

Trabajo Fin de Máster

Prescripción potencialmente inadecuada
en personas mayores.
Una revisión actualizada.

Potentially inappropriate prescription in
the elderly.
An updated review.

Autora

María Isabel Manga González

Director

Dr. Ángel Gasch Gallen

Facultad de Ciencias de
la Salud

2020-2021

Abreviaturas

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

Algoritmo GP –GP: Algoritmo good palliative - geriatric practice

AVD: actividades de la vida diaria

EA: eventos adversos

EAM: eventos adversos a medicamentos

GI: gastrointestinales

IBP: inhibidores de la bomba de protones

MAP: médico de atención primaria

MPI: medicamentos potencialmente inadecuados

PI: prescripción inadecuada

POP: posibles omisiones de prescripción

PPI: prescripción potencialmente inadecuada

PRM: Problemas Relacionados con la Medicación

PRN: "Pro re nata" / "Si es necesario" / "Si precisa" (medicación)

RNM: Resultados Negativos asociados con la Medicación

UCE: unidad de corta estancia

1. Resumen

Introducción: el aumento de la esperanza de vida hace que haya un incremento de dependencia y discapacidad en el proceso de envejecimiento. Las personas mayores son un grupo heterogéneo, en el que a menudo coexisten múltiples enfermedades para las que se prescribe un elevado número de medicamentos clasificados como potencialmente inapropiados, que contribuyen al aumento de efectos adversos frente a su beneficio clínico en esta población, existen distintas herramientas para detectar la prescripción potencialmente inadecuada (PPI), siendo los criterios de Beers y STOPP-START (screening tool of older people´s prescriptions/ screening tool alert to right treatment) los más utilizados en Europa.

Objetivo: analizar la información científica actual sobre la prescripción potencialmente inadecuada y sus efectos en personas mayores de 65 años.

Metodología: se revisaron artículos pertenecientes a 3 bases de datos (PubMed, Scielo y ScienceDirect) y se incluyeron finalmente 21 artículos en la revisión actualizada. De los artículos seleccionados se extrajo la siguiente información: las referencias del artículo, información sobre la población objeto de estudio: número de participantes, edad, sexo y características; el diseño del estudio, herramientas de medición de la prescripción inadecuada; los resultados y las conclusiones del estudio. Los criterios de inclusión de los artículos seleccionados fueron estudios publicados posteriores al año 2015; población mayor de 65 años y disponibilidad de texto completo.

Resultados: la frecuencia de prescripción inadecuada (PI) varía del 17-81%, siendo más frecuente en mujeres. Los grupos terapéuticos más prescritos inadecuadamente son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), ansiolíticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y las posibles omisiones de prescripción (POP) más comunes son el calcio de forma conjunta con la vitamina D.

Conclusiones: los resultados del estudio confirman una elevada frecuencia de prescripción inadecuada en los mayores de 65 años, sobre todo en el sexo femenino, que varía según el método de detección utilizado en los estudios seleccionados.

Palabras clave: prescripción potencialmente inadecuada, efectos adversos, ancianos.

Abstract

Introduction: Increasing life expectancy means that there is an increase in dependency and disability in the ageing process. Older people are a heterogeneous group, in which multiple diseases often coexist for which a high number of medicines classified as potentially inappropriate are prescribed, contributing to the increase of adverse effects versus their clinical benefit in this population. Different tools exist to detect potentially inappropriate prescribing (PIP), with the criteria of Beers and STOPP-START (screening tool of older people's prescriptions/screening tool alert to right treatment) being the most widely used in Europe.

Objective: to analyse current scientific information on potentially inappropriate prescribing and its effects in people over 65 years of age.

Methodology: articles from 3 databases (PubMed, Scielo and Science Direct) were reviewed and 21 articles were finally included in the updated review. The following information was extracted from the selected articles: selected: the references of the article, information on the study population; number of participants, age, sex and characteristics; the design of the study, tools for measuring inappropriate prescribing; the results and conclusions of the study. The inclusion criteria for the selected articles were studies published after 2015; population over 65 years of age and availability of full text.

Results: The frequency of inappropriate prescribing (IP) varies from 17 to 81%, being more frequent in women, the most inappropriately prescribed therapeutic groups are proton pump inhibitors (PPIs), anxiolytics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the most common possible omissions of prescription (POP) are calcium in conjunction with vitamin D.

Conclusions: the results of the study confirm a high frequency of inappropriate prescribing in the over-65s, especially in the female sex, which varies according to the screening method used in the selected studies.

Keywords: potentially inappropriate prescribing, adverse effects, elderly.

Índice

1. Resumen / Abstract	2 - 3
2. Introducción	5 - 8
3. Objetivos	9
4. Metodología	10 - 11
5. Resultados.....	12 - 21
6. Discusión.....	22 - 24
7. Conclusiones	25
8. Bibliografía	26 - 29
9. Anexos	30 - 32

2. Introducción

El incremento de la esperanza de vida favorecido por los avances terapéuticos, se refleja en el porcentaje de crecimiento anual en personas mayores de 65 años, exactamente un 19,5% (datos del INE, 2020), estimando que para el año 2050 la cifra alcance el 30% de la población española, incrementando por ende la dependencia y discapacidad en la población.

Este grupo etario debido a la pluripatología y polifarmacia junto a las modificaciones fisiológicas como consecuencia del envejecimiento, lo hace más vulnerable ante problemas relacionados con los medicamentos (PRM), ya que los fármacos que se comercializan tienen como objetivo el tratamiento de enfermedades en esta población pero los estudios realizados antes de comercializarlos, no suelen incluir a esta población, por lo que se debe tener un especial cuidado en el manejo de estos, sobre todo en los mayores frágiles con múltiples comorbilidades, ya que presentan mayor riesgo.¹

El concepto de PRM se utilizó por primera vez en 1990 en EEUU por Hepler y Strand, definiendo 8 tipos diferentes de PRM, 8 años después publicaron su segunda clasificación con 7 tipos, agrupándolos en 4 necesidades relacionadas con la farmacoterapia: indicación, efectividad, seguridad y cumplimiento.

Definieron PRM como "cualquier suceso no deseable experimentado por el paciente, que implica o se sospecha que implica un tratamiento farmacológico y que interfiere real o potencialmente con un resultado deseado del paciente"^{2, 3, 4}

En España, en el año 1998, se reunieron en Granada un grupo de investigación en atención farmacéutica y de esa reunión, conocida como el Primer Consenso sobre Atención Farmacéutica, salió publicada la definición y clasificación de PRM. En dicha clasificación aparecían 6 y no 7 tipos. Posteriormente, tuvieron lugar en 2002 y 2007 el segundo y tercer consenso de Granada, donde se modificaron tanto las definiciones como la clasificación de los PRM.

En el Tercer Consenso de Granada, se planteó un nuevo enfoque, asumiendo la entidad de los PRM, como causas de Resultados Negativos de la Medicación (RNM) y los establecieron en 6 categorías (ANEXO 1), englobando aquellos efectos en la persona no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

Los PRM se definen como "aquellas situaciones que, en el proceso de uso de medicamentos estos causan o pueden causar la aparición de un PRM". Los PRM son elementos del proceso (entendiendo por tal todo lo que acontece antes del resultado) que suponen para la persona un mayor riesgo de sufrir un RNM.^{5, 6, 7}

Cuando no se alcanza el objetivo con la utilización de la farmacoterapia, seleccionada por el profesional sanitario (diagnóstico, prevención, curación o control de la enfermedad, o ante un nuevo problema de salud debido a la utilización del medicamento), es cuando nos encontramos ante un RNM

Los problemas relacionados con medicación que pueden causar resultados negativos en esta son: la administración errónea del medicamento; características del paciente, conservación inadecuada, contraindicación, dosis, pauta y/o duración no adecuadas,

duplicidad, errores de dispensación, errores de prescripción, incumplimiento por parte del paciente, interacciones, probabilidad de efectos adversos y problemas de salud tratados insuficientemente.

La prescripción potencialmente inadecuada (PPI) es uno de los factores asociados a la RNM, como se ha señalado anteriormente, esta causa es prevenible por los profesionales sanitarios, se considera prescripción potencialmente inapropiada de fármacos aquella cuyo riesgo de efectos adversos es mayor que el beneficio clínico de su utilización, pudiendo utilizar alternativas terapéuticas más eficaces y seguras, corroboradas por evidencia científica existente.

La PPI influye incrementando los eventos adversos de la población mayor, pudiendo incrementar la morbilidad, prolongación de estancia de hospitalización y de asistencia sanitaria urgente e incluso aumentar el consumo de recursos sanitarios y elevar estos costes.^{8,9,10,11}

Para abordar la prescripción inadecuada, se usan herramientas validadas para adecuar los tratamientos farmacológicos, estos métodos de medición se dividen en dos grupos: métodos implícitos, basados en el juicio clínico y métodos explícitos, basados en listas de criterios. Estos métodos cuentan con ventajas, desventajas, utilidades y limitaciones.

Los métodos explícitos, se crean a través de consenso con el método Delphi, estos cuentan con las siguientes ventajas: consistencia en casos individualizados; pueden adaptarse a sistemas informáticos; pueden incorporar información de la literatura y de paneles de expertos; son de fácil uso. Y las desventajas: no permiten individualizar; pueden producir falsos positivos; necesidad de problemas pre-especificados; pérdida de problemas que sólo son identificados reproducibles en la evaluación íntegra del paciente.¹²

Los más utilizados son los Criterios Beers y STOPP-START, pero existen otros como NORGEP Criterias (Norwegian General Practice Criteria, 2009), PRISCUS list (2010, desarrollado en Alemania), French consensus Panel list/ Laroche (2007), etc.^{13, 14, 15, 16,17}

Los métodos implícitos cuentan con las siguientes ventajas: permiten individualizar; no requieren que los problemas estén pre-especificados. Y las desventajas: dependen del conocimiento, la experiencia y la capacidad del profesional que las aplica; peor consistencia; dificultad en la obtención de medidas válidas y reproducibles.¹²

El más utilizado es el método Medication Appropriateness Index (MAI).¹⁸

Otros métodos considerados mixtos, no muy utilizados en España es el Minimun Data Set (MDS) y otros más conocidos como es el Proyecto ACOVE, MARC y ES-PIA.^{19, 20, 21,22}

A continuación se van a desarrollar los métodos más utilizados nombrados anteriormente.

Los Criterios de Beers, desarrollados en 1991 (EEUU) por Beers et al., detectan posibles PPI en pacientes institucionalizados, mediante una lista de fármacos que deben evitarse en personas mayores de 65 años, ya que pueden ser ineficaces o presentar riesgos pudiendo preescribir alternativas más seguras. Se han estado actualizando posteriormente (1994, 1997, 2003, 2012, 2015) y la última versión del 2019, revisada por la sociedad americana de geriatría.

Estos criterios cuentan con una validación y una amplia utilización. Sus limitaciones son la no evidencia en descenso de reacciones adversas medicamentosas (RAM), no tiene en cuenta duplicidades, ni inframedicación e incluyen medicamentos que no son utilizados en Europa, dificultando su uso en nuestro país con la versión original.^{13, 23, 24, 25, 26, 27,28}

Los criterios STOPP/START, desarrollados en Europa en 2008 por O'Mahony y col. Sociedad Europea de Geriatria y Gerontología también por método Delphi.

Los criterios STOPP exponen los posibles casos de PI en pacientes mayores de 65 años y los criterios START recomiendan el inicio de la toma de medicamentos indicados cuando no existe contraindicación para su uso, abordándose así la las posibles omisiones de prescripción (POP) constituyendo una novedad respecto a otros criterios.

Su última actualización es de 2014, consta de 87 recomendaciones STOPP y 34 START, aumentando respeto a las anteriores de forma considerable el número de criterios. Las recomendaciones propuestas están agrupadas en sistemas fisiológicos siendo más fáciles de relacionar con el diagnóstico y este método cuenta con interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad. Estos criterios cuentan con múltiples ventajas como reproducibilidad, incluye fármacos disponibles en Europa y América.^{14, 28, 29}

Comparando los criterios Beers y STOPP-START, en el estudio de Blanco-Reina E. et al, observo que los STOPP obtenían una mayor capacidad de detección de PPI que los Beers de la versión 2003, frente a los Beers 2012 no se obtuvieron datos significativos, de la misma manera que San-José A. et al mostro una mayor detección en STOPP que en los criterios Beers (versión 2003), de acuerdo con esto Fajreldines AV. Et al., observaron una mayor detección en STOPP, utilizando la versión 2012 en criterios Beers.^{30, 31, 32}

Como método implícito, contamos con MAI (Medication Appropriateness Index) desarrollado por Hanlon y cols. en 1992. Usado en numerosos países y traducido a diversas lenguas. Este sistema mide la adecuación de cada medicamento y permite monitorizar cambios en el tiempo, a través de 10 ítems que son valorados en tres grados (A: apropiado, B: parcialmente apropiado, C: inapropiado). Cada ítem marcado como inapropiado tiene una puntuación que oscila entre 1 y 3 dependiendo de su importancia como contribuyentes al concepto de adecuación terapéutica. La puntuación para cada fármaco oscila entre 0 y 18 puntos, de manera que a mayor puntuación, menor adecuación terapéutica.

Este método se puede utilizar en múltiples ámbitos (hospitalario, primaria, residencias, oficina de farmacia). Con sólo tres preguntas de indicación, efectividad y duplicación, podría detectar situaciones de medicamentos innecesarios y polimedicación en el paciente. Con entrenamiento del profesional que lo aplica, ha demostrado tener una fiabilidad aceptable y detectar RAM.

Sus limitaciones son la gran cantidad de tiempo invertido, no valora patologías sin tratar y no tiene en cuenta el incumplimiento en la efectividad.^{18, 28}

Otros como el Proyecto ACOVE (Assesing Care of Vulnerable Elderly) desarrollado por Wenger y Shekelle en 2001. Consta de 217 indicadores de calidad basados en la mejor evidencia científica en mayores vulnerables. Un grupo de estos indicadores está dedicado a la medicación, en el que definen varios indicadores de calidad de prescripción que detectan tanto prescripción inadecuada como sobreutilización e infrutilización. La mayoría de la información necesaria para medir la calidad de la

prescripción a través de los indicadores se puede obtener a través de la historia clínica. La tercera actualización del método ACOVE incluye 392 indicadores de calidad sobre 26 diferentes condiciones clínicas, solo el 29% sobre aspectos farmacológicos.^{20, 28, 33}

Dentro de las estrategias dirigidas a profesionales sanitarios, estaría el proyecto MARC, impulsado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2014, Madrid). Realizando una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos, esta incluye: 14 grupos de medicamentos y 4 medicamentos específicos considerados los más frecuentes en inducir errores de medicación graves, que pueden afectar la seguridad del paciente.²¹

Proyecto ES-PIA lanzado en 2019 mediante una lista de prescripción inadecuada en pacientes geriátricos, adaptada a los medicamentos y hábitos de prescripción de nuestro entorno. Ordenada por aparatos y sistemas, según la clasificación ATC (sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química), incluye 138 afirmaciones, que explican por qué el fármaco o grupo terapéutico no debería emplearse en ancianos y la razón por la que se considera prescripción inadecuada, con 4 grados: (1, si existe más riesgo que beneficio en la prescripción; 2, si existen dudas acerca de la eficacia de la prescripción; 3, riesgo elevado de interacciones, con otros fármacos o con enfermedades; 4, prescripción inadecuada por omisión.)

En esta elaboración se han utilizado criterios validados de base e incluyen 78 afirmaciones nuevas, que proceden de las fichas técnicas de los medicamentos o del sistema Micromedex® (herramienta sobre farmacología que incluye las bases de datos drugdex, diseasedex y martindale).²²

Para prevenir la prescripción potencialmente inapropiada se deben implementar estrategias eficaces en la adecuación terapéutica, principalmente en grupos etarios de mayor riesgo como los ancianos, pudiendo reducir así la incidencia de RNM, en concreto de la prescripción inapropiada, con un claro beneficio sanitario y económico.

Algunas de las estrategias para reducirlos son:

1. Promocionar la educación del equipo asistencial mediante cursos de formación continuada y ofrecer material informativo actualizado con la última evidencia científica.³⁴
2. Introducir sistemas de prescripción electrónica asistida (PEA), con alertas de métodos de detección de PPI validados, dosis, interacciones farmacológicas que ayude a la toma de decisiones, originando un descenso de PI y mejorando las prescripciones del paciente.
3. Enfoque de un equipo multidisciplinar (enfermeras, farmacéuticos y el médico) trabajando en forma coordinada y revisar la lista de medicamentos, conocer y observar los problemas potenciales derivados del uso continuo de la medicación, lo que ha demostrado ser eficaz en mejorar la calidad de la prescripción en el adulto mayor y disminuir significativamente las PPI.^{35, 36, 37}
4. Revisar la medicación siempre que se tiene contacto con el paciente tanto en consulta ambulatoria u hospitalización y realizar un seguimiento farmacoterapéutico.³⁸

3. Objetivos

Objetivo principal: Analizar la información científica actual sobre la prescripción potencialmente inadecuada y sus efectos en personas mayores de 65 años.

Objetivos secundarios:

-) Analizar la frecuencia de administración de los medicamentos potencialmente inadecuados más prescritos en mayores de 65 años.
-) Describir los grupos terapéuticos más frecuentemente en la PPI en mayores de 65 años.
-) Identificar dentro de los mayores de 65 años el sexo que mas predisposición tiene a sufrir una PPI.
-) Estudiar la información existente relativa a los efectos sobre la salud de la PPI en mayores de 65 años.

4. Metodología

En la presente revisión actualizada se siguió la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses) (ver Figura 1). Se usaron las bases de datos de Pubmed, Scielo y Science Direct para identificar estudios relevantes publicados.

Pregunta de investigación en formato PICO

-) P: Personas mayores de 65 años con prescripción potencialmente inadecuada.
-) I: Frecuencia y factores de riesgo de una PPI.
-) C: Personas mayores de 65 años con prescripción adecuada.
-) O: La PPI afecta de manera negativa sobre la salud de las personas mayores de 65 años.

La estrategia de búsqueda de los términos se realizó en español e inglés y de forma individual en cada una de las bases de datos, dependiendo de los requisitos de cada una de ellas. Las palabras clave empleadas en la búsqueda fueron: "inappropriate prescribing", "potentially inappropriate prescribing", "adverse effects", "elderly".

Tabla 1. Bases de datos y criterios de inclusión.

Fuentes de información	Criterios de inclusión	Filtros aplicados en la búsqueda
SCIENCE DIRECT	((inappropriate prescribing OR potentially inappropriate prescribing) AND (adverse effects) AND (elderly))	Free full text, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Humans, 65+ years, 2015 – 2021
PUBMED	((inappropriate prescribing OR potentially inappropriate prescribing) AND (adverse effects))	Open access, 2015 – 2021, review articles, research articles
SCIELO	(prescripción potencialmente inadecuada OR prescripción inadecuada)	2015 – 2021

4.1 - Criterios de inclusión y exclusión:

Una vez, identificados los artículos potencialmente válidos se procedió a la selección y exclusión de artículos a través del título y de la lectura de resúmenes. Los criterios de inclusión de los artículos fueron los siguientes:

- Se incluyeron estudios observacionales y estudios de intervención
- Se incluyeron estudios publicados posteriores al año 2015
- Estudio realizado en humanos
- Población del estudio de personas de más de 65 años
- Disponibilidad de texto completo

Por otro lado, se excluyeron los estudios que fueran reportes de caso, revisiones sistemáticas, meta-análisis, no realizados con humanos, personas menores de 65 años y que estuvieran fuera del periodo de tiempo seleccionados en los criterios de inclusión.

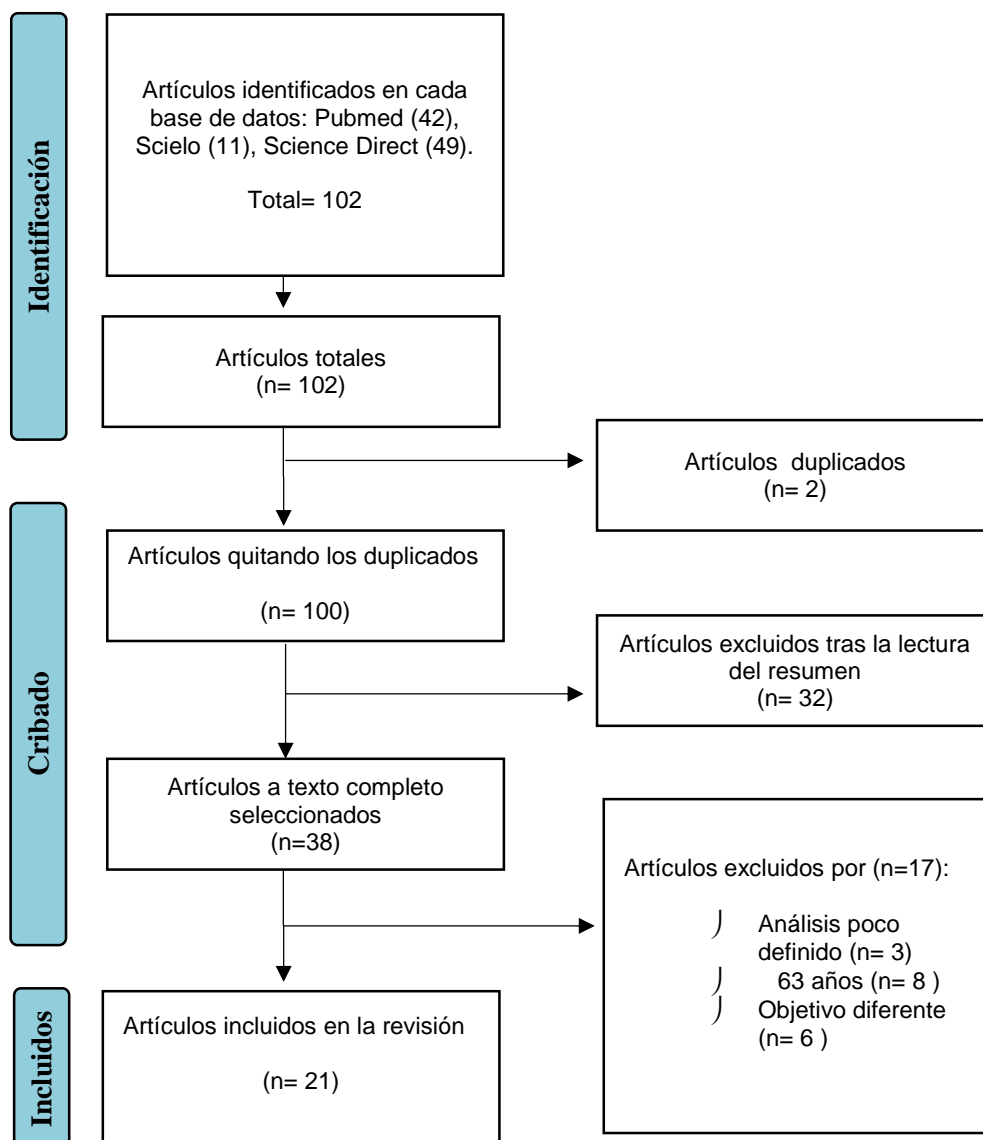
4.2 - Análisis de los artículos:

Se extrajo la siguiente información de los artículos seleccionados: las referencias del artículo (autor, año, lugar); información sobre la población objeto de estudio (número de participantes, edad, sexo y características); diseño del estudio (longitudinal, transversal, observacional o experimental); herramientas de medición de la prescripción inadecuada; los resultados y las conclusiones del estudio.

4.3 – Evaluación de la calidad metodológica de los artículos seleccionados:

Para evaluar la calidad metodológica se ha seguido la herramienta de evaluación de calidad de estudio según National Heart, Lung, and Blood Institute (2017). (ANEXO 2, 3, 4)

4.4 - Prisma Flow Diagram: (Figura 1)



5. Resultados

Tras el análisis y la selección de artículos, se seleccionaron un total de 21 artículos cuyas características y principales resultados pueden consultarse en la Tabla 2. De esta selección dieciséis son observacionales y cinco son estudio de intervención. La calidad de los estudios, según NHBLI, se presenta en la Tabla 3.

Los estudios seleccionados tienen como objetivo común, detectar las prescripciones potencialmente inadecuadas a través de métodos validados o programas basados en evidencia, en mayores de 65 años.

En general, se observó que se realizaba la PPI en una frecuencia entre 11% y 81% y que predominaban los medicamentos relacionados con la ansiedad, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Además la frecuencia de administración de medicamentos PPI es en su mayoría, en mujeres, según los estudios seleccionados. En general los estudios se centran más en la evaluación de la existencia de PPI, mediante la aplicación de instrumentos de detección, que en identificar los efectos que dicha prescripción ejerce en la salud de las poblaciones estudiadas. Los instrumentos de medida más utilizados para valorar la existencia de PPI son los métodos explícitos, concretamente los criterios Beers y STOPP-START.

San-José A., et al. (2015)³¹ estudiaron la prescripción inadecuada en pacientes mayores de 86 años, observando una alta prevalencia de polifarmacia, MPI y POP. Las benzodiazepinas eran los MPI más prescritos y las POP eran los suplementos de calcio junto a la vitamina D, más frecuentes en pacientes con osteoporosis. Según los criterios Beers el 47% tenía al menos un MPI, el 63,3% según STOPP y las POP según START 53,6% y ACOVE un 59,4%.

Fajreldines AV., et al. (2016)³² observó una PPI según criterios Beers de un 61,4% y en STOPP 65,4%, siendo los fármacos más prescritos las benzodiazepinas y AAS. Las POP con START fueron de un 27%, siendo los más habituales calcio y vitamina D. Con relación a la tasa de EAM este estudio encontró un 15,3% de EAM debidas a MPI. Los EAM graves más observados fueron sangrados por AINES y anticoagulantes.

Delgado-Silveira E. et al. (2015)³⁷ realizaron una intervención según criterios STOPP-START detectaron un 65% de PPI. El total de PPI en START fue del 36% (hospitalizados 39,8% e institucionalizados 14,2%) y de STOPP el 29% (hospitalizados 31% e institucionalizados 17,9%).

En su artículo Piau A., et al. (2017)³⁹ a través de la valoración y optimización de cuidados de los pacientes ingresados en una unidad geriátrica realizaron 543 cambios de medicación, 397 medicamentos suspendidos (16,9% reemplazados) y se introdujo 99 medicamentos (93 por infrautilización), por lo tanto el 83,3% de los pacientes tuvieron una modificación en su tratamiento. Los MPI que se suspendieron más frecuentemente fueron para tratar la enfermedad de reflujo gastroesofágico y úlceras pépticas.

Campins L., et al. (2017)⁴⁰ en su estudio realizado en ancianos polimedcados (grupo de intervención: revisión del tratamiento por un farmacéutico; intervención de control:

práctica clínica habitual), reveló que el 26,5% de las prescripciones eran potencialmente inadecuadas. Hubo una mayor interrupción y ajuste de los fármacos en el grupo control en el seguimiento de 3, 6 y 12 meses, disminuyendo un 5% a los 6 meses en el grupo de intervención.

En el estudio de Urzal J., et al. (2019)⁴¹ se observa una alta prevalencia de polifarmacia, un 72 – 76% en su muestra y en la prescripción inadecuada que variaba en un 11,2 – 17,2% siendo el fármaco más PI los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el menor las benzodiazepinas.

Pujal M. (2016)⁴² realizó un análisis comparativo en pacientes oncohematológicos, observando en su muestra una prevalencia de prescripción de IBPs en la población oncológica del 56% y hematológica del 63%, estos tenían una prescripción inadecuada del 72% y 12% respectivamente. La prescripción inadecuada de un IBP favorece las interacciones farmacológicas y efectos adversos derivados del uso prolongado, observándose en el estudio 4 pacientes con posibles interacciones farmacológicas del IBP con el tratamiento oncoespecífico.

Clyne B., et al. (2016)⁴³ observan una prevalencia de PPI en el inicio de su estudio en IBPs del 60%, después de un año de seguimiento en atención primaria, se observó que el 13% del grupo de intervención tuvo una nueva PPI y el grupo control una PPI del 20%, por lo tanto, disminuyendo la probabilidad de una PPI en el grupo de intervención.

En el estudio de Rodríguez del Río E., et al. (2018)⁴⁴ la frecuencia de pacientes con al menos una PPI fue de un 82,1% al ingreso (STOPP 73,2% - START 46,4%) y de un 76,5% al alta (STOPP 64,2% - START 40,8%). No se encontró ningún factor predictivo entre tener al menos una PPI, con tener algún EA a 30 días ni a 180 días de manera global, en cambio individualizando los procesos clínicos las PPI detectadas de los fármacos relacionados con el proceso neuropsiquiátrico y riesgo de caídas se asociaron de forma estadísticamente significativa con el deterioro funcional a los 30 días del alta. Los pacientes en los que se omitieron fármacos del sistema cardiovascular, cuando estaban indicados, tuvieron mayor riesgo de reingreso a los 180 días.

Nyborg G., et al. (2017)⁴⁵ a través de los criterios NORGEP-NH, observó que el 43,8% tenía al menos un MPI. Al incluir medicamentos PRN, el porcentaje de residentes afectados por al menos un MPI aumentó a 69,9%. Las probabilidades de recibir MPI fueron mayores para el grupo con puntuación más alta de AVD, las probabilidades de recibir 3 o más psicofármacos fueron mayores también en este grupo, las mujeres estudiadas tenían un mayor riesgo que los hombres en recibir PPI.

Primejdie DP., et al. (2016)⁴⁶ realizó una comparativa en las prescripciones de personas institucionalizadas y personas con prescripciones del ambulatorio, se identificaron MPI en el 34,49% de las prescripciones ambulatorias y en el 82,41% de los pacientes institucionalizados. La posible subprescripción de terapias cardiovasculares fue más frecuente en las prescripciones ambulatorias (55,34% del total de MPI). En ambos grupos los AINE (56,66% de las prescripciones ambulatorias y 35,63% de los pacientes institucionalizados) y benzodiazepinas (26,66% de prescripciones ambulatorias y 24,13% de institucionalizados) fueron predominantemente mal prescritos.

Boersma MN. et al. (2019)⁴⁷ en su estudio de intervención (uso de STRIP Assistant), observo que se realizaron significativamente más cambios de medicación en el grupo de intervención que en el grupo de control (POP 26,2% vs 3,4%) y (MPI 46,2% vs 15,3%), la mortalidad posoperatoria a los tres meses no difirió significativamente entre los grupos de intervención (13,1%) y control (12,1%).

Rivera-Plaza L. (2018)⁴⁸ observó un 80,6% de prescripción inadecuada en su muestra, predominando los criterios STOPP (67,4%) frente a los criterios START, (53,3%). Dentro de las POP, el más observado la vacuna trivalente anual contra la gripe estacional (29,4%) y los suplementos de calcio y vitamina D (7,3%) y dentro de los MPI más frecuentes fueron las benzodiazepinas (riesgo de caídas (32,5%), uso prolongado (31,9%)).

Pastor-Cano J. et al. (2018)⁴⁹ describieron en su muestra la prescripción potencialmente inadecuada por AINEs, de acuerdo a los criterios Beers originales afectó a 439 pacientes (5,6%), este valor se elevó a 551 (7,0%) al utilizar la versión adaptada. Si tenemos en cuenta solamente los pacientes expuestos a AINE (n=4.062) este valor aumentó al 13,6%. Los principios activos con mayor riesgo de PPI para los pacientes expuestos fueron el AAS a dosis analgésicas (21,7%) y el Meloxicam (19,0%), datos elevados frente a Ibuprofeno (13,1%) o Dexketoprofeno (11,1%) que presentaron mayor volumen de prescripción. En ambas versiones, la PPI por AINE no genera un incremento significativo en el sangrado gastrointestinal respecto a recibir AINE.

Santolaya-Perrín R. Et al. (2016)⁵⁰ evaluaron 3243 prescripciones de medicamentos de las cuales 303 eran PPI (9,3%), también se identificaron 278 medicamentos que eran POP (8,6%). En cuanto al número de pacientes que presentaron PPI, de los 323 pacientes asignados al grupo de la intervención, 262 presentaron alguna PPI lo que supone una prevalencia del 81,1%. La PPI más frecuente fue las benzodiazepinas, seguido de antiagregantes, en cuanto a las POP fue el incumplimiento de la vacunación antineumocócica.

Herrera E AM. Et al. (2016)⁵¹ mostraron según criterios STOPP que el 50,7% de la población de estudio tenía al menos una prescripción inadecuada. El fármaco más comúnmente recetado sin estar indicado era el ácido acetilsalicílico, seguido del IBP para la úlcera péptica.

Odhayani Al A. et al. (2017)⁵² observaron que el 52,5% de los participantes del estudio usaban uno o más MPI, según criterios Beers (17,3% usaba dos MPI). De forma aislada uno de los paciente estaba usando 10 MPI simultáneamente y otro 12. Los analgésicos y los opioides fueron los MPI más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal, seguidos de los antipsicóticos (risperidona y quetiapina).

Al-Azayzih A. et al. (2020)⁵³ analizaron la prescripción conjunta de AINE con otros fármacos que interactúan, según criterios Beers (fármacos que podrían aumentar el sangrado y la úlcera gastrointestinal inducidos por los AINE) observaron los siguientes resultados de PPI: 6,3% AINE + warfarina y otros anticoagulantes; 3% AINE + corticosteroides y 8% AINE + otros AINE o antiagregantes plaquetarios .

Cateau D. et al. (2021)⁵⁴ identificaron que el número de medicación por paciente era de 7,3; de esta, 2,2 eran PPI (basados en NORGEF-NH y criterios Beers). Los psicodélicos, psicoanalépticos y antihipertensivos fueron los MPI más utilizados. En su estudio realizaban un seguimiento de de dos años, en el cual observaron una disminución

significativa en las PPI con tendencia positiva, pero no se pudo considerar clínicamente relevante, ya que esta era menor cada año (0.03 anual en el periodo 2014- 2018).

Fernández A. et al. (2021)⁵⁵ eligieron una muestra aleatoria y la dividieron en dos grupos según tenían PI o no, estos dos grupos se observaron durante dos años. Después de realizar este seguimiento observaron que un 21,9% de las personas seguían consumiendo medicación inadecuada. El grupo con PPI consumía más medicación (5,78 vs 3 fármacos en el grupo sin PPI), su uso fue más frecuente en varones que tenían mala salud autoevaluada, más comorbilidades, fragilidad y depresión. El fármaco más prescrito de forma inadecuada fue la prazosina (-bloqueante). Hubo un mayor aumento de enfermedades crónicas en el grupo con PPI respecto a la población que consumía medicación correcta, también mayor número de hospitalizaciones y consultas.

Rivas-cobas PC. et al. (2017)⁵⁶ observaron en dos grupos (pluripatológicos y no pluripatológicos) el uso de PPI, esta era mayor en el grupo de pacientes pluripatológicos, valorando las PPI con tres métodos de detección: según Criterios Beers (40,3% vs 23,7%); ACOVE (65,6% vs 52,2%); STOPP (62,8% vs 59,7%) y START con POP (62,3% vs 44,7%).

Tabla 2: Descripción de las principales características y resultados principales de los artículos.

Autor, título, año de publicación y localización	Objetivo del estudio	Método de detección de PI	Aportaciones
San-José A et al., Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: Prevalence, most frequently used medicines, and associated factors, 2015, España. ³¹	Describir el uso de medicamentos en pacientes ancianos, evaluando el uso inadecuado, MPI más frecuentes y factores asociados	<ul style="list-style-type: none">) STOPP) START) ACOVE) Criterios Beers 2003B 	Existe una alta prevalencia de polifarmacia, MPI y POP en pacientes de 85 años o más.
Fajreldines AV et al., Prescripción inapropiada en adultos mayores hospitalizados, 2016, Buenos aires (Argentina). ³²	Analizar la PPI, POP y posibles costos de hospitalización debido a EAM.	<ul style="list-style-type: none">) Criterios Beers) STOPP) START 	Los resultados de MPI son mayores para STOPP que para los Criterios Beers. Hay una contribución de MPI a la aparición de EAM.
Delgado-Silveira E. et al., The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients, 2015, España. ³⁷	Analizar el impacto de la intervención farmacéutica y estimar la prevalencia de PRM, RMN, PPI y los fármacos implicados.	<ul style="list-style-type: none">) STOPP) START 	La intervención farmacéutica realizada en el equipo interdisciplinar logra resolver de forma significativa los PRM y RNM y contribuyen a mejorar la calidad de su farmacoterapia.
Piau A. et al., Optimization of drug therapy in elderly individuals admitted to a geriatric unit, 2017, Toulouse (Francia). ³⁹	Estudiar la evaluación y optimización de la farmacoterapia en pacientes ingresados en una Unidad Geriátrica.	<ul style="list-style-type: none">) Beers) STOPP) START 	La unidad geriátrica de agudos promueve una mayor calidad de prescripción, observándose una reducción de la polifarmacia de los pacientes de esta unidad, disminución de MPI y control de POP.
Campins L. et al., Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people, 2017, Barcelona (España). ⁴⁰	Estudiar la efectividad y seguridad de un programa de evaluación de medicamentos para ancianos polimedcados.	<ul style="list-style-type: none">) Algoritmo GP - GP) STOPP) START 	Evaluar la medicación a través de unos criterios explícitos demuestra efectividad para reducir medicamentos prescritos, disminuyendo así los MPI. La intervención demostró ser segura, disminuyendo las PI de los pacientes.
Urzal J. et al., Inappropriate Prescribing to Elderly Patients in an Internal Medicine Ward, 2019, Portugal. ⁴¹	Describir la prevalencia de polifarmacia y prescripción inadecuada al ingreso y alta en una sala de medicina interna.	Pautas de desprescribing.org	Alta prevalencia de polifarmacia y prescripción inadecuada en la planta de medicina interna.
Pujal M. Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment?, 2016, Terrassa (España). ⁴²	Analizar la prevalencia de IBP en el paciente oncohematológico y su indicación de prescripción.	Protocolo de IBPs dirigido al paciente oncohematológico.	Alta prevalencia de prescripción inadecuada en pacientes oncológica VS prescripción adecuada en el paciente hematológico.
Clyne B. et al., Sustained effectiveness of a multifaceted intervention to reduce potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care (OPTI-SCRIPT study), 2016, Irlanda. ⁴³	Determinar si la mejoría inmediata de la PPI a corto plazo se mantenía al año de seguimiento.	Grupo de intervención acceso a OPTI-SCRIPT (recomendaciones con evidencia científica)	Las intervenciones que tiene un período corto (menor de 1 año) pueden tener un efecto de arrastre duradero en la mejora de la PPI, la intervención realizada fue eficaz para disminuir las PPI en IBPs.
Rodríguez del Río E. et al., Impact of medium-term outcomes of inappropriate prescribing in older patients discharged from a short stay unit, 2018, Madrid (España). ⁴⁴	Estudiar la asociación entre PPI y eventos adversos a los 30 y 180 días tras el alta de una unidad de corta estancia (UCE).	<ul style="list-style-type: none">) STOPP) START 	La presencia de eventos adversos de pacientes ancianos dados de alta de una UCE podría relacionarse con PPI.
Nyborg G., et al., Potentially inappropriate medication use in nursing homes: An observational study using the NORGEP-NH criteria, 2017, Vestfold (Noruega). ⁴⁵	Analizar el uso de MPI entre los residentes de hogares de ancianos y explorar posibles factores asociados.	<ul style="list-style-type: none">) NORGEP-NH 	La prevalencia de MPI en hogares de ancianos fue elevada, especialmente el uso de fármacos psicotrópicos.

Primejdie DP., et al., Potentially inappropriate medications in elderly ambulatory and institutionalized patients, 2016, Rumania. ⁴⁶	Identificar y comparar las PPI más frecuentes en ancianos institucionalizados y las prescripciones de ambulatorios.	<ul style="list-style-type: none">) PRISCUS) STOPP) START 	Los MPI identificados en ambos grupos de ancianos sugirió riesgos potenciales para la aparición de eventos adversos específicos para la población de ancianos.
Boersma MN. et al., The effect of providing prescribing recommendations on appropriate prescribing, 2019, Utrecht (Países Bajos). ⁴⁷	Evaluar el efecto de las recomendaciones de prescripción con STRIP Assistant y la mortalidad en un entorno preoperatorio.	<ul style="list-style-type: none">) STRIP Assistant) STOPP) START 	Las recomendaciones mejoraron la prescripción adecuada, pero no afectaron de forma significativa en la mortalidad posoperatoria.
Rivera-Plaza L., Prescripción inadecuada de fármacos y su relación con el cumplimiento terapéutico en pacientes polimedcados, 2018, Borja (España). ⁴⁸	Analizar la PPI y el cumplimiento del tratamiento en la población mayor de 75 años.	<ul style="list-style-type: none">) STOPP) START 	Existe un elevado porcentaje de PI en pacientes mayores de 75 años polimedcados.
Pastor-Cano J. et al., Hemorragia digestiva y prescripción potencialmente inadecuada de aines en mayores de 65, 2018, Murcia (España). ⁴⁹	Evaluar y comparar la PPI de AINE según los criterios de Beers en su versión original con su adaptación española y la relación de esta PPI con los eventos de sangrado gastrointestinal.	<ul style="list-style-type: none">) Criterios Beers (versión original y versión española) 	El uso de la adaptación española de los criterios de Beers posibilita una mayor detección de PPI por AINE en comparación con el uso de la versión original.
Santolaya-Perrin R. et al., A randomised controlled trial on the efficacy of a multidisciplinary health care team on morbidity and mortality of elderly patients attending the Emergency Department, 2016, España. ⁵⁰	Estimar la prevalencia de PPI en pacientes mayores que acuden a urgencias	<ul style="list-style-type: none">) STOPP) START 	Se ha detectado una alta prevalencia de PPI en pacientes mayores que acuden a urgencias.
Herrera E AM. et al., Evaluation Of Pharmacotherapy Used On Geriatric Population In An Institution Of Special Regime With STOPP, 2016, Colombia. ⁵¹	Identificar MPI en personas mayores con el fin de realizar una guía institucional de prescripción.	<ul style="list-style-type: none">) STOPP 	La mitad de las prescripciones estudiadas tienen al menos un criterio de PI.
Odhayani Al A. et al., Evaluation Of Pharmacotherapy Used On Geriatric Population In An Institution Of Special Regime With STOPP Criteria. 2017, Arabia Saudí. ⁵²	Examinar el alcance de PPI y su uso por parte de pacientes de edad avanzada.	<ul style="list-style-type: none">) Criterios Beers 	Se encontró menos prevalencia de MPI en Arabia Saudí, que en algunos países occidentales.
Al-Azayzih A. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients, 2020, Jordania. ⁵³	Evaluar la PPI de AINEs en la población anciana y su prescripción conjunta de fármacos que pueden contribuir a la toxicidad inducida por AINE.	<ul style="list-style-type: none">) Criterios Beers 	Se observa una tasa elevada de PPI de AINEs, así como en la prevalencia de prescripción conjunta con otros fármacos que interactúan, lo que podría potenciar su nefrotoxicidad o la hemorragia y la toxicidad gastrointestinales.
Cateau D. et al. Evolution of potentially inappropriate medication use in nursing homes, 2021, Suiza. ⁵⁴	Medir la evolución del uso de MPI en residencias del oeste de Suiza.	<ul style="list-style-type: none">) NORGEP-NH) Criterios Beers 	Hay una reducción en el uso de MPI, pero no es clínicamente significativo. Es necesario desarrollar intervenciones y estrategias de implementación más específicas para ayudar a reducir su uso en las residencias.
Fernández A. et al., Prevalencia e impacto de la medicación potencialmente inapropiada en ancianos que viven en comunidad, 2021, Colombia. ⁵⁵	Estimar la prevalencia y los tipos de MPI e identificar las principales consecuencias clínicas y funcionales.	<ul style="list-style-type: none">) Criterios Beers 	Se corroboran los efectos negativos a largo plazo de la MPI, por lo tanto se debe realizar un seguimiento en AP para evitar riesgos mayores.

<p>Rivas-cobas PC. et al., Características del uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos de edad avanzada, 2017, España.⁵⁶</p>	<p>Analizar el uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos de edad avanzada.</p>	<p>) Criterios Beers) STOPP-START) ACOVE</p>	<p>Hay una alta prevalencia de MPI en pacientes pluripatológicos.</p>
--	---	--	---

Tabla 3: Descripción del diseño del estudio y su calidad según NHBLI.

Autor, título, año de publicación y localización	Diseño del estudio	Calidad (NHBLI)
San-José A et al., Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: Prevalence, most frequently used medicines, and associated factors, 2015, España. ³¹	Transversal. Estudio observacional. 336 pacientes (86 años).	57%
Fajreldines AV et al., Prescripción inapropiada en adultos mayores hospitalizados, 2016, Buenos aires (Argentina). ³²	Transversal. Estudio observacional. 586 pacientes (64 años).	50%
Delgado-Silveira E. et al., The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients, 2015, España. ³⁷	Transversal. Intervención farmacéutica. 338 pacientes: 287 hospitalizados y 51 institucionalizados. (65 años)	43%
Piau A. et al., Optimization of drug therapy in elderly individuals admitted to a geriatric unit, 2017, Toulouse (Francia). ³⁹	Transversal. Estudio observacional. 216 pacientes (edad media 85,7 años).	57%
Campins L. et al., Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people, 2017, Barcelona (España). ⁴⁰	Longitudinal. Estudio de intervención (revisión del tratamiento por un farmacéutico) 503 pacientes (70 años) Revisión del tto. 3, 6 y 12 meses	75%
Urzal J. et al., Inappropriate Prescribing to Elderly Patients in an Internal Medicine Ward, 2019, Portugal. ⁴¹	Transversal. Estudio observacional. 483 pacientes (65 años).	21%
Pujal M. Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment?, 2016, Terrassa (España). ⁴²	Transversal. Estudio observacional. 111 pacientes (71 oncológicos y 40 hematológicos) (edad media 68,5) Mas del 50% de la muestra son hombres*	57%
Clyne B. et al., Sustained effectiveness of a multifaceted intervention to reduce potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care (OPTI-SCRIPT study), 2016, Irlanda. ⁴³	Longitudinal. Caso - control (revisión del tratamiento por un farmacéutico) 189 pacientes (70 años) Revisión del tto. 4, 6 y 12 meses	75%
Rodríguez del Río E. et al., Impact of medium-term outcomes of inappropriate prescribing in older patients discharged from a short stay unit, 2018, Madrid (España). ⁴⁴	Transversal. Estudio observacional. 179 pacientes (75 años).	78%
Nyborg G., et al., Potentially inappropriate medication use in nursing homes: An observational study using the NORGE-PNH criteria, 2017, Vestfold (Noruega). ⁴⁵	Transversal. Estudio observacional. 881 pacientes (edad media 85,9).	57%

Primejdie DP., et al., Potentially inappropriate medications in elderly ambulatory and institutionalized patients, 2016, Rumania. ⁴⁶	Transversal. Estudio observacional. 436 pacientes (edad media 74,8 - 345 ancianos de ambulatoria / edad media 80,77- 91 institucionalizados)	14%
Boersma MN. et al., The effect of providing prescribing recommendations on appropriate prescribing, 2019, Utrecht (Países Bajos). ⁴⁷	Longitudinal. Caso - control (recomendaciones STRIP Assistant) 124 pacientes (70 años)	66%
Rivera-Plaza L., Prescripción inadecuada de fármacos y su relación con el cumplimiento terapéutico en pacientes polimedicados, 2018, Borja (España). ⁴⁸	Transversal. Estudio observacional. 273 pacientes (75 años)	71%
Pastor-Cano J. et al., Hemorragia digestiva y prescripción potencialmente inadecuada de aines en mayores de 65, 2018, Murcia (España). ⁴⁹	Longitudinal. Estudio observacional. 7856 pacientes (65 años)	64%
Santolaya-Perrín R. et al., A randomised controlled trial on the efficacy of a multidisciplinary health care team on morbidity and mortality of elderly patients attending the Emergency Department, 2016, España. ⁵⁰	Longitudinal. Caso - control (revisión del farmacéutico la medicación crónica) 665 pacientes (342 grupo control y 305 grupo intervención) (edad media 78)	66%
Herrera E AM. et al., Evaluation Of Pharmacotherapy Used On Geriatric Population In An Institution Of Special Regime With STOPP, 2016, Colombia. ⁵¹	Transversal. Estudio observacional. 300 pacientes (65 años)	21%
Odhayani Al A. et al., Evaluation Of Pharmacotherapy Used On Geriatric Population In An Institution Of Special Regime With STOPP Criteria. 2017, Arabia Saudí. ⁵²	Transversal. Estudio observacional aleatorio. 798 pacientes (65 años)	57%
Al-Azayzih A. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients, 2020, Jordania. ⁵³	Transversal. Estudio observacional. 5916 pacientes (65 años) Mas del 50% de la muestra son hombres*	43%
Cateau D. et al. Evolution of potentially inappropriate medication use in nursing homes, 2021, Suiza. ⁵⁴	Longitudinal. Estudio observacional. 166 residencias (65 años)	64%
Fernández A. et al., Prevalencia e impacto de la medicación potencialmente inapropiada en ancianos que viven en comunidad, 2021, Colombia. ⁵⁵	Longitudinal. (seguimiento de 2 años) Estudio observacional aleatorio. 372 pacientes (65 años) divididos en dos grupos. Mas del 50% de la muestra son hombres*	78%

<p>Rivas-cobas PC. et al., Características del uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos de edad avanzada, 2017, España.⁵⁶</p>	<p>Transversal. Estudio observacional. 672 pacientes (75 años)</p>	<p>57%</p>
--	---	------------

6. Discusión

En los estudios^{31, 32, 39, 49, 52, 53, 54} se analizaron las PPI siguiendo los criterios Beers, observando un porcentaje de prescripción inapropiada que el mínimo detectado era de un 13%⁵² y el máximo de 61,4%³². En el estudio de Piau A. et al., realizaron una comparativa entre la versión original de los criterios Beers y la adaptación española, obteniendo una diferencia de 1,4% entre uno y otro, demostrando una mejor detección de PI en la versión española adaptada.

Siguiendo el método explícito por STOPP-START, los estudios^{31, 39, 40, 32, 44, 46, 47, 48, 37, 50, 51} obtuvieron una detección de PPI de 34,2%⁴⁶ y el porcentaje más alto detectado de 81,1%⁵⁰.

Otros métodos de detección como el proyecto ACOVE³¹ con un 59%, NORGEP-N⁴⁵ un 43,8% el cual aumentaba en un 69,9% si incluían la medicación de "pro re nata" o el listado PRISCUS⁴⁶ obtuvo un 34,49% y 82,41%, en prescripciones ambulatorias y de pacientes institucionalizados, respectivamente.

Como se ha demostrado en los estudios de Blanco-Reina E., San-José A., y Fajreldines AV. et al., los criterios de detección STOPP tienen mayor capacidad de detección que los criterios Beers como se corrobora en los estudios seleccionados en esta revisión^{31, 32, 56}.

Los grupos terapéuticos más prescritos de forma inapropiada fueron las benzodiacepinas^{31, 32, 46, 47, 49, 50, 53, 48, 50}, IBP^{39, 42, 47, 51}, AAS^{49, 51}, analgésicos^{52, 40, 47} y AINES^{46, 49, 52, 53}. Los fármacos menos recetados que necesitaban un inicio de prescripción según START fueron el calcio de forma conjunta a la vitamina D^{31, 39, 47, 48}, vacunas sin una pauta correcta como la antineumococica y la de la gripe^{48, 50} y al contrario de lo comentado anteriormente según Piau A. y Campins L. hay una POP de analgésicos en su análisis y según Urzal J. las benzodiacepinas fueron los fármacos menos prescritos inadecuadamente.

En referencia a los eventos adversos que pueden producir las PPI, no se han mostrado datos concluyentes como exponen los estudios seleccionados y esta relación causal no era analizada en sus objetivos por la mayoría de ellos.

Los estudios que analizaron datos sobre la causalidad de los efectos adversos y la PPI fueron Boersma MN. buscaba una asociación de PPI y mortalidad posoperatoria en los dos grupos estudiados, no difiriendo de forma significativa entre ellos, Delgado-Silveira E. observo un 18,5% de efectos adversos en su muestra total, Fajreldines AV. et al. se observo un 15,3% de eventos adversos debidas a PPI, pero no consideraban una relación causal directa.

Rodriguez del rio E. et al. fue el único estudio que tuvo como objetivo principal la asociación entre PPI y EA, de forma global los datos no revelaban factor predictivo, pero agrupándolos por procesos clínicos se observo que los pacientes con una PPI de procesos cardiovascular tenían mayor riesgo de presentar EA a los 30 días del alta y de forma individualizada los fármacos asociados con un proceso neuropsiquiátricos y de riesgo de caídas se asociaron con un deterioro funcional a los 30 días, también la omisión de fármacos cardiovasculares obtuvo un mayor riesgo de reingreso a los 180 días.

Estos EA si que se han podido valorar de forma individual en ciertos grupos terapéuticos y en poblaciones específicas como en el caso Pujal M. en el que de forma aislada observo casos en los que había interacciones farmacodinámicas, que disminuían la eficacia del tratamiento oncoespecífico reduciendo la absorción oral por la prescripción inadecuada de IBP con el uso concomitante con clopidogrel, especialmente con el uso de omeprazol y lanzoprazol, mostrando una menor interacción con pantoprazol y rabeprazol^{57, 58}.

Pastor-Cano J. et al. observaron una asociación no significativa entre los pacientes que han recibido AINEs de forma correctamente prescrita que los que no, en la incidencia de hemorragias gastrointestinales, por otra parte, Al-Azayzih A. et al también realizó un estudio de forma específica en AINES y su prescripción conjunta a otros medicamentos en los que se observó que contribuían a la nefrotoxicidad y toxicidad gastrointestinal.

La principal limitación para prescribir AINEs es la aparición de efectos adversos gastrointestinales (GI), siendo los más comunes, la pirosis; dolor abdominal; dolor epigástrico y náuseas, esto hace que se prescriban conjuntamente a gastroprotectores (omeprazol, ranitidina, etc.), en más del 50% de los casos, elevando costes económicos directos (consultas médicas, procedimientos diagnósticos...) e indirectos que pueden atribuirse a los efectos adversos de los AINE.

En España, los costes directos derivados de los efectos adversos GI de los AINE se han estimado en más de 321 millones de euros, aumentando las cifras de 6 a 11 veces superiores en estudios realizados en EE.UU.⁶¹, otros datos que reflejan el aumento del coste económico que acarrearán las PPI al sistema sanitario se muestran en el estudio de Budnitz, D. S., corroborado por el estudio de Fajreldines AV.

Nyborg G. et al. encontró un aumento de riesgo de caídas en los pacientes que recibían más de 3 psicofármacos pero no hubo una asociación clara observando de forma conjunta las PPI.

Más del 75% de las prescripciones de benzodiazepinas del estudio de García EM. eran consumidas por mujeres, estos fármacos son prescritos de forma recurrente y consumidos durante periodos de tiempos prolongados, pudiendo implicar una relación-beneficio desfavorable. La evidencia disponible muestra que los ansiolíticos/hipnóticos no son efectivos después de superar su uso recomendado en las guías de práctica clínica.

Los consumidores de benzodiazepinas manifiestan, a pesar del tratamiento, una moderada calidad de vida relacionada con la salud, inferior a la obtenida en población general.⁵⁹ El uso de benzodiazepinas en pacientes de edad avanzada se asocia al doble de riesgo de fractura de cadera, un aumento del deterioro cognitivo e incluso el aumento de la mortalidad.⁶⁰

En los estudios seleccionados la edad mínima ha sido de 64 años y se encuentran diversos estudios en personas muy longevas, exactamente en mayores de 86 años³¹, de forma uniforme encontramos que la muestra seleccionada está formada en su mayoría por mujeres (más del 50%), excluyendo los estudios de Pujal M. y Al-Azayzih A., en algunos estudios como el de Nyborg G. et al.⁴⁵ se observó una mayor probabilidad de recibir un MPI en mujeres, por el contrario, Boersma MN. et al. obtuvo que la prescripción inadecuada de AINES en hombres era más elevada probabilísticamente que en mujeres según criterios Beers adaptados.

Este estudio no está exento de ciertas limitaciones, como la elección de muestras de tamaño insuficiente no pudiendo extrapolar los datos obtenidos a la población general. Escaso tiempo de seguimiento para poder identificar de forma correcta si hay un mayor riesgo de mortalidad, disminución de la calidad de vida o eventos adversos asociados a las prescripciones potencialmente inadecuadas.

Muchos de los métodos de detección seleccionados en los estudios se basan en las historias clínicas de los pacientes y estas pueden estar incompletas por diversos motivos como: el acceso incompleto a la historia; información no completada y la derivación de pacientes a médicos privados que no usan esa historia clínica.

No obstante consideramos que este trabajo tiene importantes fortalezas como la elección de un grupo de riesgo, como son los mayores de 65 años vulnerables ante las prescripciones inadecuadas, siendo la mayoría de las personas estudiadas mayores de 65, también encontramos mayores de 75 e incluso de 85 años en los estudios seleccionados.^{31, 39, 44, 45, 48}

7. Conclusiones

-) Existe una alta frecuencia de prescripción inadecuada en personas mayores de 65 años, que varía del 17 - 86% en los estudios seleccionados.
-) Los grupos terapéuticos más prescritos de forma inadecuada son los ansiolíticos, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
-) Las posibles omisiones de prescripción más observadas son el calcio de forma conjunta a la vitamina D y la vacunación con pauta completa de la gripe y el neumococo.
-) Las mujeres son el sexo que más predisposición tiene a la PPI.
-) Existe una laguna de información en cuanto al estudio de los efectos que la prescripción inadecuada ejerce sobre la salud de las personas mayores de 65 años.

8. Bibliografía

1. Sarah N. Gary A. General Principles of Pharmacology. In Geriatric Medicine and Gerontology. Hazzard's 6^a. edición pp. 103-121. 2009
2. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990 Mar;47(3):533-43. PMID: 2316538.
3. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother* 1990; 24: 1093-1097
4. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*. New Yor: McGraw.Hill; 1998.
5. Panel de Consenso. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 107-112.
6. Panel de Consenso ad hoc. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* 2002; 43: 175-184.
7. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Grupo de investigación en atención farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada (España), Grupo de investigación en farmacología (CTS-164). Universidad de Granada (España), Fundación pharmaceutical care España, Sociedad española de farmacia comunitaria (SEFAC). *Ars Pharm* 2007; 48 (1): 5-17.
8. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L (2007) Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 63:177–186
9. Hamilton, H.J., Gallagher, P.F. & O'Mahony, D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr* 9, 5 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-5>.
10. Budnitz, D. S., Lovegrove, M. C., Shehab, N., & Richards, C. L. (2011). Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *New England Journal of Medicine*, 365(21), 2002–2012. doi:10.1056/nejmsa1103053
11. Cahir, C., Bennett, K., Teljeur, C., & Fahey, T. (2013). Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(1), 201–210. doi:10.1111/bcp.12161
12. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Jun;67(6):641-5. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03419.x.
13. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767.
14. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145.
15. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care.* 2009; 27(3):153-9. doi: 10.1080/02813430902992215.
16. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl.* 2010;107(31-32):543-51. doi: 10.3238/arztebl.2010.0543.
17. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Aug;63(8):725-31. doi: 10.1007/s00228-007-0324-2.
18. Hanlon JT, Schmadler KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1045–51.
19. Morris JN, Fries BE, Steel K, Ikegami N, Bernabei R, Carpenter GI, Gilgen R, Hirdes JP, Topinková E. Comprehensive clinical assessment in community setting:

- applicability of the MDS-HC. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45(8):1017-24.
20. Shekelle PG, Maclean CH, Morton SC, Wenger N.S. .Acove quality indicators. *Ann Intern Med.* 2001;135:653-67.
 21. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. Otero MJ, Moreno-Gómez AM, Santos-Ramos B, Agra Y. Developing a list of high-alert medications for patients with chronic diseases *European Journal of Internal Medicine* 2014, 25 (10): 900-8
 22. Gonzalez-Colaço Harmand M, Aldea-Perona AM, Boada-Fernández Del Campo C, Areosa-Sastre A, Rodríguez-Jiménez C, García Sánchez-Colomer M, et al.; ES-PIA project group. Spanish list of potentially inappropriate drugs in the elderly (ES-PIA project). *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Aug;75(8):1161–76. PubMed10.1007/s00228-019-02684-3
 23. M.H. Beers, J. Ouslander, I. Rollinger, D. Reuben, J. Brooks, J. Beck. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med.*, 151 (1991), pp. 1825-1832
 24. Beers, MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
 25. 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.
 26. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:616-31.
 27. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.*, 63 (2015), pp. 2227-2246
 28. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012 Jun 1;29(6):437-52. doi: 10.2165/11632610-000000000-00000.
 29. 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 Feb;46(2):72-83. doi: 10.5414/cpp46072.
 30. Blanco-Reina, E., Ariza-Zafra, G., Ocaña-Riola, R., & León-Ortiz, M. (2014). 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: Enhanced Applicability for Detecting Potentially Inappropriate Medications in European Older Adults? A Comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(7), 1217–1223. doi:10.1111/jgs.12891
 31. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, et al. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: Prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr.* 2015. doi: 10.1186/s12877-015-0038-8
 32. Fajreldines AV, Insua JT, Schnitzler E. Artículo original prescripción inapropiada en adultos mayores hospitalizados. *Materiales y métodos. Med.* 2016;362-9.
 33. Wenger NS, Roth CP, Shekelle P; ACOVE Investigators. Introduction to the assessing care of vulnerable elders-3 quality indicator measurement set. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Oct;55 Suppl 2:S247-52. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01328.x.
 34. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerese N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009235. doi:10.1136/bmjopen-2015-009235.
 35. Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 29(6): 477-94, 2012.
 36. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55 Suppl 2:S373-82. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01345.x.

37. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, Freire MGM, Pérez MSA, Lagranja MPC, Martí JFP. The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients. *Farm Hosp.* 2015;39(4):192-202.
38. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324.
39. Piau A, Huet Y, Gallini A, Andre L, Vellas B, Nourhashemi F. Optimization of drug therapy in elderly individuals admitted to a geriatric unit. *Clin Interv Aging.* 2017 Oct 11;12:1691-1696. doi: 10.2147/CIA.S132309.
40. Campins L, Serra-Prat M, Gózaló I, López D, Palomera E, Agustí C, Cabré M; Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract.* 2017 Feb;34(1):36-42. doi: 10.1093/fampra/cmw073.
41. Urzal J, Pedro AB, Oliveira IF, Romero I, Achega M, Correia I, Aldomiro F, Augusto J. Inappropriate Prescribing to Elderly Patients in an Internal Medicine Ward. *Acta Med Port.* 2019 Feb 28;32(2):141-148. doi: 10.20344/amp.10683.
42. Pujal M. Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment? *Farm Hosp.* 2016;40(5):436-446
43. Clyne B, Smith SM, Hughes CM, Boland F, Cooper JA, Fahey T. Sustained effectiveness of a multifaceted intervention to reduce potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care (OPTI-SCRIPT study). 2016;11(1):1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13012-016-0442-2>
44. Rodríguez del Río E, Perdigones J, Fuentes Ferrer M, González del Castillo J, González Armengol J, Borrego Hernando MI, et al. Impact of medium-term outcomes of inappropriate prescribing in older patients discharged from a short stay unit. *Aten Primaria* [Internet]. 2018;50(8):467-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2017.03.018>
45. Nyborg G, Brekke M, Straand J, Gjelstad S, Romøren M. Potentially inappropriate medication use in nursing homes: An observational study using the NORSEP-NH criteria. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):1-11.
46. Primejdie DP, Bojita MT, Popa A. Potentially inappropriate medications in elderly ambulatory and institutionalized patients: An observational study. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2016;17(1):1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0081-x>
47. Boersma MN, Huibers CJA, Drenth-van Maanen AC, Emmelot-Vonk MH, Wilting I, Knol W. The effect of providing prescribing recommendations on appropriate prescribing: A cluster-randomized controlled trial in older adults in a preoperative setting. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(9):1974-83.
48. Rivera-Plaza L. Prescripción inadecuada de fármacos y su relación con el cumplimiento terapéutico en pacientes polimedcados. *Gerokomos.* 2018;29(3):123-7.
49. Pastor-Cano J, Ana Aranda García, José Francisco Sánchez Ruiz, Víctor José Rausell Rausell MTS y JJGC. Hemorragia digestiva y prescripción potencialmente inadecuada de aines en mayores de 65 años. *Rev Esp Salud Pública.* 2018;92:1-9.
50. Santolaya-Perrín R, Jiménez-Díaz G, Galán-Ramos N, Carvajal MTM, Rodríguez-Camacho JM, Sierra-Sánchez JF, et al. A randomised controlled trial on the efficacy of a multidisciplinary health care team on morbidity and mortality of elderly patients attending the Emergency Department. Study design and preliminary results. *Farm Hosp.* 2016;40(5):371-84.
51. Herrera E AM, López G JJ. Evaluation Of Pharmacotherapy Used On Geriatric Population In An Institution Of Special Regime With The Screening Tool Of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) Criteria. *Rev Vitae.* 2016;23(1):78-84.
52. Odhayani Al A, Tourkmani A, Alshehri M, Alqahtani H, Mishriky A. Potentially inappropriate medications prescribed for elderly patients through family physicians. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2017;24(1):200-7. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.05.006>

53. Al-Azayzih A, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Jarab AS, Kharaba Z, Al-Rifai RH, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients: A Study from Jordan. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2020;28(4):504-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.03.001>
54. Cateau D, Bugnon O, Niquille A. Evolution of potentially inappropriate medication use in nursing homes: Retrospective analysis of drug consumption data. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2021;17(4):701-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.032>
55. Fernández A, Gómez F, Curcio C-L, Pineda E, Fernandes de Souza J. Prevalencia e impacto de la medicación potencialmente inapropiada en ancianos que viven en comunidad. *biomedica* [Internet]. 19 de marzo de 2021; 41(1):111-22. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/5787>
56. Rivas-cobas PC, Ramírez-duque N, Gómez M, García J, Agustí A, Vidal X, et al. Características del uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos de edad avanzada. 2017;31(4):327-31.
57. Schmidt M, Johansen MB, Robertson DJ, Maeng M, Kaltoft A, Jensen LO, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors is not associated with major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:165- 74.
58. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1266-74.
59. García EM, Hidalgo JL, Minuesa M, Ruipérez M, Javier F, et al. Atención Primaria Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes consumidores de benzodiazepinas. *Atención Primaria* [Internet]. 2021;53(5):102041. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102041>
60. Domínguez-Cantero M. Uso prolongado de benzodiazepinas en el paciente anciano. *Eur J Heal Res*. 2018;4(2):89.
61. Ballina J, Carmona L, Laffon A. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Española Reumatol*. 2002;29(7):337-42.

9. Anexos

Anexo 9.1 – Clasificación de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Tercer consenso de Granada. 2007.⁷

<p>NECESIDAD Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita. Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p> <p>NECESSITY <i>Untreated health problem. The patient suffers from a health problem as a consequence of not receiving the medicine that he needs.</i> <i>Effect of unnecessary medicine. The patient suffers from a health problem as a consequence of receiving the medicine that he does not need.</i></p>
<p>EFFECTIVIDAD Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación. Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p> <p>EFFECTIVENESS <i>Non-quantitative ineffectiveness. The patient suffers from a health problem associated with of a non-quantitative ineffectiveness of the medication.</i> <i>Quantitative ineffectiveness. The patient suffers from a health problem associated with of a quantitative ineffectiveness of the medication.</i></p>
<p>SEGURIDAD Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento. Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p> <p>SAFETY <i>Non-quantitative safety problem. The patient suffers from a health problem associated with a non-quantitative safety problem of the medication.</i> <i>Quantitative safety problem. The patient suffers from a health problem associated with a quantitative safety problem of the medication.</i></p>

Anexo 9.2 – Cuestionario de calidad para estudios observacionales y transversales (NHBLI).

ESTUDIOS	CRITERIOS DE CALIDAD														PUNTUACIÓN (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
San-José A et al., 2015. ³¹	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	57%
Fajreldines AV et al., 2016. ³²	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	NR	0	50%
Piau A. et al., 2017. ³⁹	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	57%
Urzal J. et al., 2019. ⁴¹	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	21%
Pujal M., 2016. ⁴²	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	57%
Rodríguez del Río E. et al., 2018. ⁴⁴	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	78%
Nyborg G., et al., 2017. ⁴⁵	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	57%
Primejdie DP., et al., 2016. ⁴⁶	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	14%
Rivera-Plaza L., 2018. ⁴⁸	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	71%
Pastor-Cano J. et al., 2018. ⁴⁹	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	64%
Herrera E AM. Et al., 2016. ⁵¹	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	21%
Odhayani Al A. et al. 2017. ⁵²	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	57%
Al-Azayzih A. et al., 2020. ⁵³	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	43%
Cateau D. et al., 2021. ⁵⁴	1	1	1	1	1	0	1	NA	1	1	1	0	NA	0	64%
Fernández A. et al., 2021. ⁵⁵	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	78%
Rivas-cobas PC. et al., 2017. ⁵⁶	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	57%

Criteria Yes (1), No (0) or other ("cannot determine (CD)/not reported (NR)/not applicable (NA))

(1) Was the research question or objective in this paper clearly stated? (2) Was the study population clearly specified and defined? (3) Was the participation rate of eligible persons at least 50%? (4) Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants? (5) Was a sample size justification or power description provided? (6) For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured? (7) Was the timeframe sufficient so that one could reasonably

expect to see an association between exposure and outcome if it existed? (8) For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g. categories of exposure or exposure measured as continuous variable)? (9) Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (10) Was the exposure(s) assessed more than once over time? (11) Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (12) Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants? (13) Was loss to follow-up after baseline 20% or less? (14) Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?

Anexo 9.3 – Cuestionario de calidad para estudios de intervención controlada (NHBLI).

ESTUDIOS	CRITERIOS DE CALIDAD														PUNTUACIÓN (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Delgado-Silveira E. et al., 2015. ³⁷	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	43%
Campins L. et al., 2017. ⁴⁰	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	71%
Clyne B. et al., 2016. ⁴³	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	64%
Boersma MN. et al., 2019. ⁴⁷	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	71%
Santolaya-Perrín R. et al., 2016. ⁵⁰	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	79%

Criteria Yes (1), No (0) or other ("cannot determine (CD)/not reported (NR)/not applicable (NA))

(1) Was the study described as randomized, a randomized trial, a randomized clinical trial, or an RCT? (2) Was the method of randomization adequate (i.e., use of randomly generated assignment)? (3) Was the treatment allocation concealed (so that assignments could not be predicted)? (4) Were study participants and providers blinded to treatment group assignment? (5) Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' group assignments? (6) Were the groups similar at baseline on important characteristics that could affect outcomes (e.g., demographics, risk factors, co-morbid conditions)? (7) Was the overall drop-out rate from the study at endpoint 20% or lower of the number allocated to treatment? (8) Was the differential drop-out rate (between treatment groups) at endpoint 15 percentage points or lower? (9) Was there high adherence to the intervention protocols for each treatment group? (10) Were other interventions avoided or similar in the groups (e.g., similar background treatments)? (11) Were outcomes assessed using valid and reliable measures, implemented consistently across all study participants? (12) Did the authors report that the sample size was sufficiently large to be able to detect a difference in the main outcome between groups with at least 80% power? (13) Were outcomes reported or subgroups analyzed prespecified (i.e., identified before analyses were conducted)? (14) Were all randomized participants analyzed in the group to which they were originally assigned, i.e., did they use an intention-to-treat analysis?