada de medicamentos (PIM), presencia de interacción medicamentosa clínicamente relevante, historial de re-consultas a emergencias y a hospitalización, ausencia de médico de cabecera. Los EAM más frecuentemente hallados fueron: depresión respiratoria, delirio, y sangrado. En nuestro estudio, el 32% de las re-admisiones a la hospitalización están causados por medicamentos de alto riesgo, lo que sugiere la

implementación de estrategias reales para la prescripción apropiada de estos medicamentos en el ámbito ambulatorio y en emergencias.

## **ESTUDIO 4**

# **REDUCCIÓN DE PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA, DE PRESCRIPCIÓN OMITIDA, DE EVENTOS ADVERSOS E IMPLICANCIAS EN LAS RE- ADMISIONES EN PACIENTES ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS**

### Objetivo general

-Evaluar la prescripción inapropiada (PIM), la prescripción omitida (PPO) al ingreso y egreso, los eventos adversos a medicamentos (EAM) y las re-admisiones a la hospitalización y a emergencias antes y después de la intervención del farmacéutico al médico mediante recomendaciones diarias.

### Objetivos específicos

-Evaluar la prescripción inapropiada de medicamentos (PIM) y la prescripción apropiada omitida (PPO) al ingreso y egreso, los eventos adversos a medicamentos (EAM) y las re-admisiones a la hospitalización y a emergencias antes y después de la intervención

-Evaluar la presencia del error de conciliación, de interacciones medicamentosas, de delirio y de carga anticolinérgica antes y después de la intervención.

-Evaluar los factores asociados a PIM, EAM y a las re-admisiones tanto a la hospitalización como a emergencias.

### Elementos contextuales antes de la intervención

-El hospital del estudio cuenta con farmacéuticos clínicos cuya formación clínica es intensa (los farmacéuticos durante la semana tienen diferentes instancias de formación: ateneo diario, participación de la ronda médica, del pase de guardia médico y formación en cursos del programa de doctorado de la universidad donde se inserta el hospital, jornada académica anual del hospital entre otros. El desempeño de los farmacéuticos se mide anualmente mediante una evaluación que incluye su participación clínica en los diferentes equipos.

-Los residentes también tienen un plan de formación en actividades de mejora continua y el rol de este profesional es notorio y prestigioso dentro del hospital. Desde el año 2011 este profesional está inserto como Staff del dpto. de Calidad y Seguridad del paciente del hospital y es nexo de este dpto con el servicio de Farmacia.

### Descripción de la intervención

Protocolo: Se editó un protocolo de educación en los criterios STOPP-START para todos los profesionales involucrados, que se instrumentó durante los meses de enero a abril 2015. El protocolo de la intervención incluyó las siguientes acciones:

Educación: Se impartió una clase sobre los criterios de prescripción inapropiada y de la prescripción omitida a los grupos de médicos y farmacéuticos (formato power point).

-Test de evaluación: para farmacéuticos (los médicos no fueron evaluados con examen) con las recomendaciones de la tabla, a través de un cuestionario multiple choice de 10 preguntas.

-Documentación de asistencia a la clase y clase con test: 106 médicos y 12 farmacéuticos en las siguientes áreas: unidad de terapia intensiva adultos, unidad de cardiología, unidad de cirugía, unidad de terapia intermedia, unidad de clínica médica, área de emergencias y unidad de psiquiatría.

-Entrega de las tablas STOPP-START originales con recomendaciones a los farmacéuticos: fueron las tablas originales STOPP-START más las columnas agregadas por la autora de esta tesis, para su consulta, las mismas se cargaron en las computadoras portátiles que utiliza cada farmacéutico para su tarea diaria. Las tablas originales de STOPP-START tienen cuatro columnas: situación, enfermedad, fármaco (droga) y recomendación (la recomendaciones es: recomendada, y no recomendada, no es específica, a estas cuatro se agregaron tres columnas más que consistieron en la recomendación específica: una de ajuste de dosis, una columna con cambio de medicamento por otro también llamado “alternativo terapéutico”

y una tercera columna con interacciones relevantes a tener en cuenta (Ver Anexo IV). Con estas tablas se revisan los pacientes ancianos uno a uno y se hacen las recomendaciones específicas según fuera paciente con prescripción inapropiada y/o con prescripción omitida apropiada.

-Prueba piloto en el área de cuidados intensivos: allí se ajustó el modo de contactar al médico para hacerle la recomendación: mail, teléfono, y como y donde registrarla.

-Comienzo de la intervención a todo el hospital: Las recomendaciones ante un paciente con prescripción inapropiada (PIM) o prescripción apropiada omitida (PPO), se hicieron al médico prescriptor por dos vías: telefónica y escrita por mail y cada intervención fue documentada en un documento de uso de los farmacéuticos, Para comunicarse entre ellos de un turno a otro: mañana-tarde-noche-fin de semana.

-Seguimiento diario: de los datos por parte de la autora de esta Tesis en una planilla de carga diaria de la información que incluyó los datos de los pacientes, las variables mencionadas, la recomendación/es y el seguimiento de la efectividad del cambio de la prescripción.

## Métodos

-Diseño: estudio cuasi-experimental, de tipo antes-después no controlado. Este estudio se escribió según la guía internacional Squire para trabajos de mejora de procesos<sup>77</sup>.

-Pacientes: pacientes adultos hospitalizados y mayores de 64 años. se utilizó toda la población de pacientes hospitalizados en dos periodos (junio-diciembre 2014 y junio-diciembre 2015), de cualquier patología, diagnóstico, sexo, sala de internación y duración de la internación. Se excluyeron pacientes sin prescripción de medicamentos y pacientes en cuidados de fin de vida (estos últimos son identificados por una etiqueta poblacional alerta en la HC que los identifica como tal), el número de estos pacientes fue 32.

-Profesionales: se capacitó a todos los profesionales médicos que prescriben a ancianos y a todos los farmacéuticos que validan prescripciones (farmacéuticos clínicos), el detalle de la capacitación se encuentra en las páginas anteriores. Los mismos profesionales fueron seguidos a lo largo del estudio para verificar las recomendaciones y los cambios de las mismas, los farmacéuticos dejaron registro en una plantilla de Excel, el nombre del médico, la PIM, la PPO, la recomendación, y la fecha de la recomendación. La autora de esta tesis hizo el seguimiento de este registro diariamente.

-Fuente de datos: historia clínica electrónica (HCE), bases de datos de farmacovigilancia y de seguridad del paciente.

### Análisis

-Los criterios de valoración de prescripción inapropiada y de omisión de prescripción apropiada fueron los STOPP-START utilizados de igual modo que en el estudio 1, 2 y 3 La diferencia consistió en la medición de prescripción inapropiada (PIM) y prescripción apropiada omitida (PPO) al ingreso y egreso de cada paciente en los dos periodos del estudio. Se midió la proporción de PIM y PPO al ingreso y egreso para verificar mejor la intervención directa sobre cada PIM en cada paciente, los pacientes ingresan a la hospitalización con una PIM y el farmacéutico le hacía recomendaciones y el médico cambiaba la prescripción.

-Los EAM fueron definidos según Edwards y Aronson<sup>78</sup> al igual que en el estudio 3 y se rastrearon de igual modo que en el estudio 2, es decir, a través de la lectura completa de la HCE con la herramienta *Trigger tool*<sup>1</sup>

-Se consideraron EAM a efectos relacionados con el mecanismo de acción de los fármacos empleados y de aquellos efectos derivados de un error de medicación. Se consideraron todas las categorías de EAM

según causalidad con el algoritmo de Naranjo<sup>60</sup>, v.g., reacciones definidas por el fármaco, reacciones probablemente asociadas al fármaco y reacciones posiblemente asociadas al fármaco y dudosas.

-La base de datos de medicamentos utilizada para consulta fue *Uptodate*<sup>62</sup>, versión agosto 2015.

-Los ajustes de posologías en caso de deterioro de función renal se calcularon mediante la ecuación de Crockoft<sup>46</sup>, y, en el caso de deterioro de función hepática, se calculó el ajuste según el índice de Child Pugh<sup>47</sup>. En el caso de pacientes ancianos con HIV, desnutridos y con amputación de miembros se corrigieron las dosis con el *Clearance* de creatinina medido de 24hs.

-Se utilizó el cuestionario de preventibilidad de Schumock y Northon<sup>79</sup> para identificar EAM prevenibles y no prevenibles.

-Se consideró conciliación de la medicación al ingreso y egreso tomando como error a toda discrepancia no justificada entre la lista original de medicamentos de un paciente antes del ingreso a la hospitalización y la lista actualizada con la nueva medicación que se le agrega en la hospitalización. Se definió así conciliación de la medicación según el *Institute for Healthcare Improvement*<sup>15</sup> que consiste en comparar la medicación habitual con la medicación prescrita luego de la transición asistencial (ingreso, transferencia, egreso), con el objeto de resolver las discrepancias detectadas.

-Se utilizó la escala de carga anticolinérgica (SCA)<sup>80</sup> en su versión original, al ingreso y egreso de los pacientes, esta suma un punto o más por cada fármaco con acción anticolinérgica. Esta escala mide los efectos anticolinérgicos de los medicamentos en el anciano, esta actividad genera efectos indeseables como mareos, confusión, estreñimiento, sequedad de boca, sequedad de ojos, y caídas.

-Se denominó presencia de interacción clínicamente relevante a aquella interacción con categoría A, B, C según *Uptodate*<sup>62</sup> con sus categorías de gravedad, y del mismo modo que en el estudio 4.

-Se denominó delirio y se cuantificó este fenómeno de igual modo que en el estudio 3, con la documentación de este síntoma en la HCE y la confirmación del médico tratante.

-El periodo post-alta, a 45 días fue evaluado mediante la lectura de la HCE de cada paciente al periodo cumplimentado, contando como día 1 el día siguiente al alta. Solo se consideró este periodo post-alta, periodos mayores de pacientes re-admitidos no fueron incluidos en este estudio. Se consideró este periodo porque incluye periodos de aparición de efectos indeseables y de interacciones medicamentosas con resultados relevantes en la salud.

-Se contactó al paciente/familiar telefónicamente para preguntar si había acudido a su médico en consulta programada, o si acudió por alguna molestia y de qué tipo, y en el caso de no hallar los datos o no poder contactar al paciente, se eliminó del estudio completo. Esta encuesta fue realizada previa prueba piloto por dos profesionales médicos revisores, se los capacitó para hacer la pregunta, y se construyó una grilla para hacer las preguntas y recoger las respuestas. Las preguntas fueron: 1) Concurrió al hospital por visitas no programadas luego de su alta médica el día: -----, SI-NO. Si la respuesta era SI: 2) Cual fue el motivo de su consulta? Si la respuesta era molestias de algún tipo se le preguntaba 3) ¿Molestias gastrointestinales, dolor (en que parte), mareos, olvidos, taquicardia, malestar general, temblor, dolor de pecho, insomnio, debilidad muscular, no lo recuerda? La información para seleccionar los pacientes y encuestarlos se extrajo de las epicrisis de la última hospitalización, la conciliación de la medicación, y la próxima visita programada a la consulta en el ambulatorio. Esa información se extrajo de la HCE y luego se contactó al paciente y se le preguntó lo descrito en la encuesta, que luego estuvo respaldado en el re ingreso de la HCE. Los pacientes que no recordaban la información o si ésta no estaba disponible, fueron en total 27 y fueron todos excluidos del estudio.

Las variables recolectadas fueron: sexo, edad, enfermedades actuales (motivo de ingreso y comorbilidades), índice de Charlson<sup>63</sup> del mismo modo que en el estudio 2 y 3. Datos del examen físico (peso, talla, visión,

audición, incontinencia urinaria, estado nutricional, estado mental), valores de laboratorio (hemograma, orina, perfil renal, perfil lipídico, perfil hepático, perfil tiroideo, perfil metabólico), nivel educativo (analfabeto, instrucción completa), situación laboral (activo-jubilado), índice de actividades de la vida diaria (ABVD), del mismo modo que en el estudio 4.

La variable antigüedad del médico que prescribió medicamentos en la última hospitalización se tomó de la base de datos de legajos de RRHH. Se contabilizaron los años a partir del título de especialista (más de 10 años de especialista, menos de 10 años de especialista).

Se usó el programa estadístico SPSS 19® IBM. El tamaño del efecto calculado fue 0,71. No hubo muestreo, se realizó sobre toda la población anciana. Se hicieron regresiones ajustadas para verificar asociaciones. Los médicos revisores fueron entrenados en la utilización de los criterios STOPP<sup>26</sup> y START<sup>26</sup>, recibieron una clase y luego de un entrenamiento se aplicó el test Kappa para cada observador en relación al farmacéutico entrenado. Los test mostraron los siguientes valores:

Observador 1 (médico 1)/farmacéutico: 0,7 (IC95% 0,6- 0,8)

Observador 2 (médico 2)/farmacéutico: 0,8 (IC95% 0,7- 0,9)

Médico 1-(médico 2): 0,7 (IC95% 0,5-0,8)

#### Enfoque:

Se realizó la intervención desde un enfoque educativo, dando especial realce a los índices de prescripción potencialmente inapropiados y omitidas (PIM y PPO) medidos en los dos primeros estudios de esta Tesis. Se fundamentó todo el trabajo en la Seguridad del paciente adulto mayor, aplicando los principios de la mejora continua de la calidad.

La única fuente de información de pacientes fue la historia clínica (HC) y los datos aportados por la encuesta al realizar los 45 días de seguimiento.

#### Medidas:

Se construyeron variables de proceso y variables de resultado para medir el problema. Variables de proceso: proporción de pacientes con prescripción inapropiada (PIM) y proporción de pacientes con prescripción apropiada omitida (PPO), proporción de pacientes con error de conciliación en ingreso o egreso y de interacciones medicamentosas de relevancia clínica, media de carga anticolinérgica (puntaje de cada paciente al ingreso y egreso, media aritmética).

Variables de resultado: proporción de pacientes con eventos adversos a medicación EAM en la hospitalización y en el periodo post alta, re admisiones (proporción de pacientes re admitidos en el periodo de 45 días) delirio (proporción de pacientes con delirio, sin escala de medición, solo documentada en la historia clínica electrónica).

Consideraciones éticas: se contó con la aprobación de los protocolos de ética en investigación del hospital Austral y de la facultad de Ciencias Biomédicas.

#### Resultados

Participaron en el estudio 1262 pacientes, 640 antes de la intervención y 622 después de la intervención. El número de mujeres fue 369 (57.65%) antes y 363 (58.36%) después de la intervención. Las variables clínicas de los dos grupos de pacientes antes y después se adjuntan en la siguiente tabla.

**TABLA 15-** Características clínicas de la población antes y después de la intervención

Variable	Antes	Después	Valor de <i>p</i>
Media de edad	80,9 ±9,8	79,3±9,7	p=0,2
Proporción de mujeres	369 (57,6%)	363 (58,3%)	p=0,5
Media de índice de Charlson	4,3	4,2	p=0,6
Media de medicamentos por día al ingreso	6,6±2	6,2±2,1	p=0,07
Media de longitud de estancia	7,7±7,4	6,9±6	p=0,6
Proporción de pacientes con Nivel de instrucción complete	241 (37,6)	232 (37,3)	p=0,08
Proporción de pacientes con trabajo active	98 (15,3)	92 (14,8)	p=0,5

*p*: probabilidad. Significancia estadística  $p < 0,05$ .

Las enfermedades más frecuentes fueron infecciosas, parasitarias, circulatorias y neoplásicas. Las enfermedades según CIE-9 antes y después se detallan en la tabla 16.

**TABLA 16- Enfermedades de las poblaciones antes y después según***CIE-9*

Diagnóstico	Pre n (%)	Post n (%)
Enfermedades infecciosas y parasitarias	169 (26,4)	148 (23,8)
Enfermedades del sistema circulatorio	126 (19,7)	133 (21,4)
Neoplasias	124 (19,4)	119 (19,2)
Enfermedades del sistema osteo-mioarticular y tejido conjuntivo	61 (9,5)	30 (4,9)
Enfermedades del aparato respiratorio	57 (8,9)	33 (5,3)
Enfermedades endocrinas, nutritivas, del metabolismo e inmunidad	49 (7,7)	85 (13,7)
Enfermedades del aparato genito-urinario	44 (6,8)	42 (6,8)
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	5 (0,8)	27 (4,3)
Enfermedades del aparato digestive	5 (0,8)	4 (0,6)

*CIE: clasificación internacional de enfermedades*

La prescripción inapropiada (PIM), fue evaluada por cada paciente al ingreso y a su egreso. Al ingreso y egreso fue 48,9% y 46,1 respectivamente, antes de implementar la intervención, y 54,2% al ingreso y 16,7% al egreso después de la implementación ( $p=0.001$ ), esta última es la diferencia de la diferencia de ingreso-egreso en cada etapa. La polifarmacia estuvo presente antes en el 78,4% (502) y después en el 76,8% (478). La PPO al ingreso y egreso antes y después de la intervención fue: 10% y 7,6% versus 12,2% y 7,9% respectivamente ( $p=0.07$ ).

**TABLA 17-** PIM y PPO al ingreso y egreso antes y después

Etapa estudio	Variable	Porcentaje	IC95%	Valor de $p$	
<b>Antes</b>	PIM ingreso STOPP	48,9	(43,0-51,24)	0,001	
	PIM egreso STOPP	46,1	(41,3-49,06)		
<b>Después</b>	PIM ingreso STOPP	47,4	(42,1-51,17)		
	PIM egreso STOPP	16,7	(12,6-19,23)		
<b>Antes</b>	PPO ingreso START	10,0	(7,2-14,12)		0,07
	PPO egreso START	7,6	(4,3-9,17)		
<b>Después</b>	PPO ingreso START	12,2	(9,3-13,41)		
	PPO egreso START	7,9	(5,2-10,21)		

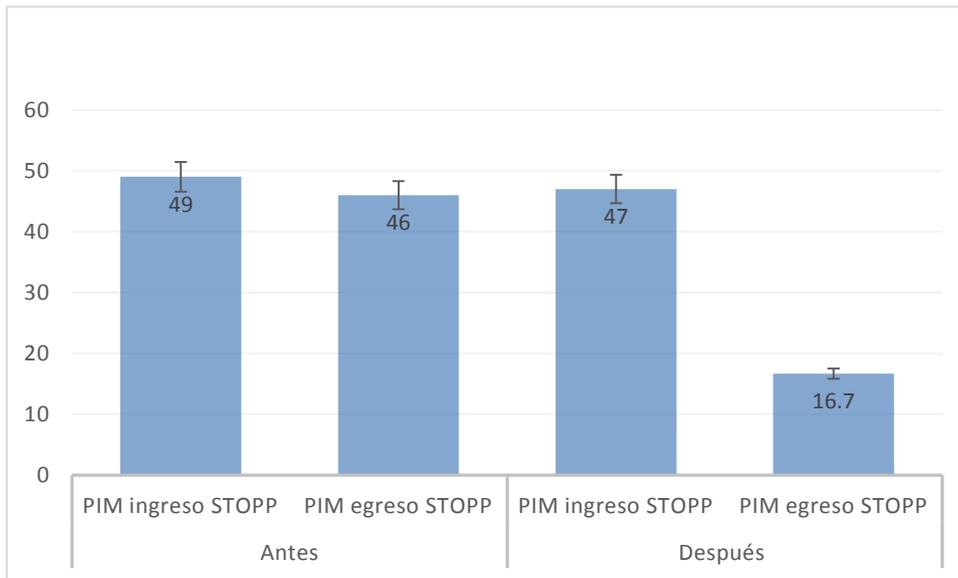
IC: intervalo de confianza, PIM: prescripción inapropiada de medicamentos, STOPP: Screening Tool Of Older Person's Prescriptions, START: Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment,  $p$ : probabilidad, significancia estadística  $p<0,05$ . Tamaño del efecto: 0,71, efecto moderado.

$$p=0,001$$

Se hallaron niveles de significación en PIM, no así en PPO.

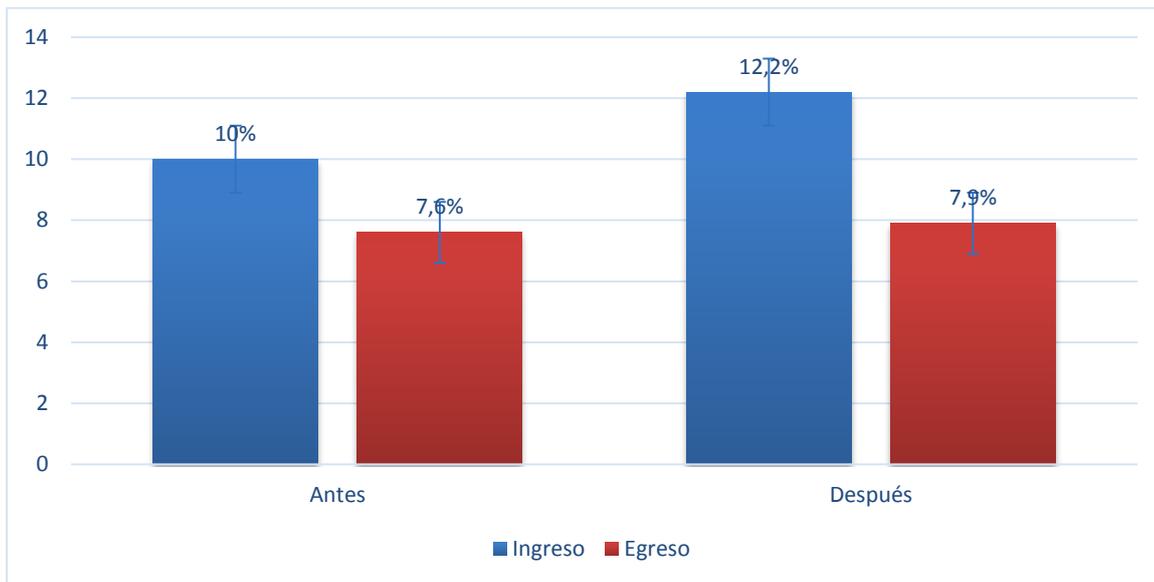
En las siguientes figuras se observan más claramente la PIM y PPO, según STOPP y START.

**FIGURA 4-** PIM según STOPP antes y después



*PIM: prescripción potencialmente inapropiada, STOPP: Screening Tool Of Older Person's Prescriptions*

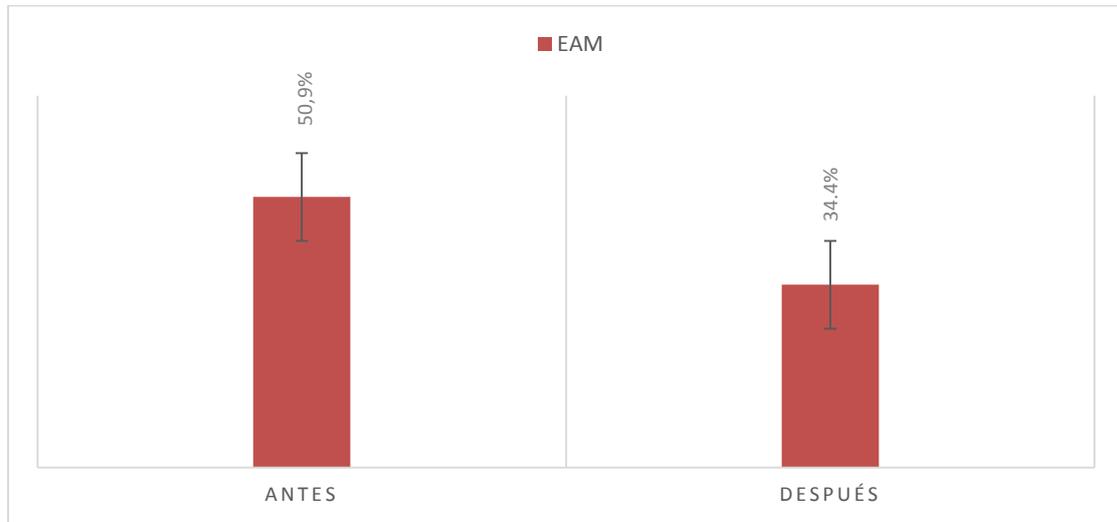
**FIGURA 5-** PPO según START antes y después



PPO: *prescripción potencialmente omitida*, START: *Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment*

Antes de la intervención ocurrieron 326 (50,9%) EAM, 509,3 EAM/1000 altas y 214 (34,4%) EAM después de la intervención, 344 EAM/1000 altas. Es decir, una media de EAM/paciente de 0,5 antes y una media de 0,3 después ( $p=0,05$ ) (Fig. 16)

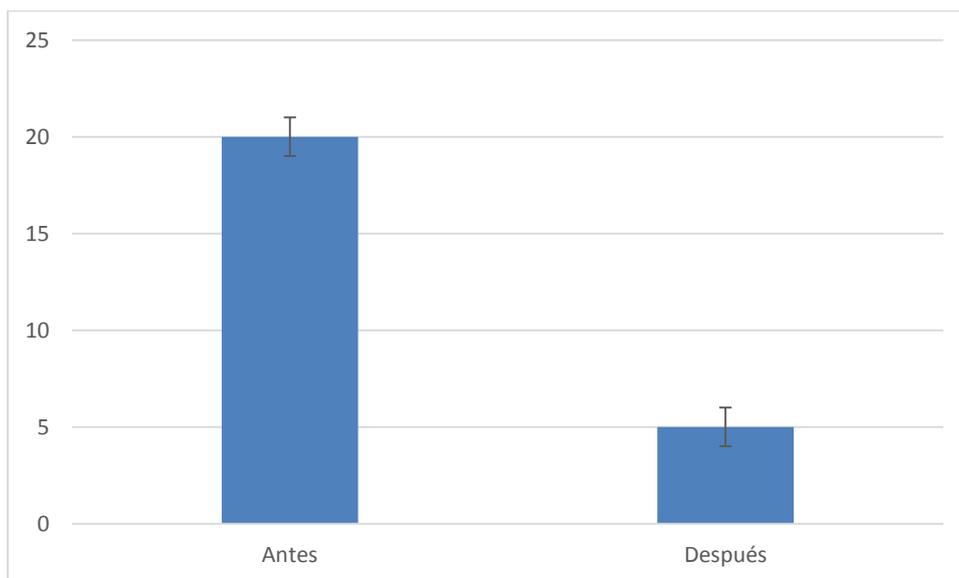
**FIGURA 6- EAM en hospitalización  
y período post alta antes y después**



*EAM: evento adverso a medicamento*

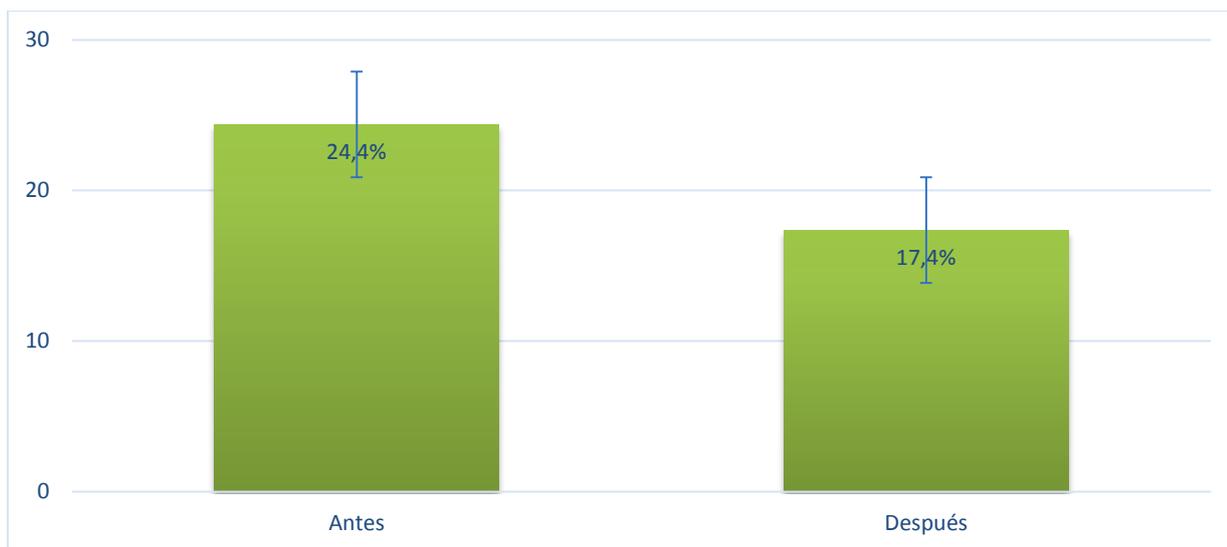
La preventabilidad de los EAM antes fue del 56,4%(184) vs 31,8% (68) antes y después respectivamente ( $p=0,03$ ). El error de conciliación antes y después fue: 20,1% (IC95% 16,1-22,5) y 5,3% (IC95% 3,2-6,5) respectivamente,  $p=0,0001$  (Fig. 4).

**FIGURA 7- Error de conciliación antes y después de la intervención**



Las interacciones medicamentosas con relevancia clínica estuvieron presentes en 156 pacientes (24,4% IC95% 20,1-25,7) antes y en 108 (17,4% IC95% 15,9 – 21,4) pacientes después,  $p=0,05$  (Fig. 18)

**FIGURA 8-** *Interacciones medicamentosas antes y después*

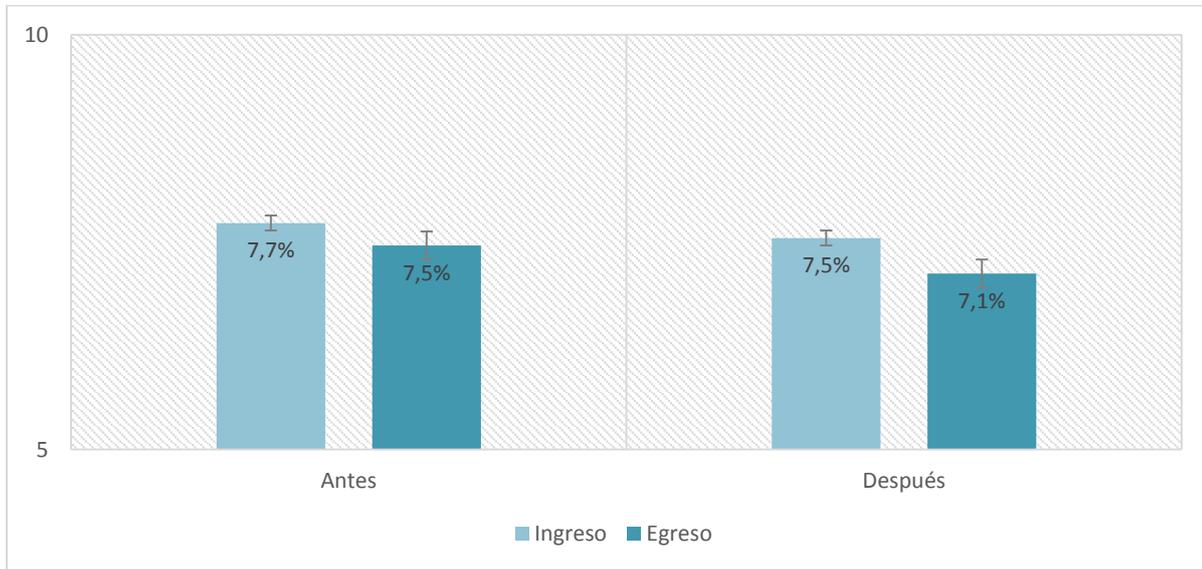


El delirio estuvo presente en 107 (16,7% IC95% 11,4-19,5) pacientes en la hospitalización antes y en 33 (5,3% IC95% 2,1-6,3) pacientes después,  $p=0,001$

La media de carga anticolinérgica al ingreso y egreso de los pacientes antes fue 7,7 y 7,5 y después 7,5 y 7,1  $p=0,6$ .

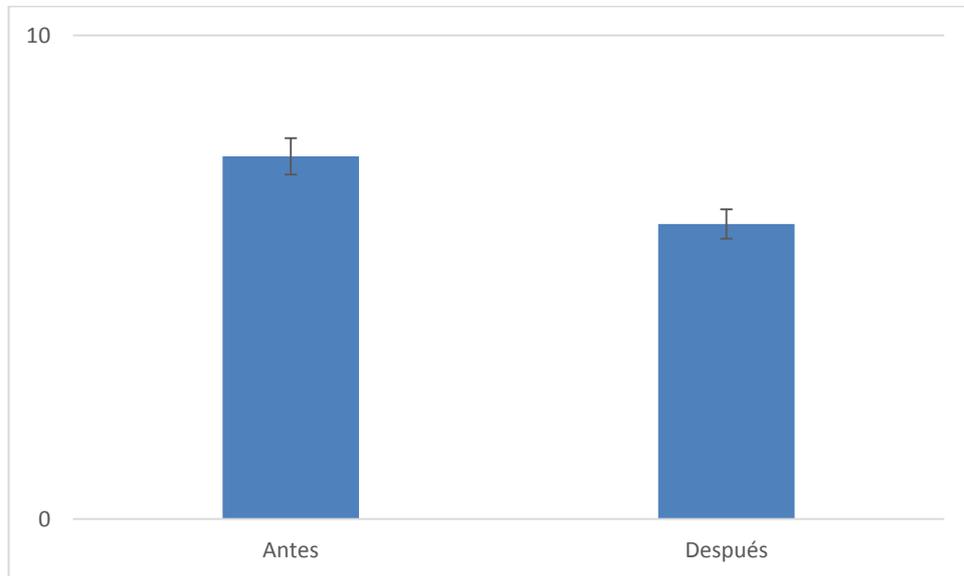
**FIGURA 9-** *Media de carga anticolinérgica al ingreso y egreso*

*antes y después de la implementación*



Antes de la intervención se hallaron 48 (7,5% IC95% 3,5 – 9,1) re-admisiones y luego 38 (6,1% IC95% 3,5 – 7,6) p=0,08 ingresos en el plazo de 45 días al alta por EAM.

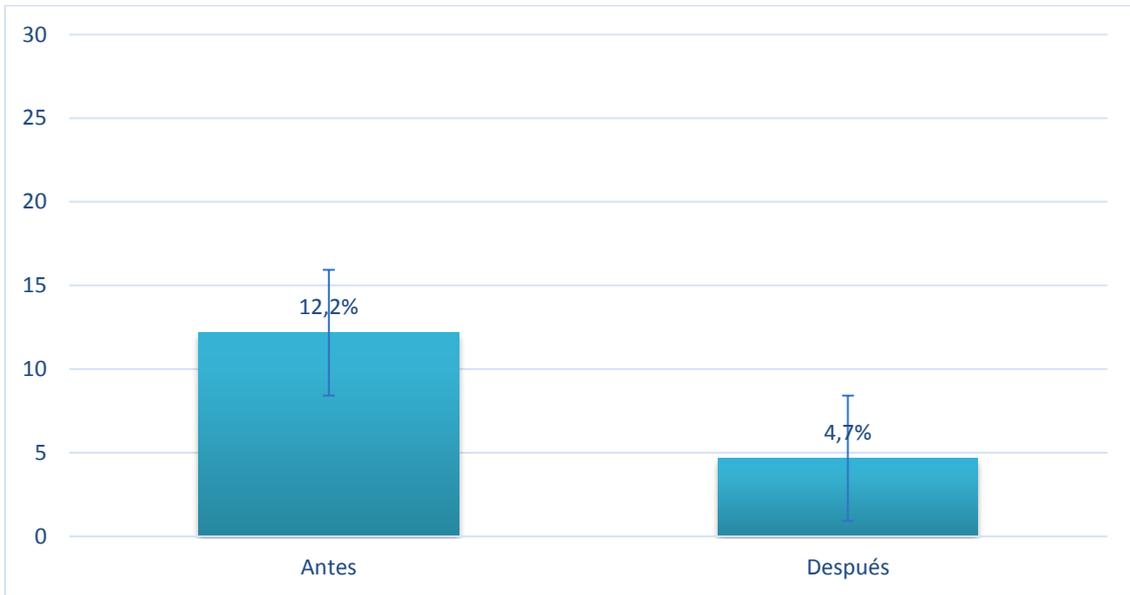
**Figura 10:** *Re admisiones a hospitalización antes y después*



Hubo 78 (12,2% IC95% 9,16 – 16,3) pacientes que fueron re admitidos a emergencias antes y 29 (4,7% IC95% 2,31 – 6,79) después de la intervención, p=0,02.

**FIGURA 11-** *Re admisiones a emergencias*

*antes y después de la intervención*



Las variables asociadas a PIM se detallan en la siguiente tabla.

**TABLA 18-** *Variables asociadas a PIM*

<b>Variable</b>	<b>OR<sub>AJ</sub></b>	<b>IC 95%</b>
<b>Nivel de instrucción superior</b>	0,4	0,2– 1,3 (NS)
<b>Situación laboral pasiva-activa</b>	1,2	0,9 – 2,1 (NS)
<b>Sexo femenino</b>	<b>2,4</b>	<b>1,3-3,8</b>
<b>Cirugía previa</b>	<b>1,5</b>	<b>1,2 – 3,4</b>
<b>Edad superior a 80 años</b>	<b>2,1</b>	<b>1,9 – 3,4</b>
<b>Edad entre 65 y 80 años</b>	1,3	0,9 – 3,12 (NS)
<b>Antigüedad del médico prescriptor</b>	<b>2,3</b>	<b>1,8 -4,3</b>
<b>Pluripatología</b>	<b>3,4</b>	<b>1,2 – 4,4</b>

*PIM: prescripción inapropiada de medicamentos. OR<sub>AJ</sub>: Odd ratio ajustado. La variable de ajuste fue polimedicación. IC: intervalo de confianza 95%, NS: no significativo, p: probabilidad, significancia estadística p<0,05*

**TABLA 19- Variables asociadas a EAM**

Variable	OR <sub>AJ</sub>	IC 95%
Nivel de instrucción superior	0,5	0,2 – 2,2 (NS)
Sexo femenino	<b>2,5</b>	<b>1,3-4,9</b>
Situación laboral pasiva	1,1	0,8 – 2,5 (NS)
Cirugía previa	1,1	0,4- 4,5 (NS)
Edad superior a 80 años	<b>2,4</b>	<b>1,3 – 3,1</b>
Edad entre 65 y 80 años	1	0,7 – 2,9 (NS)
Pluripatología	<b>2,1</b>	<b>1,8-3,1</b>
PIM con STOPP	<b>1,6</b>	<b>1,1-4,3</b>
Antigüedad del médico prescriptor	<b>1,4</b>	<b>1,1-4,1</b>
Índice de Katz	0,6	0,12-2,2 (NS)
Fármacos anticolinérgicos	<b>1,7</b>	<b>1,2-4,2</b>
Presencia de interacción clínicamente grave	<b>1,9</b>	<b>1,2-3,2</b>

EAM: evento adverso a medicamento. OR<sub>AJ</sub>: Odd ratio ajustado. La variable de ajuste fue polimedicación

IC95%: intervalo de confianza 95%, NS: no significativo, p: probabilidad, significancia estadística  $p < 0,05$

En resumen, las variables asociadas a PIM y a EAM fueron sexo femenino, edad superior a 80 años y pluripatología. Además, a EAM se asocia a PIM, presencia de fármacos anticolinérgicos y presencia de interacción medicamentosa con relevancia clínica. Cirugía previa se asocia a PIM y no a EAM.

**TABLA 20-** *Regresión logística de variables asociadas a re-admisiones a hospitalización*

Variable	OR <sub>Aj</sub>	IC95%
<b>PIM con STOPP</b>	<b>1,87</b>	<b>1,12-4,19</b>
Sexo femenino	0,88	0,44-1,90 (NS)
Índice de Katz	<b>0,91</b>	0,11-4,14 (NS)
Presencia de delirio	<b>3,26</b>	<b>2,16-5,78</b>
Pluripatología	<b>1,84</b>	<b>1,54-3,15</b>
Presencia de hospitalización previa	<b>1,79</b>	<b>1,11-3,75</b>
Edad superior a 80 años	<b>1,72</b>	<b>1,48-5,19</b>
Edad entre 65 y 80 años	0,79	0,43-2,19 (NS)
Antigüedad del médico	<b>4,42</b>	<b>2,26-6,97</b>

*PIM: prescripción inapropiada de medicamentos, STOPP: Screening Tool Of Older Person 's Prescriptions*

*OR<sub>Aj</sub>: Odd ratio ajustado. La variable de ajuste fue la polimedicación. IC: intervalo de confianza,*

*NS: no significativo, p: probabilidad, significancia estadística  $p < 0,05$*

**TABLA 21-** Regresión logística de variables asociadas a re-admisiones a emergencias

Variable	OR <sub>AJ</sub>	IC95%
<b>PIM con STOPP</b>	<b>1,65</b>	<b>1,4-5,2</b>
<b>Sexo femenino</b>	<b>4,82</b>	<b>1,3-6,5</b>
<b>Índice de Katz</b>	0,48	0,9-5,2 (NS)
<b>Presencia de delirio</b>	<b>3,15</b>	<b>2,2-6,7</b>
<b>Pluripatología</b>	<b>1,92</b>	<b>1,3-4,2</b>
<b>Presencia de deterioro cognitivo</b>	1,42	0,8-3,7 (NS)
<b>Presencia de hospitalización previa</b>	<b>1,39</b>	<b>1,2-3,7</b>
<b>Edad 65-80 años</b>	<b>1,93</b>	<b>1,3-4,3</b>
<b>Edad superior a 80 años</b>	<b>3,86</b>	<b>2,3-5,8</b>
<b>Antigüedad del médico</b>	<b>2,79</b>	<b>1,5-4,2</b>

*PIM: prescripción inapropiada de medicamentos, STOPP: Screening Tool Of Older Person's Prescriptions*

*OR<sub>AJ</sub>: Odd ratio ajustado. La variable de ajuste fue la polimedición. IC95%: intervalo de confianza 95%, NS:*

*no significativo, p: probabilidad, significancia estadística  $p < 0,05$*

En resumen, las variables asociadas a re-hospitalizaciones y a re-consultas al Servicio de Emergencias son: PIM, sexo femenino, delirio, pluripatología, edad superior a 80 años, hospitalización previa y antigüedad del médico que prescribió los medicamentos. El índice de Katz solo mostró asociación a la re-admisión a la hospitalización.

### Comparación de resultados con hallazgos de otras publicaciones

La medición de prescripción inapropiada (PIM) en nuestra región es pobre. Existe un estudio de Calabro et al<sup>51</sup> donde se halló una prevalencia de 24% al ingreso y 20% al egreso hospitalario en pacientes mayores de 75 años con Beers, índices menores a nuestro estudio con STOPP al ingreso. La PIM al egreso en la post-intervención fue menor que los valores encontrados por este mismo autor (20% vs 16,72%). Hanlon et al<sup>43</sup> redujeron la prescripción inapropiada (PIM) en el grupo con intervención de 24% a 6% con la lista MAI, mediante recomendaciones al médico en cada visita clínica. Nuestro estudio intervino con recomendaciones al médico en la hospitalización, con los criterios STOPP y en un diseño de estudio diferente. Los valores en términos de reducción de PIM son comparables, aunque nuestro estudio no redujo la PIM a valores menores al 10%. Se han ensayado varias estrategias para reducir PIM como la evaluación de las prescripciones por farmacéuticos y programas educativos. Nuestro estudio empleó la recomendación por parte de farmacéuticos clínicos, entrenados en los criterios STOPP de PIM y también con los START de prescripción apropiada omitida (PPO). Esta intervención redujo PIM con niveles de significación, pero no la PPO y la polimedicación.

En relación a la tasa de eventos adversos a medicación (EAM), Kanaan et al<sup>68</sup> encontraron en 1000 egresos y durante un período de 1-45 días post alta un total de 330 EAM. Nuestro análisis de todos los EAM durante la hospitalización y 45 días post alta mostró: 326 en 640 pacientes (506.21/1000 egresos), antes y 344.05/1000 egresos después de la intervención.

Dormann et al<sup>81</sup> encontraron en 702 pacientes que ingresaron a emergencias un total de 149 EAM. En nuestro estudio los pacientes que re-consultaron a emergencias por EAM fueron 12,2 y 4,7, antes y después de la intervención respectivamente.

Los estudios con intervención que midieron las implicancias de PIM en variables clínicas son escasos, pero existen algunos como el de Tamblin et al<sup>40</sup> en el ambulatorio, con la incorporación de

sistemas con soporte de decisión (CDSS), es decir sistemas electrónicos con alertas al prescriptor que le permiten no prescribir medicamentos inapropiadamente a ancianos. Esta intervención logró reducir las interacciones fármaco-fármaco en el grupo intervención respecto del grupo control (RR 0,82). Nuestro estudio redujo la interacción clínicamente relevante de 24,4% a 17,4%, con niveles de significación ( $p=0.05$ ).

Saktvedt et al,<sup>42</sup> con un equipo de geriatría multidisciplinar, redujo la prevalencia de potenciales interacciones fármaco-fármaco en el grupo intervención vs. el grupo control, con una caída de PIM desde la admisión al alta de 36% a 17%. Nuestro estudio redujo PIM al egreso de 47,4% a 16,7%.

Nuestro estudio comprobó una reducción mínima en la post intervención de la media de índice de carga anticolinérgica (7,5 vs 7,1), pero sin niveles de significación. Estudios como el de Krska et al<sup>44</sup> no encontraron diferencias entre PIM y variables de resultado cuando se aplicaron intervenciones. Crotty et al<sup>45</sup> encontraron como variables de resultado mejor control del dolor y menor utilización del sistema sanitario, no encontraron reducción significativa de EAM y caídas.

Se estima que los EAM contribuyen al 30% de las admisiones hospitalarias, 35% de las consultas en el ambulatorio y 29% de los servicios de emergencias<sup>82</sup>. Nuestros pacientes re ingresan por eventos adversos a medicamentos 7,5% antes y 6,10% después de la intervención, las visitas a emergencias fueron 12,3% y 4,7% antes y después, respectivamente. Sería necesario, analizar un número mayor de pacientes para estimar mejor la contribución de EAM a la re hospitalización, y un ensayo controlado para precisar que la intervención logra reducir las re-admisiones, aquí solo podemos inferir que los re-ingresos se comportaron de la manera descrita.

La revisión de Spinewine et al<sup>38</sup> encontró en la mayoría de los artículos revisados que la relación de PIM y variables de resultado clínico como aparición de EAM, re-admisiones o re-consultas a emergencias no son relevantes. Nuestro estudio encontró en esta población de pacientes que las re-admisiones a la

hospitalización y las re-consultas a emergencias se comportaron con reducción antes y después, y que las re-consultas a emergencias lo hicieron con niveles de significación ( $p=0,08$ ), no así para re-admisiones a la hospitalización ( $p=0,02$ ). En la misma revisión mencionada, se observó que estudios como el de Klarin et al<sup>83</sup>, si bien utilizó los criterios de Beers de 1997, halló una relación de prescripción inapropiada (PIM) con OR de 2,0 para consultas al ambulatorio. El estudio de Fick et al<sup>84</sup> encontró que PIM con Beers 1997 aumenta significativamente los costos y la utilización de recursos sanitarios. Schmader et al<sup>85</sup> en su estudio con el índice MAI demostraron relación con la admisión hospitalaria y las visitas no programadas ( $p=0,07$  y  $0,05$  respectivamente).

Nuestro estudio con STOPP encontró similares hallazgos ( $p=0,08$  y  $p=0,02$ ). Encontró también menor proporción de eventos adversos a medicamentos (EAM) después de la intervención (50,9% vs 34,4%). La revisión de Paterson et al<sup>86</sup> menciona que los factores que favorecen los EAM son la edad avanzada, la polifarmacia y la presencia de comorbilidades, factores que también fueron hallados en nuestro estudio. Encontramos además, que en nuestra población de pacientes el sexo femenino, la prescripción inapropiada (PIM) con STOPP, la interacción clínicamente grave y la presencia de medicación anticolinérgica están asociados también a EAM.

La conciliación de la medicación fue estudiada al ingreso por Selcuk et al<sup>87</sup>, y encontró que 98,2% de los pacientes ancianos presentaban discrepancias (errores de conciliación) al ingreso y redujo las mismas también con la intervención del farmacéutico clínico. Nuestro estudio no intervino sobre la conciliación sino sobre PIM, pero el error de conciliación se redujo con niveles de significación (20,1% vs 5,3%).

El estudio de San José et al<sup>65</sup> encontró en una población de 672 pacientes que la polifarmacia es un fuerte predictor de PIM con un OR DE 11,3. En esa línea nuestro estudio encontró que la polimedicación es un factor asociado a PIM, a EAM, a re-admisiones hospitalarias y a re-consultas a

emergencias. Además, este estudio halló que el tiempo de práctica o antigüedad del médico es un factor asociado a re admisiones, a hospitalización y a emergencias, como así también a PIM y a EAM.

La revisión de Cooper et al<sup>88</sup>, demostró que las intervenciones para optimizar la prescripción en ancianos con los criterios STOPP, Beers y MAI son adecuadas y reducen PIM, pero los resultados clínicos todavía difieren. Nuestro estudio encontró reducción de PIM, y las demás variables de resultado se redujeron pero no esta atribuida esta reducción a la intervención, aunque posiblemente haya influenciado positivamente para ello.

La revisión de Alhawassi et al<sup>74</sup> estudió las publicaciones sobre EAM que aparecen tanto en ancianos durante la hospitalización o que ocasionan la hospitalización. En esa revisión señaló diversos porcentajes y denominaciones de EAM, variabilidad en el modo de pesquisar los EAM y en el análisis de la causalidad. Estudios similares al nuestro consignan prevalencias de EAM de 46,3%, ligeramente inferior a nuestra tasa de 50,9% de EAM antes de la intervención. Es decir, nuestros valores están alrededor de lo encontrado en la bibliografía. Como aporte, la tabla STOPP-START está anexada a una columna con las alternativas y recomendaciones ante cada PIM-PPO, consideramos que es un aporte positivo, que permitirá reducir PIM-PPO en otros ámbitos hospitalarios.

El estudio analizó variables de resultado-como EAM, re-admisiones, y variables de proceso-como error de conciliación, interacciones medicamentosas clínicamente relevantes, entre otras, antes y después de la intervención que posiblemente estan asociadas al problema de la prescripción inapropiada, aunque la intervención solo pudo reducir la proporción de PIM con significación y de PPO sin significación. Se realizó una intervención sobre cada prescripción que redujo PIM con niveles de significación. Se agregó un anexo a la tabla de STOPP y de START para estandarizar las recomendaciones al médico (Anexo VII).

En futuras investigaciones se planteará aumentar el número de casos para estimar una verdadera relación entre la intervención y las variables de resultado estudiadas.

No se estudió en este trabajo la relación costo-efectividad de la intervención, análisis que se concretará en futuras investigaciones. Se estima que en el año 2016-2017 se trabajara aumentando el número de casos y replicando la intervención en un hospital de similares características, se prevé también que la tabla de recomendaciones se actualizará cada vez que se actualicen las tablas originales de STOPP y de START.

### Conclusiones

#### Puntos fuertes particulares del proyecto

La intervención es de fácil aplicación en hospitales donde hay validación de la prescripción por parte de farmacéuticos. Es de una replicación menos viable en hospitales sin historia clínica electrónica donde pudiera ser más complejo contar con todos los parámetros de cada paciente. Acceder a las listas con las recomendaciones requiere un mínimo de digitalización. A menos que se estandarizara la prescripción general de todos los pacientes antes de comenzar con un estudio de prescripción de ancianos, tal es el caso del hospital del estudio, donde su autora, trabajó liderando la estandarización de la prescripción electrónica durante ocho años, antes de comenzar este trabajo de tesis. El proyecto no necesitó inversión en tecnología. El proyecto promovió la formación en estos criterios de prescripción racional en geriatría de los farmacéuticos clínicos.

### Interpretación

La reducción de la prescripción inapropiada (PIM) y prescripción apropiada omitida (PPO) si bien son métricas de proceso y denotan que el proceso ha mejorado, siguen siendo proporciones mejorables. En esta población de pacientes, los EAM se redujeron también, y esto está relacionado a los ajustes de dosis,

y cambios sugeridos, mediante las recomendaciones, pero no solo a ello, habría que hacer un estudio de tipo antes y después controlado o un ensayo clínico para determinarlo. Esto aplica también para las re-admisiones. Lo que sí, podemos decir, es que con las recomendaciones realizadas, la prescripción en ancianos es más apropiada, ha mejorado el proceso.

#### Naturaleza de la asociación entre la (s) intervención (s) y los resultados:

La revisión de cada prescripción de ancianos con la tabla de los criterios STOPP-START y sus agregados específicos, permitieron acercar esa información a la tarea del farmacéutico, quién al encontrar un medicamento inapropiado hacía la recomendación al prescriptor.

#### Impacto del proyecto en personas y sistemas

La reducción de la inapropiabilidad de la prescripción y de la omisión de medicación apropiada es de importancia para comenzar a mejorar el acto médico de la prescripción en ancianos. Los ancianos representan una población de riesgo que consume altos recursos sanitarios, por ello la inapropiabilidad del uso de medicamentos siendo prevenible es un problema que hay que enfrentar con medidas simples que tienen que ver con la formación del recurso humano que tiene la facultad de confirmar la prescripción de medicamentos. Esta intervención midió diversas variables de proceso y resultados e interpretó esos resultados en relación a la misma intervención y sus debilidades.

Razones para cualquier diferencia entre los resultados observados y anticipados, incluyendo la influencia del contexto

Se estimó que la reducción de PIM iba a ser menor y que la reducción de EAM se reduciría también, se estimó que la reducción de las re-admisiones iba a ser mayor con niveles de significación y ello no ocurrió, seguramente tiene que ver con el número de pacientes del estudio y con su seguimiento, también con el diseño del estudio, como mencionamos antes. La presencia de farmacéuticos con habitual contacto con el equipo médico y la proactividad de toda una organización a la mejora continua, manifestada por su acreditación ante un organismo americano, facilitó sin duda los resultados.

### Costos y compensaciones estratégicas, incluidos los costos de oportunidad:

No se midieron los costos directos, ni indirectos, tampoco los de oportunidad, lo único que se midió es el costo factura emitida de hospitalizaciones con y sin EAM. No se midió si la estancia se reduce en los ancianos sin EAM. No se midió el tiempo empleado en la revisión de las tablas y la emisión de la recomendación por parte del farmacéutico, ni con ello el tiempo invertido en esto en relación a otras actividades que realiza el farmacéutico en su jornada de trabajo.

### Limitaciones

Este trabajo tiene varias debilidades y limitaciones por ejemplo, contar con datos de una sola institución, no contar con sistemas de soporte de decisión que permitan que la intervención se extienda más allá de la capacitación de farmacéuticos. Cuando hay cambios de personal hay que volver a capacitar. El estudio no presentó una reducción de las re admisiones a la hospitalización y la reducción de las re-admisiones al area de emergencias habría que demostrarla con un diseño diferente de estudio. No se analizaron factores de adherencia a la farmacoterapia para poder inferir si ls medicamentos estaban en un plan de farmacoterapia o procedían de la automedicación. La muestra de pacientes ancianos sigue siendo escasa para verificar con precisión las conclusiones.

### Límites a la generalización del trabajo

El trabajo es replicable a instituciones con historia clínica electrónica que tengan todos los datos de los pacientes ancianos: peso, edad, función renal, hepática, ionograma, alergias, medicación habitual con toda la lista de medicación al ingreso completa. Las instituciones que no tienen el acceso a la información pueden replicar los criterios pero no encontrarán todos los hallazgos y podrán intervenir solo en los encontrados y no en todos. Hay recomendaciones que consisten en ajustar dosis, solicitar niveles en plasma etc. no siempre es suspender un medicamento.



### Los factores confundidores y sesgos

Existe un buen número de variables analizadas con asociaciones ajustadas, pero no quedó claro cuáles son las variables fuertemente asociadas a los eventos adversos y esa contribución a los re ingresos. Los observadores de todo el estudio si bien validaron entre sí los datos, son observadores con cierto sesgo, porque conocen a los médicos que prescriben, conocen el sistema, y saben dónde encontrar los datos, observadores externos no podrían haber recolectado tantas variables. El observador más importante es quien impulso la intervención, con el sesgo que esto implica.

### Métodos, medidas o análisis

Los instrumentos utilizados fueron los internacionales, como los criterios, las herramientas para hallar eventos adversos, y analizarlos luego. Esto sin duda constituye una fortaleza, aunque hay ciertos parámetros que no se utilizaron con escalas internacionales como el delirio.

### Esfuerzos realizados para minimizar y ajustar las limitaciones

Para superar las limitaciones se hicieron observaciones validadas por un segundo observador, se entrenaron con evaluación a los farmacéuticos de modo de reducir su variabilidad, y el autor de esta tesis validó diariamente las recomendaciones de los farmacéuticos que confirman las prescripciones de los médicos, esto se realizó todos los días de la semana, sábados, domingos y feriados inclusive, todos los turnos: mañana, tarde y noche. Se utilizaron los criterios originales de todas las herramientas. Para evitar muestreos se implementó la intervención en toda la población anciana del hospital.

### Conclusiones

Las recomendaciones diarias sobre los criterios STOPP-START permitieron reducir las tasas de PIM y de PPO aunque esta última, sin niveles de significación.

### Utilidad del trabajo

El trabajo permitió medir las proporciones de prescripción inapropiada (PIM) antes y luego de intervenir sobre el médico prescriptor. La intervención se extiende más allá de este trabajo y la sistemática de los farmacéuticos con las recomendaciones se mantiene, el tema forma parte del programa de formación de residentes de Farmacia y de farmacéuticos staff.

### Potencial de propagación a otros contextos

Se está preparando la replicación en una segunda institución con similares características, donde hay un grupo médico de geriatría y un farmacéutico inserto en ese equipo, además tiene una segunda ventaja: el sistema de información es propio, y las tablas se pueden agregar como soporte al mismo con reglas de alerta.

### Implicaciones para la práctica y para un mayor estudio en el campo

El farmacéutico sigue interviniendo, esta capacitación es parte de la práctica diaria de farmacéuticos residentes, la proporción de pacientes con PIM se sigue midiendo trimestralmente y los valores hallados siguen reducidos pero no más allá de 15%, aún queda margen para seguir mejorando.

### Pasos siguientes sugeridos

Se realizó la segunda versión de las tablas actualizadas de STOPP-START versión 2014, y se sigue interviniendo de la misma manera, mediante recomendaciones diarias, ya integradas a la práctica diaria de Farmacia.



# Conclusiones generales

## Conclusiones generales

### PIM y PPO -Comparación de instrumentos

Nuestra hipótesis estimaba una prescripción inapropiada (PIM) de 45% y una prescripción apropiado omitida (PPO) de 15-20% y los valores encontrados fueron del 57,7% al 80% y para PIM con Beers, STOPP y MAI en hospitalización, emergencias y ambulatorio, y de 5% al 26% para PPO para los tres ámbitos. PIM fue más alta en hospitalización que en ambulatorio y en emergencias.

PPO menor, aunque en algunos índices de esta tesis la proporción de PPO fue mayor a lo estimado en la hipótesis. STOPP muestra similares datos que Beers pero este incluye medicamentos no usados en Latinoamérica. Las tablas de STOPP son más fáciles de usar según la opinión de los revisores, y tienen la misma estructura de las tablas START. En relación a MAI, si bien el análisis lo posiciona como el instrumento más adecuado, el tiempo necesario para el análisis y la cantidad de datos a recabar, hace su utilización ardua y lenta. Nuestra hipótesis estimó que los instrumentos más idóneos para la medición de PIM en el hospital serían los criterios STOPP. Esto no se comprobó en nuestra tesis donde los valores obtenidos fueron muy similares entre Beers y STOPP, aunque la diferencia relevante por parte de los observadores fue la utilización más sencilla. Los grupos mayormente encontrados en PIM fueron los AINES y benzodiazepinas y en PPO los IECA, laxantes y anti-artrósicos, nuestra hipótesis había incluido solo a los anti-artrósicos. La variable asociada con los tres instrumentos de PIM fue la pluripatología y la antigüedad del médico con PIM y PPO y con Beers y STOPP la polifarmacia. Hay que continuar midiendo las proporciones de PIM y de PPO en muestras con mayor número de casos, esta es una debilidad fundamental de este estudio.

### Prescripción inapropiada, apropiada omitida y eventos adversos a medicamentos

-La prescripción potencialmente inapropiada (PIM) con Beers fue 61,4% y con STOPP: 65,4%, todos índices mayores a lo estimado en nuestra hipótesis. Los medicamentos más frecuentemente hallados en PIM fueron benzodiazepinas y AINES. La prescripción apropiada omitida (PPO) con START fue 27,6% mayores también a lo estimado en nuestra hipótesis. Los medicamentos más frecuentes fueron los antiartrósicos y laxantes. Los eventos adversos a medicamentos (EAM) que aparecen durante la hospitalización son del 15% y más del 70% presentan PIM en esta población de pacientes. La gravedad de los EAM, son leves y moderados en su mayoría, los tipos de EAM más frecuentes fueron sangrado y mareos, confusión y somnolencia. Hay asociación de EAM en pacientes con PIM medidos con STOPP y Beers. La facturación de las hospitalizaciones con y sin EAM son aproximadamente 50% más elevadas en esta muestra de pacientes

-Los pacientes con EAM fueron más frecuentemente mujeres, polimedicados y con presencia de cirugía en el último año, al compararlos con los pacientes sin EAM.

### Caracterización de los ingresos hospitalarios por eventos adversos a medicamentos

Los pacientes que ingresaron a la hospitalización por eventos adversos a medicamentos (EAM) fueron con diagnósticos de enfermedades infecciosas, neoplásicas, circulatorias principalmente. En el estudio de casos y controles, el 80% de los pacientes que ingresaron por esta causa fueron polimedicados, mientras que en los controles esto fue del 62% ( $p=0,05$ ). Los factores asociados a la hospitalización por EAM hallados fueron: prescripción inapropiada de medicamentos (PIM), presencia de interacción medicamentosa clínicamente relevante, historial de re consultas a emergencias y a hospitalización, ausencia de médico de cabecera. Los EAM más frecuentemente hallados fueron: depresión respiratoria, delirio, y sangrado. En nuestro estudio, el 32% de las re-admisiones a la hospitalización están causados por

medicamentos de alto riesgo, lo que sugiere la implementación de estrategias reales para la prescripción apropiada de estos medicamentos en el ámbito ambulatorio y en emergencias.

#### Intervención para reducir la prescripción inapropiada y la prescripción apropiada omitida

-La intervención en este trabajo, ha sido positiva en esta población de pacientes, para la reducción de PIM mediante recomendaciones al médico prescriptor.

-La intervención logró reducir, mediante recomendaciones estandarizadas, la PIM ingreso-egreso de 47,4% a 16,7% con niveles de significación ( $p=0.001$ ). Nuestra hipótesis planteaba una reducción de 45% a 20%.

-Los EAM durante la hospitalización y posteriores al alta en los 45 días fueron 50,9% antes y en la post intervención se observó reducción a 34,4%, ( $p=0,05$ ), cuando nuestra estimación fue de 15% y una reducción al 7%. Este hallazgo es importante para este estudio, y reclama que la intervención se sostenga en el tiempo. No se puede inferir estrictamente que los EAM se redujeron por la intervención, sino que se observó un decrecimiento en esta población de pacientes.

-La preventabilidad de los EAM se vió en descenso también, antes de 56,4% de y después 31,8% ( $p=0,03$ ). Esto abre una oportunidad de mejora para lograr que la preventabilidad sea  $\sim$  de 0% en los próximos meses.

-Los re-ingresos a la hospitalización decrecieron de 7,5% a 6,1% ( $p=0,08$ ) en esta población de pacientes, nuestra hipótesis planteaba una reducción de 9% a 6% ( $p<0,05$ ). En emergencias los datos fueron de 12,2% a 4,7% ( $p=0,02$ ). Nuestra hipótesis estimó una reducción de 12% a 8%, respectivamente. Hay que

seguir trabajando con estudios controlados para poder inferir que las re-admisiones se reducen y que esta reducción esta atribuida a la intervención.

- La proporción de pacientes ancianos con error de conciliación se redujo significativamente después de la intervención (20,1% vs 5,3%), ( $p=0,001$ ), esto denota la mejora de la calidad de la prescripción.

-El delirio se redujo también con niveles de significación luego de la intervención (16,7% vs 5,3%), ( $p=0,001$ ), aunque el delirio medido aquí no responde a escalas de medición.

-Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes se redujeron de 24,4% a 17,4%, ( $p=0,05$ ).

-La intervención no redujo la polimedicación ni la carga anticolinérgica de los pacientes, hallazgo que debe seguir trabajándose en posteriores estudios.

-La prescripción apropiada omitida (PPO) no se redujo con niveles de significación (10% vs 7,6% antes y 12,2% vs 7,9 después ( $p=0,07$ )) en esta población de pacientes, desafío que abordaremos en el futuro de modo interdisciplinario con los diversos grupos de especialistas.

-Las variables asociadas a prescripción inapropiada (PIM) ajustadas por polifarmacia fueron sexo femenino, cirugía previa, edad superior a 80 años, pluripatología, y antigüedad del médico.

-Las variables asociadas a eventos adversos a medicamentos (EAM) fueron sexo femenino, edad superior a 80 años, pluripatología, presencia de PIM, y antigüedad del médico.

-Las variables asociadas a las re-admisiones a emergencias y a hospitalización han sido PIM con STOPP, delirio, pluripatología, historial de hospitalizaciones previas, antigüedad del médico prescriptor y edad del paciente superior a 80 años. No se analizó la colinealidad de estas variables.

## **Bibliografía**

1. Nóbrega OT, Karnikowski MGO. Pharmacotherapy in the elderly: precautions with medication. *Cien Saude Colet* 2005; 10: 309-313.
2. Juárez Olguín H. Lares Asseffl. Medicamentos más utilizados en pacientes ancianos mexicanos. *Medicas UIS* 2012; 2:129-36.
3. Web site of WHO World Health Organization. [<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/es> consultado: 31.01.2016
4. Web site of WHO World Health Organization [<http://www.who.int/countrie/arg/es/> consultado: 31.01.2016
5. Salech F. M. Jara J. R. Michea A L. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento *Revista Médica Clínica Las Condes* 2012; 23: 19-29.
6. Blasco F, Pérez R, Martínez J, Martínez AI, García MJ. Estudio del consumo de fármacos inadecuados o no indicados en el anciano que ingresa al servicio de medicina interna. *An Med Interna* 2008, 25: 269-74.
7. Blasco F, Martínez J, Villares P, Jiménez. A. El paciente anciano polimedocado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2005;29:152-62.
8. Mangoni AA, Jackson SH: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004, 57 :6-14.
9. Vallvué C. Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia. *Barcelona: JR Prous*; 1987.

10. Albarracín A. El fármaco en el mundo antiguo. En: *Gracia Guillén D et al.* Eds. Historia del mundo. Madrid: It Arcourt Brace, 1997; 41-71.
11. Gavilán E, Morales M, Hoyos JA, Pérez. AM. Polimedición y prescripción de fármacos inadecuados en ancianos inmovilizados que viven en la comunidad. *Aten Primaria.* 2006; -38:476-82.
12. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ.* 1997; 156:385–91.
13. Palop Larrea V, Martínez-Mir I. Peculiaridades del manejo terapéutico en el anciano. X Congrés Societat Valenciana de Medicina Familiar i Comunitària. València 1988. *Libro de Ponencias*, 1998:7-13.
14. Leape LL, Brennan TA, Laird NL, Lawthers AG, Localio R, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-84.
15. Cornish DL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 2005; 165:424-9.
16. Manasse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 2. *Am J Hosp Pharm* 1989, 46:1141-52
17. Hanlon JT, Schmader KE, Komkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:945-48.
18. Laroche, M. L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J ClinPharmacol* 2007; 63: 177–86.
19. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Di Muzio M, et al. Potentially inappropriate medications and functional decline in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatric Society* 2009; 57:1007-14.

20. Shah R. Drug development and use in the elderly: Search for the right dose and dosing regimen. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:452-69
21. Frutos Bernal E, Martín Corral JC, Galindo Villardon P. Factores asociados a la polifarmacia en población anciana no institucionalizada. Análisis de la sub muestra de la Encuesta Nacional de Salud 2006 para personas mayores de Castilla y León. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46:303-306
22. Velasco JJ. Psicofarmacología Geriátrica. Envejecimiento y Enfermedad. XIX Curso de actualización para postgrados. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra. Junio, 2000.
23. Frutos Bernal E, Martín Corral JC, Galindo Villardon P. Factores asociados a la polifarmacia en población anciana no institucionalizada. Análisis de la sub muestra de la Encuesta Nacional de Salud 2006 para personas mayores de Castilla y León. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46:303-306
24. Web site of WHO World Health Organization [<http://www.who.int/polipharmacy-in-elderly/>]; consultado: 31.01.2013
25. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. AGS updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
26. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46:72-83
27. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Uttech KM, Lewis IK et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1045-51.

28. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 200–09.
29. Keyes, C. L. M. The mental health continuum: From languishing to flourishing in life. *Journal of Health and Social Behavior*. 2002. 43, 207-222.
30. Carrière I, Mura T, Pérès K, Norton J, Jausse I, Edjolo A, et al. .Elderly Benzodiazepine Users at Increased Risk of Activity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Aug 23 (8): 840-851
31. Fajreldines A, Mesurado B, Austral University Hospital – Argentina. **Chapter 9** - Psychological Health in Elderly Hospitalized Patients with and without the STOPP-START Criteria of Inappropriate Medication Prescription (115-124). *Advances in Psychology Research*. Vol 109. Nova Science Publisher pp. 115-124)
32. National Council Coordinating for Medicacion Error Reporting and Prevention en <http://www.nccmerp.org/taxonomy-medication-errors-now-consultado> el 10 de agosto 2014.
33. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. En: <http://www.who.int/es/>; consultado el 01/03/2014.
34. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients *Ann Pharmacother* 2014; 48:6-16.
35. Cohen MR, Smetzer JL, Tuohy NR, Kilo CM. High-alert medications: safeguarding against errors. En: Cohen MR, editor. *Medication Errors*. 2nd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2007. p. 317- 411.
36. Norton J, Ancelin ML, Stewart R, Berr C, Ritchie K, Carrière I. (2012). Anxiety symptoms and disorder predict activity limitations in the elderly. *J Affect Disord*. Dec 10;141(2-3):276-85.

37. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, The Adverse Drug Prevention Study Group. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277:307-11.
38. Sukhpreet K, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can Reduce Inappropriate Prescribing in the Elderly. A Systematic Review. *Drugs & Aging*. December 2009, Volume 26, Issue 12, pp 1013–1028
39. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT: Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007, 370:173-84.
40. Pendlebury ST, Lovett NG, Smith SC, Dutta N, Bendon C, Lloy-Leverly A et al. Observational, longitudinal, study of delirium in consecutive unselected acute medical admissions: age specific rate and associated factors mortality and re admission. *BMJ Open* 2015, Nov 16;5(11):e007808 doi101136/bmjopm-2015 007808.
41. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, et al. The medical office of the 21<sup>st</sup> century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ* 2003; 169: 549–56.
42. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med* 1996; 100: 428–37
43. Saltvedt I, Spigset O, Ruths S, Fayers P, Kaasa S, Sletvold O. Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomised study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 921–925
44. Hanlon JT, Semla TP, Schmader KE. Medication misadventures in older adults: literature from 2013. *Farm Hosp* 2014;38:305-16.

45. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing* 2001; 30: 205–11. B
46. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41,
47. Child, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. In: The Liver and Portal Hypertension, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50. 2. and Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg Clin Pharm Ther.* 201338:360-72
48. International Classification of Diseases, ninth revision. En: <http://www.cdc.gov/nchs/acd/icd9/>; consultado el 14/03/2014
49. Clasificación anatómica, terapéutica y química de los medicamentos. En [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/) consultado: 01.03.2014.
50. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000; 34:338-46. 2.
51. Calabro, P.; Boietti, B.; Schapira, M.; et al. Comparación de la carga de medicación potencialmente inapropiada en el momento de la internación y de la externación en pacientes adultos mayores. Libro de resúmenes del congreso internacional de medicina interna, C12-11, Buenos Aires, Argentina. 2013.
52. Marzi MM, Diruscio VA, Nuñez, HM. Análisis de la prescripción de medicamentos en una comunidad geriátrica argentina *Rev. Med. Chile* -2013,141:194-201.

53. Grace AR, Briggs R, Kieran RE, et al. A comparison of beers and STOPPP criteria in assessing potentially inappropriate medications in nursing home residents attending the emergency department. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15:830-4.
54. Terán-Álvarez L<sup>1</sup>, González-García MJ<sup>2</sup>, Rivero-Pérez AL<sup>3</sup>, Alonso-Lorenzo JC<sup>4</sup>, Tarrazo-Suárez JA. Semergen. 2016 Jan-Feb;42(1):2-10. doi: 10.1016/j.semerg.2014.10.018. Epub 2014 Dec 29. Potentially inappropriate prescription according to the "STOPPP" Criteria in heavily polymedicated elderly patients.
55. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J. Application of the STOPPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38:360-72.
56. Tommasini, C., Merani, V., Molinero, M. et al. Polifarmacia e indicaciones inadecuadas en ancianos. Libro de resúmenes del congreso internacional de medicina interna, S12-01. Buenos Aires, Argentina, 2011.
57. Psicofarmacología geriátrica. Envejecimiento y enfermedad. XIX Curso de actualización para postgrados de Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra. Junio, 2000.
58. Katz S. Assessing self-maintenance: Activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 721-6.
59. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373–83. 17.
60. Naranjo CA, Bustou U, Seleers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-45.
61. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events. 2nd edn. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement. 2009

62. Información de mecanismos de acción, dosis y efectos secundarios de fármacos:  
<http://www.uptodate.com/contents/search> visitado el 14-21/08/2014.
63. Galvin R, Moriarty F, Cousins G, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 7:599-606.
64. Manias, E., Kusljic, S, Lam, D.L. Use of the Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) and the Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (START) in hospitalized older people *Australas Journal on Ageing*, DOI: 10.1111/ajag.12186 2014
65. San-José A, Agustí A, Vidal X, Agustí A, Formiga F, López Soto A, Fernández Moyano A et al. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: A comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med*. 2014; 25:710-6.
66. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, Leon Ortiz M. *American Geriatrics Society* Beers criteria: enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *J. Am Geriatr Soc*. 2014 ;62(7):1217-23.
67. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
68. Kanaan AO, Donovan JL, Duchin NP. Adverse drug events post-hospital discharge in older patients: types, severity and involvement of Beers Criteria medications. *impact. J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1894-99
69. Wong J, Marr P, Kwan D, Meiyappan S, Adcock L. Identification of inappropriate medication use in elderly patients with frequent emergency department visits. *Can Pharm J (Ott)* 2014; 147:248-56.
70. Documento “Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidades y pluripatología”. Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Medicina de familia

y Comunitaria, Federación de asociaciones de Enfermería comunitaria y de Atención Primaria. Abril 2013. ISBN: 978-84-695-7582-6. Disponible en: [http://www.semfyec.es/pfw\\_files/cma/biblioteca/\\_DesarrolloGuiasPluripatologia.pdf](http://www.semfyec.es/pfw_files/cma/biblioteca/_DesarrolloGuiasPluripatologia.pdf) consultada el 11 de nov 2015.

71. Van der Stelt CA, VermeulenWindsant-van den Tweel AM, Egberts AC, et al. The Association Between Potentially Inappropriate Prescribing and Medication-Related Hospital Admissions in older Patients: A Nested Case Control Study. *Drug Saf*. 2015 Nov 9. [Epub ahead of print].
72. Gnjidic D et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiology*. 2012, 65: 989–995.
73. Stewart RB, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions, VI: utilization and interactions of prescription and nonprescription drugs in outpatients. *Johns Hopkins Med J*. 1971; 129: 319-331.
74. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014, 9: 2079-86.
75. Sakuma M, Kanemoto Y, Furuse A et al. Frequency and Severity of Adverse Drug Events by Medication Classes: The JADE Study. *J Patient Saf* 2015; Aug 13.
76. SotocaMomblona JM, CanivellFusté S, Alemany Vilches L et al. Problemas relacionados con la medicación que causan ingresos hospitalarios. *Aten Primaria* 2009;41(3):141–146.
77. Goodman D, Ogrinc G, Davies L, Ross Baker G, Barnsteiner J, Foster T, Gali K, et al. Explanation and elaboration of the SQUIRE (Standards for Quality Improvement Reporting Excellence) Guidelines, V.2.0: examples of SQUIRE elements in the healthcare improvement literatura. *BMJ Qual Saf* published online April 13, 2016.

78. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–1259. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Apr;70(4):483-90. doi: 10.1007/s00228-014-1648-3. Epub 2014 Jan 24.
79. G.T. Schumock, J.P. Thornton. Focusing on the preventability of adverse drug reaction *Hosp Pharm*, 27 (1992), pp. 538-539
80. J.L. Rudolph, M.J. Salow, M.C. Angelini, R.E. McGlinchey. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*, 168 (2008), pp. 508-513 <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106> Medline
81. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Kirchner M, Hartmann N, Bürkle T, Maas R: Adverse drug events in older patients admitted as an emergency—the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13): 213–9. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0213
82. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging*. 2012 Oct;29(10):829-37. doi: 10.1007/s40266-012-0016-1.
83. Klarin I, Wimo A, Fastbom J: The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality: a population based study of the very old. *Drugs Aging* 2005, 22(1):69-82.
84. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–24
85. Schmader KE, Hanlon JT, Landsman PB, Samsa GP, Lewis IK, Weinberger M. Inappropriate prescribing and health outcomes in elderly veteran outpatients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 529–33. 2012 16;5:CD008165

86. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD008165
87. Selcuk A, Sancar M, Okuyan B, Demirtunc R, Izzettin FV. The potential role of clinical pharmacists in elderly patients during hospital admission. *Pharmazie*. 2015; 8:559-62.
88. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, Hughes CM. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*. 2015 Dec 9;5(12):e009235. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009235.
89. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, The Adverse Drug Prevention Study Group. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277:307-11.

# Anexo I: Tabla 2 de los criterios de Beers

Heramientas		Zoom	Crear
PrintableBeersPocketCard... x			
<p><i>Table 2 (continued from page 6)</i></p> <p><b>TABLE 2: 2012 AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome</b></p>			
Disease or Syndrome	Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)	
<b>Gastrointestinal</b>			
Chronic constipation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oral antimuscarinics for urinary incontinence                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Darifenacin</li> <li>■ Fesoterodine</li> <li>■ Oxybutynin (oral)</li> <li>■ Solifenacin</li> <li>■ Tolterodine</li> <li>■ Trospium</li> </ul> </li> <li>Nondihydropyridine CCB                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Diltiazem</li> <li>■ Verapamil</li> </ul> </li> <li>First-generation antihistamines as single agent or part of combination products                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Brompheniramine (various)</li> <li>■ Carbinoxamine</li> <li>■ Chlorpheniramine</li> <li>■ Clemastine (various)</li> <li>■ Cyproheptadine</li> <li>■ Dexbrompheniramine</li> <li>■ Dextchlorpheniramine (various)</li> <li>■ Diphenhydramine</li> <li>■ Doxylamine</li> <li>■ Hydroxyzine</li> <li>■ Promethazine</li> <li>■ Triprolidine</li> </ul> </li> <li>Anticholinergics/antispasmodics (see online for full list of drugs with strong anticholinergic properties)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antipsychotics</li> <li>■ Belladonna alkaloids</li> <li>■ Clidinium-chlordiazepoxide</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Avoid unless no other alternatives.</b></p> <p>Can worsen constipation; agents for urinary incontinence; antimuscarinics overall differ in incidence of constipation; response variable; consider alternative agent if constipation develops.</p> <p>QE = High (For Urinary Incontinence), Moderate/Low (All Others); SR = Strong</p>	
<p><i>Table 2 (continued from page 7)</i></p> <p><b>TABLE 2: 2012 AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome</b></p>			
Disease or Syndrome	Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)	
Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhaled anticholinergic agents</li> <li>Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence (see Table 9 for complete list).</li> </ul>	<p><b>Avoid in men.</b></p> <p>May decrease urinary flow and cause urinary retention.</p> <p>QE = Moderate; SR = Strong (Inhaled agents), Weak (All others)</p>	
Stress or mixed urinary incontinence	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alpha-blockers                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Doxazosin</li> <li>■ Prazosin</li> <li>■ Terazosin</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Avoid in women.</b></p> <p>Aggravation of incontinence.</p> <p>QE = Moderate; SR = Strong</p>	
<p>Table 2 Abbreviations: CCBs, calcium channel blockers; AChEIs, acetylcholinesterase inhibitors; CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SR, Strength of Recommendation; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants; QE, Quality of Evidence</p>			
<p><b>TABLE 3: 2012 AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults</b></p>			
Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)		
Aspirin for primary prevention of cardiac events	<p><b>Use with caution in adults ≥80 years old.</b></p> <p>Lack of evidence of benefit versus risk in individuals ≥80 years old.</p> <p>QE = Low; SR = Weak</p>		
Dabigatran	<p><b>Use with caution in adults ≥75 years old or if Cr-Cl &lt;30 mL/min.</b></p> <p>Increased risk of bleeding compared with warfarin in adults ≥75 years old; lack of evidence for efficacy and safety in patients with Cr-Cl &lt;30 mL/min</p> <p>QE = Moderate; SR = Weak</p>		
Prasugrel	<p><b>Use with caution in adults ≥75 years old.</b></p> <p>Greater risk of bleeding in older adults; risk may be offset by benefit in highest-risk older patients (see online for more detailed information on dabigatran)</p>		

## Anexo II: Tabla 2 de los criterios STOPP

### A. Cardiovascular System

1. Digoxin at a long-term dose > 125µg/day with impaired renal function \* (increased risk of toxicity). \* estimated GFR <50ml/min
2. Loop diuretics:
  - for dependent ankle oedema only i.e. no clinical signs of heart failure (no evidence of efficacy, compression hosiery usually more appropriate).
  - as first-line monotherapy for hypertension (safer, more effective alternatives available).
3. Thiazide diuretic with a history of gout (may exacerbate gout).
4. Beta-blockers:
  - with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (risk of increased bronchospasm).
  - in combination with verapamil (risk of symptomatic heart block).
5. Use of diltiazem or verapamil with NYHA Class III or IV heart failure (may worsen heart failure).
6. Calcium channel blockers with chronic constipation (may exacerbate constipation).
7. Dipyridamole as monotherapy for cardiovascular secondary prevention (no evidence for efficacy).
8. Aspirin:
  - with a past history of peptic ulcer disease without histamine H2 receptor antagonist or
  - Proton Pump Inhibitor (risk of bleeding).
  - at dose > 150mg day (increased bleeding risk, no evidence for increased efficacy).

- with no history of coronary, cerebral or peripheral vascular symptoms or occlusive event (not indicated).

- to treat dizziness not clearly attributable to cerebrovascular disease (not indicated).

**9. Warfarin:**

- for first, uncomplicated deep venous thrombosis for longer than 6 months duration (no proven added benefit).

- for first uncomplicated pulmonary embolus for longer than 12 months duration (no proven benefit).

Anexo III: Índice MAI

Table 1. Medication Appropriateness Index <sup>o</sup>	
Question	score <sup>(a)</sup>
1. Is there an indication for the drug?	3
2. Is the medication effective for the condition?	3
3. Is the dosage correct?	2
4. Are the directions correct?	2
5. Are the directions practical?	2
6. Are there clinically significant drug-drug interactions?	2
7. Are there clinically significant drug-disease/condition interactions?	1
8. Is there unnecessary duplication with other drug(s)?	1
9. Is the duration of therapy acceptable?	1
10. Is this drug the least expensive alternative compared with others of equal utility?	1
Maximal score of inappropriateness	18
<sup>a</sup> A weight of three is given for indication and effectiveness. A weight of two is assigned to dosage, correct directions, practical directions and drug-drug interactions. A weight of one is assigned to drug-disease interactions, expense, duplication and duration. <sup>9</sup> These results in a total combined score of 0 to 18 (0 meaning the drug is appropriate and 18 representing maximal inappropriateness).	

## Anexo IV: Tabla START

Table 5. Potential prescribing omissions identified by the START criteria	
CRITERIA	
A Cardiovascular system	
1 y 2 Warfarin (Acenocumarol) or Aspirin in the presence of chronic atrial fibrillation (AF).	7
5 Statin therapy with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease, where the patient's functional status remains independent for activities of daily living and life expectancy is >5years.	6
6 Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor with chronic heart failure.	3
B Respiratory system	
1 Regular inhaled beta 2 agonist or anticholinergic agent for mild to moderate asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	7
C Central nervous system	
1 L-DOPA in idiopathic Parkinson's disease with definite functional impairment and resultant disability.	1
2 Antidepressant drug in the presence of moderate-severe depressive symptoms lasting at least 3 months.	5
D Gastrointestinal system	
1 Proton pump inhibitor with severe gastro-oesophageal acid reflux disease	1
2 Fibre supplement for chronic, symptomatic diverticular disease with constipation.	2
E Musculoskeletal system	
3 Calcium and Vitamin D supplement in patients with known osteoporosis.	12
F Endocrine system	
1 Metformin with Type 2 diabetes (in the absence of renal impairment*).	3
3 Antiplatelet therapy in diabetes mellitus with co-existing major cardiovascular risk factors (hypertension, hypercholesterolaemia, smoking history).	3
4 Statin therapy in diabetes mellitus if co-existing major cardiovascular risk factors present.	8
TOTAL Potential prescribing omissions	58
*Serum creatinine >150 mmol l-1, or estimated GFR 20-50 ml min-1.	

## Anexo V: Algoritmo de Naranjo

### Algoritmo de Naranjo y Cols. (APS)

Preguntas	Sí	No	Se desconoce	Puntuación
1. ¿Existen informes previos concluyentes sobre esta reacción adversa?	+1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa tras administrar el fármaco?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa al suspender el medicamento o administrar un antagonista selectivo?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa al administrar placebo?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (aparte del medicamento) que pudieran haber causado la reacción adversa?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa readministrando el medicamento?	-1	+1	0	
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos?	+1	0	0	
8. ¿Se agravó la reacción al aumentar la dosis o menguó al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Había tenido el paciente una reacción parecida a fármacos similares en alguna exposición previa?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el efecto indeseable por cualquier evidencia objetiva?	+1	0	0	

Anexo VI: Tabla utilizada de la herramienta de gatillos “trigger tool”

Cares Module Triggers		+ Event Description and Harm Category (E-I)	Medication Module Triggers		+ Event Description and Harm Category (E-I)
C1	Transfusion or use of blood products		M1	<i>Clostridium difficile</i> positive stool	
C2	Code/arrest/rapid response team		M2	Partial thromboplastin time greater than 100 seconds	
C3	Acute dialysis		M3	International Normalized Ratio (INR) greater than 6	
C4	Positive blood culture				
C5	X-ray or Doppler studies for emboli or DVT		M4	Glucose less than 50 mg/dl	
C6	Decrease of greater than 25% in hemoglobin or hematocrit		M5	Rising BUN or serum creatinine greater than 2 times baseline	
C7	Patient fall		M6	Vitamin K administration	
C8	Pressure ulcers		M7	Benadryl (Diphenhydramine) use	
C9	Readmission within 30 days		M8	Romazicon (Flumazenil) use	
C10	Restraint use		M9	Naloxone (Narcan) use	
C11	Healthcare-associated infection		M10	Anti-emetic use	
C12	In-hospital stroke		M11	Over-sedation/hypotension	
C13	Transfer to higher level of care		M12	Abrupt medication stop	
C14	Any procedure complication		M13	Other	
C15	Other				

Anexo VII: Columna de recomendaciones/alternativa agregada a la tabla STOPP ante cada PIM (a) y a la tabla START ante cada PPO (b)

Anexo VII a

STOPP-START				RECOMENDACIÓN FAR	
STOPP INDICACION	ENFERMEDAD	DROGA	RECOMENDACIÓN	COMENTARIOS GENERALES	AJUSTE DOSIS
Digoxina a dosis superiores a 125ug/día a largo plazo en presencia de insuficiencia renal (aumento de riesgo de intoxicación)	Insuficiencia Renal Crónica	<b>Digoxina</b>	No recomendada	Rango 1-2ng/dl. Hacer ECG para control. Si hay signos de intoxicacion hacer diariamente.	<b>Ajustar dosis a 125mg y solicitar niveles de digoxina al ingreso* (esta hecho el protocolo de cinetica de digoxina en farmacia)</b>
Diuréticos de asa para los edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardiaca (no hay evidencia de su eficacia, las medias compresivas son normalmente más apropiadas)	Edemas Maleolares	<b>Furosemida</b>	No recomendada	<b>Nunca la primera opción es diuréticos de ASA en ancianos</b>	12,5mg/d de hidroclorotiazida aumentar hasta 25mg/ no mas alla. Clortalidom 12,5mg/d hasta 25mg/ no mas alla. Furosemida no. Espironolactoma 25 50mg/d en 1-2 tomas. Vigujilar potasio, y natremia. Produce ginecomastia. Asociaci de diuretcos: 12,5 de hidrclorotiazida hasta 25mg/d. Con amiloride iguales dosis, amiloride hasta 5mg/d.

<p>Diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión (existen alternativas más seguras y eficaces)</p>		<p><b>Furosemida</b></p>	<p>No recomendada</p>	<p><b>Nunca la primera opción es diuréticos de ASA en ancianos</b></p>	<p>Asociación de diurético hidroclorotiazida con espironolactona hasta 25mg/HCTZ. Cuando estos dos antihipertensivos se asocian hay que vigilar potasio sérico. Si no se puede dar esta asociación atenolol 25mg/d con aumentos de 12,5mg, evitar llegar a dosis de 100mg/d.</p>
<p>Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota (pueden exacerbar la gota)</p>	<p>Gota</p>	<p><b>Clortalidona, hidroclorotiazida</b></p>	<p>No recomendada</p>	<p><b>Evitar, o ajustar dosis. En caso de HTA en el que es de primera elección los diuréticos tiazídicos reemplazar por espironolactona .</b></p>	<p>Con dosis hasta 25mg/d vigilar presión ocular, si hay que aumentar dosis pasar a espironolactona, vigilar potasio y sodio. También vigilar efectos de ginecomastia y de hipernatremia.</p>

Anexo VII b

STOPP START ORIGINAL				RECOMENDACIÓN FARMACÉUTICO		
START INDICACION	ENFERMEDAD	DROGA	RECOMENDACIÓN	ALTERNATIVA	AJUSTE DOSIS	INTERACCIONES DE RELEVANCIA
Warfarina en presencia de una fibrilación auricular crónica	Fibrilación Auricular Crónica	<b>Warfarina</b>	Recomendada	START. Comenzar con dosis bajas y vigilar estrechamente. Dabigatran o acenocumarol.		
AAS en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando la warfarina esté contraindicada pero no lo esté el AAS	Fibrilación Auricular Crónica	<b>AAS</b>	Recomendada	AAS 100mg	No superar los 100mg/d	