



3

Valoración del tratamiento del paciente crónico polimedicado

Fernando do Pazo Oubiña
Ángel García Álvarez
Jesús Martínez Sotelo
Raquel María Rodríguez Rincón



Fernando do Pazo Oubiña

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria,
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.



Ángel García Álvarez

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria,
Hospital Comarcal de Inca, Inca (Mallorca).



Jesús Martínez Sotelo

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria,
Hospital Comarcal de Inca. Inca (Mallorca).



Raquel María Rodríguez Rincón

Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria,
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Índice

1. Introducción
2. Adecuación de la prescripción
3. Seguridad del paciente polimedcado
4. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes polimedcados
5. Conclusiones
6. Bibliografía

1. Introducción

1.1. Concepto de polimedicación

El término “polimedicación”, tan de moda en los últimos años, en realidad lleva utilizándose desde hace más de 150 años, cuando ya se reconocía que la prescripción de varios fármacos podía producir daño y debería hacerse con precaución¹. En la actualidad no hay un acuerdo claro para definir la polimedicación. Desde un punto de vista cuantitativo, hace referencia a la toma de un número determinado de fármacos, que varía en función de la bibliografía consultada, pero el más utilizado es la toma de cinco o más fármacos²; sin embargo, la definición del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad³ considera polimeditados a aquellos pacientes con enfermedad crónica que están tomando más de seis medicamentos, de forma continuada, durante un período igual o superior a 6 meses. Desde un punto de vista cualitativo, se considera polimeditado a aquel paciente que toma fármacos clínicamente no indicados o fármacos inadecuados para él⁴. Este punto

de vista cualitativo es el más interesante en la práctica clínica, pero también guarda relación con el criterio cuantitativo, pues a mayor número de fármacos mayor es la probabilidad de que haya alguno no indicado o inadecuado⁵.

Habitualmente se habla de la polimedicación como algo negativo, pero puede ser necesaria en pacientes que requieran varios medicamentos para el control de sus múltiples procesos⁶, y por ello es preciso diferenciar entre polimedicación adecuada e inadecuada. La polimedicación adecuada se dará en los pacientes que toman muchos fármacos, todos ellos indicados y basados en la mejor evidencia, con la intención de prolongar la vida, mejorar la calidad de vida y minimizar los daños relacionados con los medicamentos. El objetivo en este caso será mantener la adecuación del tratamiento. Por el contrario, la polimedicación inadecuada se dará cuando se prescriban fármacos inapropiados, más fármacos de los clínicamente indicados o no se alcancen los beneficios esperados. Puede deberse, entre otros factores, a tratamientos

no basados en la evidencia, a que el riesgo de daños supere los beneficios, a dificultades para la adherencia al tratamiento, a que la combinación de fármacos sea peligrosa debido a las posibles interacciones, o a que se prescriban fármacos para tratar los efectos adversos producidos por otros fármacos. El objetivo en este caso será reducir los fármacos inapropiados^{2,7}.

1.2. Prevalencia de la polimedicación y consumo de fármacos

Tanto la prevalencia de la polimedicación como el consumo de fármacos por paciente ha ido creciendo en las últimas décadas. La prevalencia de pacientes polimedificados se situaba en el 37,8% en 1998 según datos de Asturias, considerando el consumo de cuatro o más fármacos⁸, mientras que publicaciones más recientes en nuestro entorno la sitúan cerca del 50% en población mayor de 65 años no institucionalizada⁹. La prevalencia de polimedicación también se ha incrementado en otros países: en Inglaterra pasó de un 11,9% en 2001 a un 18,3% en 2011, en Escocia se incrementó del 12% al 22% entre 1995 y 2010⁷, y en población italiana mayor de 65 años el consumo de cinco o más fármacos aumentó del 9% al 22% entre 1995 y 1998¹⁰. En los Estados Unidos, la prevalencia de polimedicación se situaba en un 29,4% en el año 2008⁴. En cuanto al consumo de fármacos, en España los mayores de 65 años no institucionalizados tomaban $2,6 \pm 2$ medicamentos en el año 1998¹¹, y según nos muestra el estudio de Molina *et al.*⁹ esta cifra se incrementó hasta 8 en el año 2012.

Diversos factores se asocian a un mayor consumo de fármacos, y entre ellos el principal

es el número de diagnósticos, cosa que parece lógica¹². En este sentido, las guías de práctica clínica no siempre nos sirven de ayuda y, de hecho, pueden ser en parte culpables porque pueden inducir a polimedicar. Las guías de práctica clínica describen la utilización de tratamientos para mejorar la calidad de vida, prevenir enfermedades y prolongar la vida, incluyendo el uso de tratamientos preventivos en pacientes que aún no han presentado síntomas, basándose en resultados de estudios controlados que pueden no reflejar la realidad de la multimorbilidad o la de los pacientes ancianos, y sin tener en cuenta las preferencias de los pacientes. Por tanto, las guías de práctica clínica pueden promover la polimedicación y aumentar el riesgo de eventos adversos. Es necesario considerar lo que es realmente importante para el paciente en función de su calidad de vida y de su esperanza de vida, teniendo en cuenta a la vez el balance beneficio-riesgo del medicamento^{1,6,7}.

La edad es también un factor clave relacionado con el mayor consumo de fármacos. El incremento de la esperanza de vida y la mayor prevalencia de enfermedades crónicas, junto con una mayor frecuentación de los sistemas sanitarios, hacen que sean los pacientes ancianos los que consumen más fármacos. El hecho de que además haya múltiples prescriptores incrementa también el riesgo de polimedicación inadecuada, ya que no siempre se tienen en cuenta las patologías de base del paciente ni los tratamientos previos^{1,12}.

1.3. Consecuencias de la polimedicación

La polimedicación se asocia con consecuencias negativas, tanto para el paciente como

para el sistema sanitario. Se incrementan los riesgos de eventos adversos, interacciones, falta de adherencia, reducción de la capacidad funcional, caídas, síndromes geriátricos, ingresos hospitalarios y muerte^{13,14}. Los pacientes ancianos son especialmente sensibles a la polimedicación; los cambios farmacocinéticos (en la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción) y farmacodinámicos (densidad de receptores, transducción de señales y respuestas intracelulares) que se producen con la edad, junto con las limitaciones cognitivas y funcionales, hacen que presenten mayor riesgo de falta de efi-

cia, mala adherencia, reacciones adversas e interacciones. El manejo y el efecto de los fármacos serán diferentes que en un paciente joven^{15,16}.

Las consecuencias para el sistema sanitario se derivan del coste que implica la polimedicación, tanto por el propio coste directo de los medicamentos como por los costes derivados del incremento de la morbilidad/mortalidad, de las consultas externas y de los ingresos por episodios adversos producidos por fármacos^{12,13,17}.

2. Adecuación de la prescripción

2.1. Concepto e importancia de la adecuación de la prescripción

La prescripción adecuada de medicamentos se relaciona estrechamente con el concepto de “uso racional de los medicamentos”¹⁸, que fue definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985 como aquel en el que *“los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado; y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”*¹⁹.

Diferentes autores consideran “prescripción adecuada” cuando existe una evidencia clara que apoya su uso en una determinada indicación, es bien tolerada y presenta un perfil de coste-efectividad favorable²⁰, y “prescripción potencialmente inapropiada” (PPI) cuando los riesgos asociados a la prescripción de un

fármaco superan los posibles beneficios en un paciente concreto, por ejemplo para una indicación no claramente basada en la evidencia, en dosis mayores o durante períodos más largos de lo necesario, en combinación con otros fármacos de la misma clase, en combinación con otros fármacos que pueden dar lugar a interacciones fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad, o en pacientes susceptibles de sufrir ciertas reacciones adversas. Así mismo, también pueden considerarse PPI aquellos medicamentos que presentan alternativas más coste-efectivas, o la falta de medicamentos necesarios para el tratamiento de una determinada enfermedad o condición²¹.

La PPI de medicamentos en el paciente crónico se considera un importante problema de salud pública²², y está íntimamente relacionada con el aumento de la morbilidad, de la mortalidad y del consumo de recursos sani-

tarios. Según diferentes estudios publicados, se considera que las reacciones adversas a medicamentos son causa de entre el 6% y el 16% de los ingresos hospitalarios de pacientes mayores, y un elevado porcentaje de ellas (32-69%) son potencialmente prevenibles²³.

2.2. Evaluación de la adecuación

Para identificar PPI se han desarrollado diversos métodos en los últimos años. Una primera gran clasificación de ellos distingue entre criterios explícitos e implícitos. Los métodos implícitos se basan en juicios clínicos que evalúan cada medicamento considerando las características del paciente y la indicación de la prescripción, mientras que los métodos explícitos se fundamentan en criterios predefinidos basados en la evidencia y en el consenso de expertos. Los métodos implícitos son muy fiables, pero presentan la desventaja de ser extremadamente laboriosos, consumir mucho tiempo y que los resultados dependen en gran medida de la formación del profesional que los aplique. Los métodos explícitos son más sencillos y reproducibles, y consumen menos recursos que los implícitos, pero presentan la desventaja de requerir constantes actualizaciones²⁴.

Entre los métodos implícitos más utilizados internacionalmente destaca el *Medication Appropriateness Index* (MAI), que consiste en un cuestionario de 10 preguntas sobre la adecuación de la prescripción valoradas con una escala Likert de 3 puntos²⁵. El cuestionario MAI cuenta, desde 2012, con una versión traducida al español y adaptada al ámbito de la atención primaria²⁶. En España, el método implícito más utilizado es el de detección de resultados negativos asociados a la medica-

ción (RNM)²⁷, definidos en el Tercer Consenso de Granada como “*resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos*”²⁸; por ejemplo, mediante el método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico, que emplea la información correspondiente a los problemas de salud y medicamentos del paciente para identificar los RNM y realizar las intervenciones necesarias para resolverlos, tras las cuales se evalúan los resultados obtenidos²⁹. Este método, inicialmente desarrollado para el entorno de la farmacia comunitaria, cuenta en la actualidad con adaptaciones para el ámbito hospitalario y de atención primaria^{30,31}.

Existen numerosas listas de criterios explícitos descritas en la bibliografía, si bien en muchos casos su utilidad está cuestionada, bien por una restricción geográfica como en el caso de los criterios IPET (*Improved Prescribing in the Elderly Tool*)³², NORGEP (*NORwegian GEneral Practice for assessing potentially inappropriate prescription to elderly patients*)³³ o CRIME (*CRIteria to assess appropriate Medication use among elderly complex patients*)³⁴, desarrollados en Canadá, Noruega e Italia, respectivamente, o bien por su cuestionable utilidad en el contexto de la mejora de la adecuación del tratamiento farmacológico, debido a que se trata de una pequeña proporción de indicadores en el seno de una estrategia de valoración integral del cuidado del paciente mayor y no se centran exclusivamente en la adecuación del tratamiento, como es el caso de los criterios ACOVE (*Assessing Care Of Vulnerable Elders*)³⁵.

Los criterios explícitos más ampliamente utilizados en la literatura son los de Beers. Desarrollados inicialmente en los Estados Unidos en 1991, y actualizados por última vez en

2012, comprenden una lista de 35 medicamentos o clases de medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes mayores, divididos en tres categorías: 1) medicamentos y clases de medicamentos a evitar en todos los pacientes; 2) medicamentos y clases de medicamentos a evitar en pacientes con ciertas enfermedades o síndromes que estos medicamentos puedan empeorar; y 3) medicamentos que deben utilizarse con precaución³⁶. Pese a su amplia difusión internacional, la aplicación en Europa de los criterios de Beers se ha visto limitada por varias razones: muchos de los fármacos incluidos no están presentes en los formularios de la mayoría de los países europeos, y en muchos otros casos dichos fármacos no están contraindicados. Además, los criterios de Beers no reflejan otros motivos de PPI, como por ejemplo interacciones de fármacos, duplicidades o la omisión de medicamentos necesarios³⁷.

Debido a estas limitaciones de uso de los criterios de Beers en Europa, un grupo de geriatras irlandeses publicaron en 2008 los criterios STOPP-START (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions y Screening Tool to Alert doctors to the Right i.e. appropriated, indicated Treatment*)³⁸. Se trataba de un consenso de expertos mediante el método Delphi que comprendía, inicialmente, 65 criterios de PPI en pacientes de edad igual o superior a 65 años, agrupados por sistemas fisiológicos y acompañado cada uno de ellos de una breve justificación de por qué dicha prescripción es potencialmente inapropiada (lista STOPP), y 22 indicadores de prescripción basados en la evidencia sobre medicamentos que deberían ser considerados en pacientes de edad igual o superior a 65 años con ciertas enfermedades propias de la edad avanzada, siempre y cuando no existan contraindicaciones para su uso (lista START).

Recientemente se ha publicado una actualización de los criterios STOPP-START que presenta una serie de modificaciones con respecto a la versión original: incremento de un 31% en el número de criterios con respecto a la versión 1 (la versión actualizada consta de 114 criterios: 80 STOPP y 34 START) y creación de nuevas categorías de PPI, como por ejemplo fármacos anticoagulantes/antiagregantes, fármacos que afectan o se ven afectados por la función renal y fármacos que incrementan la carga anticolinérgica dentro de los nuevos criterios STOPP, y fármacos del sistema urogenital, analgésicos y vacunas dentro de los nuevos criterios START. Esta nueva versión de los criterios STOPP-START se acompaña de dos apéndices en los que se aporta la evidencia que apoya cada uno de los nuevos criterios³⁹. Los criterios STOPP-START cuentan con una versión traducida al español, tanto de la edición original como de la versión actualizada^{24,37}.

En el año 2010 se publicó, en Alemania, una lista de 83 medicamentos correspondientes a 18 clases considerados como potencialmente inapropiados por un consenso de expertos mediante el método Delphi. Estos criterios, denominados PRISCUS, presentan una serie de ventajas frente a los otros criterios, como por ejemplo propuestas de alternativas terapéuticas y recomendaciones para la práctica clínica (por ejemplo, monitorización del tratamiento) en aquellos casos en que la administración de la medicación potencialmente inapropiada sea necesaria desde el punto de vista clínico. La principal desventaja de estos criterios es su restricción geográfica, ideados y desarrollados según el mercado farmacéutico alemán⁴⁰.

Seguramente no existe un método ideal de evaluación del tratamiento farmacológico

para pacientes pluripatológicos o polimedificados. Algunos autores consideran el empleo combinado de criterios implícitos (cuestionario resultante de la modificación del MAI tras el análisis de cada uno de sus ítems por separado) junto con criterios explícitos (STOPP-START) como la herramienta más adecuada para evaluar la adecuación del tratamiento en estos pacientes⁴¹. Empleando esta metodología, Galván-Banqueri *et al.*²⁰ identificaron un total de 840 inadecuaciones en 244 pacientes pluripatológicos.

2.3. Resultados de adecuación de la prescripción

Existen distintos estudios publicados sobre la prevalencia de PPI según los criterios STOPP-START; por ejemplo, la revisión sistemática publicada por Lam y Cheung⁴² describe una tasa de PPI en distintos ámbitos sanitarios que se muestra en la Tabla 1, y demuestra la diferencia, significativa en tres de los seis estudios considerados, de la capacidad de identificación de PPI mediante criterios STOPP/START (entre un 21,4% y un 73% de pacientes con PPI) y criterios de Beers (entre un 18,3% y un 55% de pacientes con PPI).

Como ya hemos comentado, las PPI pueden producir efectos negativos en la salud del paciente. Así lo demuestra el estudio de Dalleur

*et al.*⁴³, en el que las PPI identificadas por los criterios STOPP-START son causa o contribuyen al 27% de los ingresos hospitalarios en un hospital universitario de Bélgica.

Por este motivo, en los últimos años se han planteado intervenciones con el objetivo de mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes mayores, como las recogidas en una revisión sistemática que concluye que la intervención proactiva del farmacéutico en la revisión de la medicación y en la educación de otros profesionales sanitarios (médicos, enfermeras) tiene un efecto positivo en la adecuación de la farmacoterapia de los pacientes mayores²³.

Sin embargo, los resultados en salud de dichas intervenciones no son del todo concluyentes. Por ejemplo, un estudio realizado en España demuestra una reducción significativa de la morbilidad, pero sin diferencias sobre la mortalidad⁴⁴; resultados que no han podido corroborarse en revisiones sistemáticas internacionales, que consideran poco consistente la evidencia sobre la efectividad de la intervención del farmacéutico en términos de salud, calidad de vida y coste-efectividad²³, o que dicha intervención produce una ligera tendencia, aunque sin diferencias significativas, a la reducción de los ingresos hospitalarios no programados (RR: 0,97; IC95%: 0,88-1,07)⁴⁵.

Ámbito sanitario	PPI-STOPP	PPI-START
Atención primaria	21,4% - 36%	22,7%
Atención secundaria	34,5% - 77%	41,9% - 65%
Sociosanitario	66,1% - 75,6%	

PPI: prescripciones potencialmente inapropiadas.



Tabla 1.
Prevalencia de PPI.
(adaptada de ref. 42).

3. Seguridad del paciente polimedicado

La creciente complejidad de los sistemas sanitarios y del entorno de la práctica clínica han hecho necesaria la puesta en marcha de iniciativas que garanticen la **seguridad** de los pacientes, de manera que ésta se ha convertido en los últimos años en un componente clave de la calidad asistencial⁴⁶. Numerosas instituciones internacionales, nacionales y autonómicas han desarrollado programas para promover la seguridad del paciente como principio fundamental de la asistencia sanitaria. En el año 2004, la OMS creó la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente bajo el lema *"Primero no hacer daño"*⁴⁷. Pero en el caso concreto de los medicamentos, ¿a qué nos estamos refiriendo cuando hablamos de no causar daño? ¿No son los medicamentos la estrategia terapéutica más utilizada por los sistemas sanitarios? ¿Pueden ser los medicamentos una nueva fuente de morbilidad?

La capacidad de los medicamentos de producir efectos perjudiciales ha sido una de las preocupaciones desde el inicio de la terapéu-

tica. Actualmente disponemos de un gran arsenal de medicamentos, y aunque desempeñan un papel fundamental en el aumento de la calidad y la expectativa de vida de los pacientes, es indiscutible también su capacidad para producir efectos adversos. Los acontecimientos adversos por medicamentos constituyen una patología emergente, con una gran repercusión asistencial, social y económica⁴⁸.

3.1. Efectos adversos de los medicamentos

Cuando a un paciente se le prescribe un medicamento, se espera que obtenga unos beneficios asumiendo ciertos riesgos. Estos riesgos no son únicamente consecuencia de las propiedades del medicamento en sí, sino también de la forma en que se utiliza con y por los pacientes. Por tanto, un **efecto adverso** relacionado con la medicación puede definirse como cualquier daño causado por

el uso terapéutico adecuado o no de un medicamento (incluyendo la falta de uso)⁴⁹.

Podemos clasificar los efectos adversos de los medicamentos en dos tipos⁵⁰:

- No prevenibles: se corresponden con las reacciones adversas a medicamentos (daño sin error), se producen a pesar de un uso adecuado de la medicación y no pueden prevenirse aunque se tomen las medidas adecuadas para evitarlos.
- Prevenibles: son aquellos causados por errores de medicación que pueden producir daño o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos (daño y error).

El número de medicamentos que un paciente toma se asocia con el riesgo de sufrir interacciones y acontecimientos adversos, que se incrementa a medida que aumenta el número de medicamentos. Por tanto, el paciente polimedcado constituye una de las poblaciones más vulnerables a este problema.

3.2. Impacto de los efectos adversos de los medicamentos en la asistencia sanitaria

En los últimos años se han publicado en España dos estudios de ámbito nacional que han investigado la magnitud de los efectos adversos ligados a la asistencia: el estudio ENEAS, realizado en hospitales, y el estudio APEAS, realizado en atención primaria. En el estudio ENEAS⁵¹, el 4% de los pacientes revisados presentaba algún efecto adverso ligado a la medicación, de los cuales aproximadamente un 35% podrían haberse evitado. El estudio

APEAS⁵² reveló que alrededor del 48% de los efectos adversos estaban relacionados con la medicación, y de éstos aproximadamente un 56% eran evitables. Según ambos estudios, la medicación es la primera causa de acontecimientos adversos relacionados con la asistencia sanitaria en España.

3.3. Cascada de la prescripción

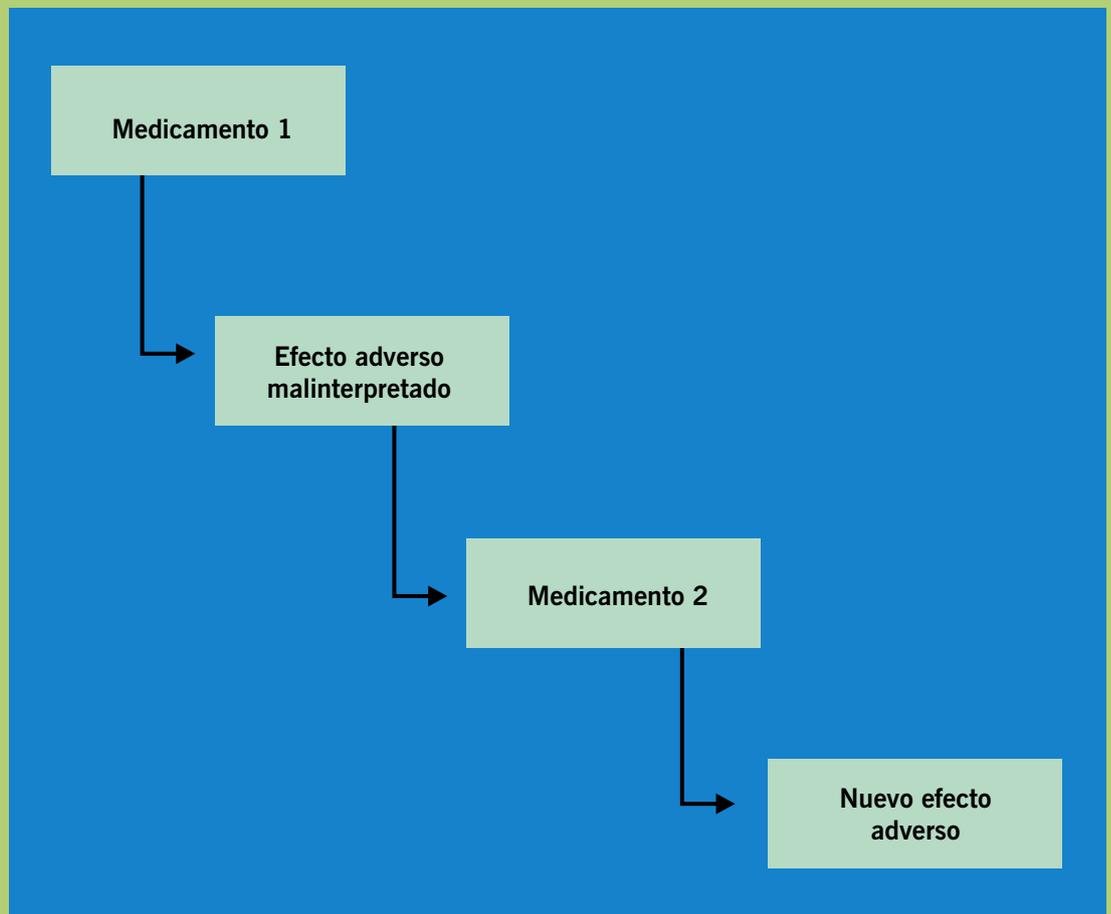
En ocasiones, reconocer un evento adverso relacionado con medicamentos no resulta fácil, pues puede confundirse con un síntoma de un nuevo problema de salud que requiere tratamiento con otro fármaco. Este hecho, además de dificultar el reconocimiento del efecto adverso, aumenta la exposición del paciente a nuevos eventos. Un evento adverso mal interpretado desencadena el inicio de la cascada terapéutica (Figura 1)⁵³.

La prescripción en cascada también puede aparecer cuando nos anticipamos a la aparición de una reacción adversa, como por ejemplo la prescripción de un inhibidor de la bomba de protones para evitar los efectos adversos gastrointestinales asociados al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁵⁴.

Los ancianos con enfermedades crónicas y múltiples terapias con medicamentos tienen un riesgo particularmente elevado de prescripción en cascada, que tiene la capacidad de ocasionar graves daños a los pacientes. Concienciar a los prescriptores sobre esta secuencia de eventos puede ser un paso importante para minimizar la ocurrencia de acontecimientos adversos por medicamentos prevenibles asociados a prescripciones subóptimas⁵³.

F01

Figura 1.
Cascada terapéutica
(adaptada de ref. 53).



3.4. Prevención de la prescripción en cascada

Entre los principios que pueden aplicarse para prevenir la cascada de prescripción se encuentran⁵⁴:

- La identificación temprana de eventos adversos relacionados con medicamentos, ya que su mala interpretación precipita el inicio de la cascada terapéutica, por lo que éste constituye un principio clave en la prevención.
- Algunos eventos adversos por medicamentos se relacionan directamente con la dosis, por lo que es recomendable comenzar un nuevo tratamiento con dosis bajas y adaptarlas para disminuir los riesgos.
- Los eventos adversos suelen aparecer en los primeros meses de tratamiento, por lo que debe considerarse la posibilidad de que cualquier síntoma nuevo esté causado por una reacción adversa, sobre todo si recientemente se ha iniciado o modificado la dosis de un tratamiento.
- Cuando aparece un efecto adverso por un medicamento es deseable utilizar estrategias no basadas en nuevos tratamientos farmacológicos; por ejemplo, reducir la dosis del fármaco que produce el evento adverso es apropiado cuando éste es dependiente de la dosis, o probar un fármaco diferente con un efecto similar y menor riesgo de producir efectos adversos⁵⁵.
- Reconsiderar la necesidad del medicamento causante del efecto adverso.
- Especial precaución en la utilización de medicamentos de reciente comercialización, ya que la experiencia con ellos es limitada⁵⁵; algunos autores abogan por la regla de los 7 años (esperar 7 años antes de usar el medicamento), con el fundamento de que se tardan aproximadamente entre 5 y 10 años en identificar todos los efectos adversos significativos de un nuevo medicamento⁵⁶.
- Educar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos de los medicamentos para asegurar que se identifican tan pronto como sea posible. A menudo los prescriptores temen incentivar la no adherencia a un medicamento al proporcionar información a los pacientes sobre los efectos adversos. Sin embargo, se ha demostrado que estos temores son exagerados y que se producen beneficios en los pacientes mejor informados^{57,58}.
- La prescripción de un medicamento para contrarrestar una reacción adversa de otro medicamento sólo debe hacerse tras una cuidadosa evaluación, y cuando los beneficios de continuar el tratamiento con el primer medicamento superen los riesgos de posibles reacciones adversas adicionales por el segundo medicamento⁵⁹.

3.5. Interacciones

Una interacción farmacológica se produce cuando los efectos de un fármaco son modificados por la presencia de otro fármaco, un preparado fitoterapéutico, un alimento, una sustancia química ambiental o una enfermedad.

3.5.1. Interacciones medicamento-medicamento

El incremento de la esperanza de vida, el número de diagnósticos y un mayor número de fármacos prescritos implican un mayor riesgo de interacciones⁶⁰. Cuando un paciente toma entre cinco y nueve medicamentos tiene un riesgo del 50% de sufrir una interacción, mientras que este riesgo se incrementa al 100% cuando toma 20 o más medicamentos⁶¹. En un estudio llevado a cabo en ancianos, casi el 50% de los pacientes presentaban una posible interacción fármaco-fármaco⁶². Por tanto, la polifarmacia es un predictor significativo de interacciones de medicamentos, que son causa frecuente de eventos adversos prevenibles y de ingresos hospitalarios.

Estas interacciones son de dos tipos: farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando un medicamento altera la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción de otro, y las interacciones farmacodinámicas se producen cuando el efecto de un medicamento es potenciado o inhibido por otro medicamento. Los fármacos con un estrecho rango terapéutico, como la digoxina, son de especial preocupación por su alta toxicidad. En la Tabla 2 se encuentran las interacciones de medicamentos más frecuentes en los pacientes polimedcados, acompañadas de alternativas terapéuticas y del manejo recomendado de la interacción⁶⁰.

3.5.2. Interacciones medicamento-alimento

La proporción de eventos adversos debidos a interacciones de medicamentos y alimentos no se conoce exactamente, y en muchas ocasiones éstas sólo se detectan cuando se

produce una reacción adversa grave (acenocumarol y alimentos ricos en vitamina K)⁶³.

Su frecuencia puede ser mucho mayor ya que los alimentos son, con gran diferencia, la sustancia que más se asocia con la administración de medicamentos. Por ejemplo, la ingestión de fibra con determinados medicamentos, como las sales de litio, podría reducir su absorción, por lo que se recomienda evitar la administración conjunta y tomar los medicamentos 1 hora antes o 4 horas después de la ingestión de la fibra⁶³.

3.6. Conciliación

Uno de los problemas de seguridad más habituales es la falta de información precisa y completa sobre los medicamentos que toma un paciente en las transiciones entre los distintos niveles asistenciales. Las transiciones colocan al paciente en una situación de riesgo de sufrir errores de medicación, que pueden derivar en efectos adversos e ingresos hospitalarios evitables^{64,65}. Diversos estudios han puesto de manifiesto que hay errores entre la medicación prescrita al ingreso y la medicación domiciliaria hasta en un 67% de las prescripciones realizadas en el momento del ingreso hospitalario, porcentaje que llega hasta el 95% cuando se analiza y considera también la información sobre alergias o reacciones adversas previas⁶⁶. En el alta también se producen discrepancias hasta en un 66% de los informes⁶⁷.

Los errores de **conciliación** constituyen un problema de seguridad y son un asunto prioritario dentro de la estrategia de seguridad del paciente. La conciliación de la medicación es el proceso formal por el que se valora el listado completo y exacto de la medicación

T02

Tabla 2.

Interacciones medicamento-medicamento significativas más frecuentes (adaptada de ref. 60).

Fármacos	Resultado posible	Manejo y alternativas
Antidiabéticos + betabloqueantes	Hipoglucemia (descrita también en pacientes diabéticos con betabloqueantes de administración oftálmica). Enmascara síntomas como el temblor y la taquicardia.	Preferible el empleo de betabloqueantes de tipo cardioselectivo (atenolol, metoprolol). Precaución: evitar el propanolol. Vigilar la glucemia. Otros síntomas, como dolor de cabeza, mareo, somnolencia y sudoración, pueden no verse afectados.
Anticoagulantes orales + AINE	Riesgo de hemorragias, principalmente hemorragia gastrointestinal.	Esta asociación debe evitarse, aunque en ocasiones es necesario usar un antiinflamatorio. En este caso, es preferible usar un inhibidor de la COX 2 durante el menor tiempo y a la menor dosis posible, y acompañarlo de un IBP. Esta estrategia no impide siempre el aumento del INR (observado también con los "coxibs"), por lo que debe ser vigilado.
Betaadrenérgicos + betabloqueantes	Puede reducirse la eficacia de cualquiera de ellos. Especialmente importante en pacientes con asma o EPOC: los betabloqueantes pueden producir broncoespasmo.	Usar dosis lo más bajas posibles de ambos tratamientos. Son preferibles los betabloqueantes cardioselectivos, aunque no se puede ignorar su riesgo potencial, especialmente con dosis altas.
Betabloqueantes + diuréticos tiazídicos	Hiper glucemia. Hipertrigliceridemia.	Evitar el uso concomitante en pacientes con diabetes o hipertrigliceridemia. Si es necesario asociarlos, vigilar la glucemia y los valores de lípidos.
Diuréticos + AINE	Disminución del efecto diurético hipotensor. Riesgo aumentado de insuficiencia renal.	Controlar el efecto vigilando la presión arterial y aumentar la dosis de diurético si es necesario. Vigilar signos de insuficiencia renal (menor diuresis, edemas). Evitar esta asociación en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.
IECA + alopurinol	Posibilidad de reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.	Vigilar cualquier signo de hipersensibilidad (por ejemplo, reacciones cutáneas) y el recuento leucocitario (en especial en caso de insuficiencia renal).
IECA o ARA II + suplementos de K o medicamentos que lo aumentan (TMP/SMX o diuréticos ahorradores de K)	Hiperpotasemia.	Determinar el potasio antes de iniciar tratamiento con IECA o ARA II. Vigilar la potasemia y la función renal. Ajustar suplementos.
Digoxina + amiodarona	Riesgo de aumento de las concentraciones de digoxina e intoxicación digitálica (náuseas, vómitos, bradicardia, alteraciones visuales y cambios en el comportamiento).	Si se inicia tratamiento con amiodarona, reducir la dosis de digoxina entre un tercio y la mitad, controlando las concentraciones séricas.
Digoxina + verapamilo/diltiazem	Riesgo de aumento de las concentraciones de digoxina e intoxicación digitálica, en especial con verapamilo (náuseas, vómitos, bradicardia, alteraciones visuales y cambios en el comportamiento).	Reducir la dosis de digoxina entre un tercio y la mitad, controlando las concentraciones séricas y la aparición de signos de intoxicación digitálica (por ejemplo, bradicardia). Mayor riesgo en pacientes con cirrosis hepática.
Litio + diuréticos tiazídicos y de asa, o AINE o IECA-ARA II	Riesgo de aumento de la concentración de litio y su toxicidad (debilidad, temblor, sed excesiva, confusión).	Más frecuente en pacientes ancianos.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; COX-2: ciclooxigenasa 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; INR: *International Normalized Ratio*; K: potasio; TMP/SMX: trimetoprima-sulfametoxazol.

previa del paciente con la prescripción médica después de la transición asistencial o de un traslado dentro del mismo nivel, con el objetivo de analizar y resolver las discrepancias detectadas. Si se encuentran discrepancias, duplicidades o interacciones de los tratamientos crónicos y hospitalarios deben comentarse con el prescriptor y, si procede, modificar la prescripción médica. Los cambios realizados hay que documentarlos y comunicarlos adecuadamente al siguiente responsable sanitario del paciente y al propio paciente⁶⁸.

El objetivo de la conciliación es disminuir los errores de medicación, garantizando que los pacientes reciben todos los medicamentos necesarios que estaban tomando previamente con la dosis, vía y frecuencia correctas, y que se adecuan a la situación del paciente y a la nueva prescripción realizada en el hospital⁶⁸.

Los errores de conciliación se definen como toda discrepancia no justificada entre el tratamiento previo y el posterior que es modificado por el médico. Se trata de posibles errores de medicación que pueden provocar efectos adversos. Los distintos tipos de errores de conciliación se recogen en la Tabla 3⁶⁹.

La medicación debe conciliarse en todas las transiciones asistenciales.

3.7. Deprescripción

El término “**deprescripción**” se remonta al año 2003 y consiste en una revisión activa del tratamiento en la cual el médico debe valorar al paciente en todo su contexto, teniendo en cuenta no sólo los medicamentos sino también su calidad de vida, funcionalidad,

comorbilidad, preferencias, ambiente socio-familiar, expectativas y relación médico-paciente, entre otros, con el objetivo de decidir si es necesario suspender determinados fármacos que ya no están indicados, producen efectos adversos, no tienen una eficacia clara o no alcanzan los objetivos del paciente, modificar su posología o su frecuencia de administración, o bien sustituirlos o añadir otros nuevos, sin olvidar que con el tiempo pueden ir cambiando la funcionalidad, la salud y los objetivos del paciente, por lo que sería necesaria una revisión continua^{5,70-72}. La deprescripción no debe implicar únicamente al médico; otros profesionales sanitarios, como las enfermeras hospitalarias, comunitarias o de residencias, desempeñan un papel importante en la adherencia a los tratamientos, y la colaboración de los farmacéuticos también puede resultar de interés para reducir medicaciones inapropiadas y ayudar a la deprescripción⁷².

Como cualquier intervención médica, la deprescripción puede tener consecuencias, tanto beneficiosas como perjudiciales. Es posible que no se aprecien cambios en el estado clínico del paciente, pero mejora su satisfacción y se reducen los costes y el riesgo de reacciones adversas y de interacciones. Puede resolverse algún efecto adverso producido por el fármaco que se ha suspendido, mejorar la funcionalidad y la calidad de vida del paciente, y si se simplifica el tratamiento puede mejorar la adherencia. Por otra parte, también es posible que aparezcan síndromes de rebote o síndromes de retirada, y en este caso deberá tenerse especial precaución con aquellos fármacos que interese suspender pero requieran una reducción gradual de la dosis. Además, pueden desenmascarse interacciones o reaparecer síntomas de la enfermedad⁷³.



Tabla 3. Tipos de errores de conciliación (adaptada de ref. 69).

Omisión de medicamento:	el paciente tomaba un medicamento necesario y no se ha prescrito, sin que exista justificación.
Diferente dosis, vía o frecuencia de administración de un medicamento:	se modifica la dosis, vía o frecuencia de un medicamento que el paciente tomaba, sin que exista justificación.
Prescripción incompleta:	la prescripción del tratamiento crónico se realiza de forma incompleta.
Comisión:	se inicia un tratamiento innecesario, que el paciente no tomaba antes.
Duplicidad:	se vuelve a pautar un fármaco o similar que ya tenía prescrito el paciente.
Interacción:	el paciente presenta una interacción clínicamente relevante entre la medicación crónica y la nueva prescripción.
Mantener medicación contraindicada:	se continúa una medicación crónica contraindicada en la nueva situación clínica del paciente.

La deprescripción no es un proceso sencillo, pues es fácil encontrar dificultades a la hora de intentar suspender un fármaco. Desde el punto de vista del paciente, éste puede ser reacio a dejar un fármaco que lleva tomando durante muchos años; tanto el paciente como sus familiares pueden tener la sensación de que no está siendo bien tratado, y explicarles que el tratamiento ya no es necesario o que puede ser perjudicial a veces constituye todo un reto. En cuanto al médico, puede no sentirse cómodo suspendiendo el

tratamiento por temor a que se deteriore la relación médico-paciente, o en caso de que se trate de una medicación iniciada por otro médico. Basándose en la evidencia que aportan las guías clínicas, es más sencillo iniciar un tratamiento que suspenderlo, puesto que no orientan al médico sobre cómo hacerlo ni están diseñadas para conocer los efectos que tiene la suspensión; hay mucha menos evidencia para guiar al médico en la suspensión de tratamientos, por lo que habitualmente se hace de manera empírica^{73,74}.

4. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes polimedicados

4.1. Introducción

La OMS define la adherencia terapéutica como *“el grado en que el comportamiento de una persona –tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida– se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de atención sanitaria”*⁷⁵.

El concepto “**adherencia**” surge de la evolución del término “**cumplimiento**” y pretende que el paciente sea corresponsable y participe de las instrucciones recomendadas por un profesional sanitario⁷⁶⁻⁷⁸. Por último, hablamos del concepto “persistencia” para definir el tiempo que transcurre entre la primera y la última toma de medicación (Figura 2).

Habitualmente se considera “no adherencia” cuando un paciente toma menos de un 80%

o más de un 120% de las dosis prescritas, y se estima que en los tratamientos crónicos la adherencia media es de un 50%, con un amplio rango que varía del 0% al 100%⁷⁹.

No debemos olvidar que el objetivo final es mejorar los resultados en salud, y estudios previos relacionan la falta de adherencia, incluso a un placebo, con la mortalidad⁸⁰.

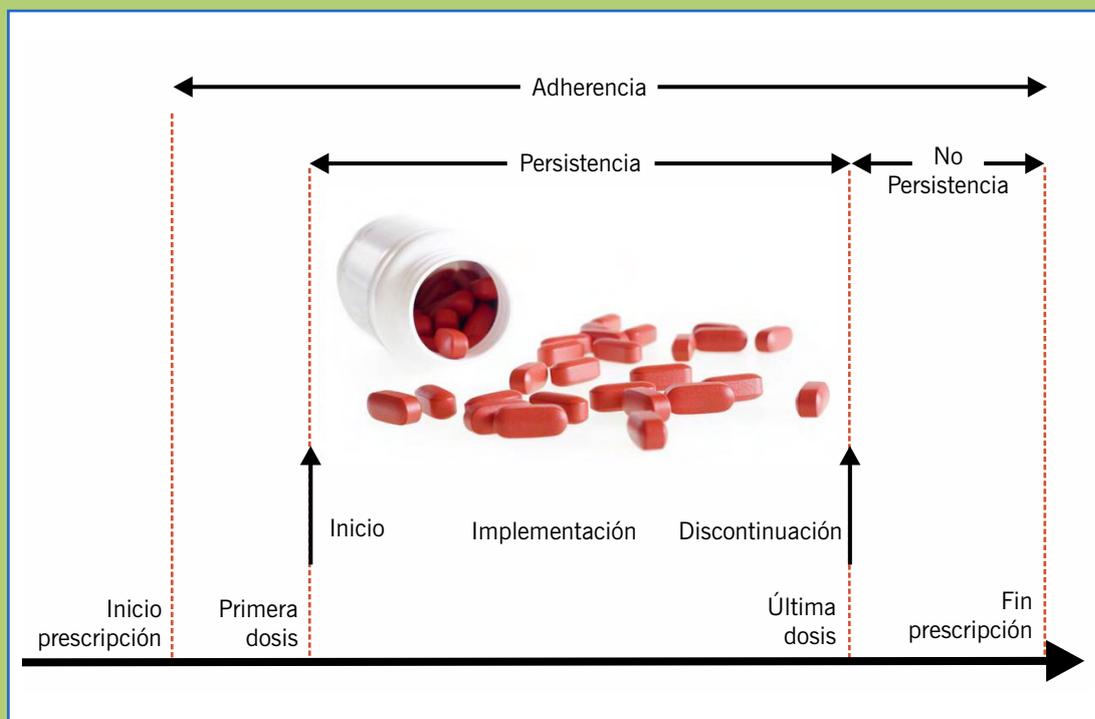
4.2. Factores que influyen en la adherencia

La OMS recoge cinco dimensiones que afectan a la adherencia⁷⁵:

1. Factores relacionados con aspectos sociales y económicos: soporte familiar, soporte social, estigma social de la en-

F02

Figura 2.
Adherencia y persistencia
(adaptada de ref. 78).



F03

Figura 3.
Test Morisky-Green
(adaptada de ref. 86,87).

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos?

Sí No

2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?

Sí No

3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?

Sí No

4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

Sí No

Un paciente se considera cumplidor (adherente) si responde no/sí/no/no

fermedad, coste de los fármacos, cobertura sanitaria, situación socioeconómica y situación laboral.

2. Factores relacionados con el equipo sanitario: dificultad en el acceso a la atención sanitaria, suministro de fármacos, prescripción por un especialista, información sobre el tratamiento, comunicación y relación con los profesionales sanitarios, y seguimiento de los pacientes.
3. Factores relacionados con la enfermedad: síntomas, gravedad, duración de la enfermedad, mejoría clínica y enfermedades mentales.
4. Factores relacionados con el tratamiento: efectos adversos, facilidad del régimen terapéutico, efectividad, duración y organización del tratamiento.
5. Factores relacionados con el paciente: edad, sexo, estado civil, comorbilidad y antecedentes, educación, raza, conocimiento de la enfermedad y del tratamiento, creencias, personalidad y abuso de sustancias.

En el caso de pacientes polimedcados, los factores con mayor interés son el número de fármacos, la posología y la edad. La adherencia disminuye a medida que aumentan el número de fármacos prescritos y el número de tomas⁸¹⁻⁸³. Además, muchos son pacientes de edad avanzada, lo que también afecta de manera negativa a la adherencia⁸³.

4.3. Herramientas de medida de la adherencia

Los métodos disponibles para cuantificar la adherencia se clasifican en dos tipos: directos

e indirectos (Tabla 4). En la práctica se utilizan los métodos indirectos porque resultan más económicos y sencillos de implantar.

Se dispone de diversos cuestionarios que permiten valorar la adherencia de manera indirecta. Rodríguez *et al.*⁸⁴ recopilaron una serie de 16 cuestionarios con enfoque en atención primaria, y posteriormente, en una revisión publicada en el año 2011⁸⁵, se evaluaron cinco escalas validadas para medir la adherencia. A pesar de que no existe una escala de referencia, en ambos artículos destaca el cuestionario desarrollado por Morisky y Green (Figura 3)^{86,87}, ya que resulta el más simple y rápido de realizar, y está validado para un gran número de patologías. Hay que señalar que este cuestionario no permite una estimación cuantitativa de la adherencia, y en un consenso reciente⁴¹ se seleccionó la escala ARMS (*Adherence to Refills and Medication Scale*)⁸⁸ como la herramienta más apropiada para valorar de manera cuantitativa la adherencia en pacientes polimedcados.

Entre los métodos indirectos, los dispositivos electrónicos pueden considerarse el método de referencia. Aunque han demostrado ser coste-efectivos⁸⁹, su uso no se ha extendido por el impacto económico que suponen. Se ha comprobado su utilidad en diferentes enfermedades, pero sobre todo en la hipertensión, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedades psiquiátricas⁹⁰.

En resumen, si no se dispone de dispositivos electrónicos, además de utilizar un cuestionario es recomendable emplear otro método indirecto, como el control de la dispensación o el recuento de la medicación, para complementar la medida de la adherencia.



Tabla 4.

Métodos para cuantificar la adherencia (adaptada de ref. 76).

Métodos directos	Ventajas	Inconvenientes
Observación directa	Preciso	No útil en uso sistemático
Determinación del fármaco o metabolito en sangre	Objetivo	Caro, invasivo
Determinación de un marcador biológico	Objetivo	Caro, invasivo
Métodos indirectos	Ventajas	Inconvenientes
Cuestionarios (pacientes o cuidadores)	Sencillo, económico, útil en uso sistemático	Subjetivo
Recuento de medicación	Objetivo, sencillo, cuantificable	Fácilmente alterable
Recogida de medicación	Objetivo, sencillo	La recogida no implica que las tomas sean correctas
Respuesta al tratamiento	Sencillo	Pueden influir otros factores
Dispositivos electrónicos	Preciso, cuantificable	Caro
Medir marcadores fisiológicos	Fácil de realizar	Pueden influir otros factores
Diarios de medicación	Útiles en caso de mala memoria	Fácilmente alterable

4.4. Intervenciones para mejorar la adherencia

Recientemente se ha realizado una revisión⁷⁹ con el objetivo de analizar las intervenciones realizadas para mejorar la adherencia y que además aportaban datos sobre resultados en salud. Sólo cinco demostraron mejorar la adherencia y los resultados clínicos. La característica común de la intervención realizada es la complejidad, con el uso de estrategias basadas en programas educativos y de soporte como principales componentes.

En lo que respecta a pacientes ancianos, también se dispone de una revisión⁹¹ que ha analizado las intervenciones realizadas para mejorar el uso apropiado de la medicación en este grupo. El primer paso es mejorar la prescripción, para posteriormente actuar sobre la adherencia. En este caso, los autores recomiendan la atención farmacéutica dentro de un programa multidisciplinario para mejorar la prescripción en dichos pacientes.

Una revisión realizada en los Estados Unidos concluye que la intervención de política sanitaria con mayor evidencia para mejorar la adherencia es reducir el copago de los pacientes⁹². Programas liderados por farmacéuticos en hipertensión e intervenciones basadas en el manejo de casos en depresión han demos-

trado mejorar la adherencia y también los resultados clínicos. Los autores destacan que, a pesar de que existe evidencia en una serie de patologías comunes, en lo que respecta a pacientes con múltiples enfermedades crónicas la evidencia es insuficiente o no se ha demostrado beneficio, por lo que la extrapolación de resultados a pacientes polimedificados debe hacerse con precaución.

Las intervenciones realizadas son en general complejas e incluyen personal sanitario, familiares, cuidadores, programas educativos, visitas telefónicas o presenciales, y un seguimiento de los pacientes. Pueden resumirse en cuatro puntos fundamentales:

- Simplificar el tratamiento de los pacientes intentando reducir el número de medicamentos prescritos y el número de tomas.
- Educar a los pacientes y a los familiares y cuidadores.
- Mejorar la comunicación, tanto entre el personal sanitario y el paciente como entre los diferentes niveles asistenciales.
- Monitorizar la adherencia mediante la combinación de dos métodos indirectos.

5. Conclusiones

El aumento de la esperanza de vida puede relacionarse con una mayor prevalencia de enfermedades crónicas y más consumo de medicamentos. A su vez, un mayor número de fármacos incrementa el riesgo de problemas relacionados con ellos y de reacciones adversas, aumentando la morbimortalidad y los costes sanitarios.

La valoración del tratamiento del paciente polimedicado es un proceso complejo en el que deben tenerse en cuenta distintos aspectos y en el que deben participar diferentes profesionales sanitarios. Las características del paciente polimedicado y del sistema

sanitario hacen de la atención primaria el entorno idóneo para la valoración global del tratamiento, a diferencia de la validación farmacéutica que se realiza en los pacientes ingresados, en quienes la medicación tiene que adaptarse a una situación aguda.

Consideramos que el desarrollo de estrategias sanitarias, la creación de equipos multidisciplinarios y la disponibilidad de sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas y de herramientas para la explotación de información, son los puntos de partida para hacer más eficiente la atención al paciente polimedicado.

6. Bibliografía

1. Duerden M, Payne R. Polypharmacy – what is it and how common is it? *Prescriber*. 2014;25(11):44-7.
2. Villafaina Barroso A, Gavilán Moral E. Polimedición e inadecuación farmacológica: ¿dos caras de la misma moneda? *Pharm Care Esp*. 2011;13(1):23-9.
3. Programas de mejora en la atención a pacientes crónicos y polimeditados durante el año 2009. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009;33:28. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/inf-Medic/docs/vol33_1progMejoraAtencPacCron.pdf
4. Bushard RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3:383-9.
5. Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana MC. Ancianos frágiles polimeditados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47(4):162-7.
6. Diz-Lois Martínez F, Fernández Álvarez O, Pérez Vázquez C. El paciente polimeditado. *Galicía Clin*. 2012;73(Supl 1):S37-S41.
7. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. The King's Fund 2013. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
8. Arbas E, Garzón R, Suárez A, Buelga C, Pozo M, Comas A. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años: problemas potenciales y factores asociados. *Aten Primaria*. 1998;22:165-70.
9. Molina López T, Caraballo Camacho M, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Serna JC. Prevalencia de polimedición y riesgo vascular en población mayor de 65 años. *Aten Primaria*. 2012;44(4):216-22.
10. Lapi F, Pozzi C, Mazzaglia G, Ungar A, Fumagalli S, Marchionni N, *et al*. Epidemiology of suboptimal prescribing in older, community dwellers: a two-wave, population based survey in Dicomano, Italy. *Drugs Aging*. 2009;26:1029-38.
11. Valderrama Gama E, Rodríguez Artalejo F, Palacios Díaz A, Gabarre Orús P, Pérez del Molino Martín J. Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Pública*. 1998;72:209-19.
12. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez AI. El paciente anciano polimeditado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005;29:152-62.
13. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65.
14. Scott IA, Anderson K, Freeman CR, Stowasser DA. First do no harm: a real need to deprescribe in older patients. *Med J Aust*. 2014;201(7):390-2.
15. Burrage DR, Lonsdale EV, Lonsdale DO, Baker E. Prescribing for elderly people. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75(8):C119-21.
16. Coll de Tuero G. Revisión de la medicación en ancianos polimeditados. *Aten Primaria*. 2012;44:461-2.
17. Lizano-Díez I, Modamio P, Mariño EL. Impacto económico de la polimedición. *FMC*. 2014;21(6):317-8.

18. Jara-Zozaya A, Miralles-Xamena J, Carandell-Jäger E. Guía de recomendaciones para la atención de los pacientes polimedificados. Palma de Mallorca: Servei de Salut de les Illes Balears; 2011. p. 1-55. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.elcomprimido.com/PROTOCOLOS_SUPRASECTORIALES/pdf/GUIA%20POLIMEDICADOS_cast.pdf
19. World Health Organization. Department of Essential Drugs and Medicines Policy. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. 2002;5:1-6. (Consultado el 20 de marzo de 2015). Disponible en: <http://apps.who.int/medicine-docs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>
20. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluation of the appropriateness of pharmacotherapy in patients with high comorbidity. *Aten Primaria*. 2013;45(5):235-43.
21. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):360-72.
22. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370(9582):173-84.
23. Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging*. 2012;29(6):495-510.
24. Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano I, Sanchez C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):86-96.
25. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-51.
26. Gavilán E, Villafaina A, Aránguez A, Sánchez G, Suliman S, Jiménez L. Índice de adecuación de los medicamentos: versión española modificada, manual de usuario 2012. Plasencia: Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedización y Salud; 2012. p. 1-51.
27. Villafaina A, Gavilán E. Pacientes polimedificados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35:114-23.
28. 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). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5-17.
29. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Seguimiento farmacoterapéutico: método Dáder. *Pharm Pract*. 2006;4(1):44-53.
30. Fajardo P, Baena M, Alcaide J, Martínez J, Faus M, Martínez-Martínez F. Adaptación del método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria. *Seguim Farm*. 2005;3(3):158-64.
31. Silva M, Calleja M, Machuca M, Fernández-Llimós F, Faus M. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados: adaptación del método Dáder. *Seguim Farm*. 2003;1(2):73-81.
32. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997;156(3):385-91.
33. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NOR-GEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(3):153-9.
34. Fusco D, Lattanzio F, Tosato M, Corsonello A, Cherubini A, Volpato S, et al. Development of CRITERIA to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project: rationale and methodology. *Drugs & Aging*. 2009;26(Suppl 1):3-13.
35. Jellinek SP, Cohen V, Nelson M, Likourezos A, Goldman W, Paris B. A before and after study of medical students' and house staff members' knowledge of ACOVE quality of pharmacologic care standards on an acute care for elders unit. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6(2):82-90.
36. 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(4):616-31.
37. Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Inappropriate prescription in older patients: the STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(5):273-9.
38. 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(2):72-83.

39. 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;44(2):213-8.
40. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-51.
41. Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marín Gil R, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med*. 2012;23(6):506-12.
42. Lam MP, Cheung BM. The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(2):187-97.
43. 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;29(10):829-37.
44. Díez M. Resultados clínicos de un programa de seguimiento de pacientes polimedicados basado en los criterios STOPP-START. XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Madrid; 2012. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: <http://www.slideshare.net/17CongresoSefap/diez-rodriguez-sefap-2012-2003-comunicacion>
45. Thomas R, Huntley AL, Mann M, Huws D, Elwyn G, Paranjothy S, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing*. 2014;43(2):174-87.
46. Aranaz JM, Aibar C, Galán A, Limón R, Requena J, Álvarez EE, et al. La asistencia sanitaria como factor de riesgo: los efectos adversos ligados a la práctica clínica. *Gac Sanit*. 2006;20(Supl 1):41-7.
47. World Health Organization. International Classification for Patient safety (CISP) v 1.1, 2009. (Consultado el 8 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf
48. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24(4):258-66.
49. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140:795-801.
50. Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care*. 2000;12(1):69-76.
51. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS (2005). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf
52. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/LibroAPEAS.pdf>
53. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315:1096-9.
54. Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE, Gilbert AL. The prescribing cascade. *Austr Prescr*. 2011;34:162-6. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/6/162/6>
55. Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, Lodolce AE, Koronkowski MJ, Lambert BL. Principles of conservative prescribing. *Arch Intern Med*. 2011;171(16):1433-40.
56. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002;287(17):2215-20.
57. Campbell WH, Califf RM. Improving communication of drug risks to prevent patient injury: proceedings of a workshop. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12(3):183-94.
58. Lamb GC, Green SS, Heron J. Can physicians warn patients of potential side effects without fear of causing those side effects? *Arch Intern Med*. 1994;154(23):2753-6.
59. Boletín INFAC. No hay medicamentos para toda la vida. *INFAC*. 2013;21(2):10-7. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_21_N_2.pdf
60. Boletín Canario. BOLCAN. Seguridad en la prescripción del paciente crónico polimedicado. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/126a8c4f-1dd8-11e2-afb1-b9b294c3b92c/BOLCAN_4_num_3_Seguridad_prescripci%C3%B3n_PCP.pdf

61. Doan J, Zakrewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome p450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother.* 2013;47:324-32.
62. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB; Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1675-81.
63. San Miguel Samano MT, Sánchez Méndez JL. Interacciones alimento/medicamento. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2011;35:3-12. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.msssi.gob.es/gl/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_1_Interacciones.pdf
64. Lo L, Kwan J, Fernandes OA, Shojania KG. Medication Reconciliation Supported by Clinical Pharmacists (NEW) AHRQ 2013. Making health care safer ii: an updated critical analysis of the evidence for patient safety practices. Comparative Effectiveness Review No. 211. Chapter 25. (Prepared by the Southern California-RAND Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10062-1.) AHRQ Publication No. 13-E001- EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2013. (Consultado el 20 de marzo de 2015). Disponible en: www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/pts-afetyuptp.html
65. Fernandes OA, Shojania KG. Medication reconciliation in the hospital. What, why, where, when, who and how? *Healthc Q.* 2012;15(Spec No):42-9.
66. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ.* 2005;173:510-5.
67. Perren A, Previsdomini M, Cerutti B, Soldini D, Dongui D, Marone C. Omitted and unjustified medications in the discharge summary. *Qual Saf Health Care.* 2009;18:205-8.
68. Societat Catalana de Farmàcia Clínica. Guía para la implantación de programas de conciliación de la medicación en los centros sanitarios. Enero 2009. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.sefap.org/media/upload/arxius/Formacion/aula_fap_2010/bibliografia/Guia_conciliacion_medica_SCFC.pdf
69. Boletín INFAC. Conciliación de la medicación. INFAC. 2013;21(10):68-74. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_10.pdf
70. Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res.* 2003;33(4):323-8.
71. Sánchez Castellano C, Cruz Jentoft AJ. Los medicamentos: un arma de dos filos. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(4):141-2.
72. Frank C. Deprescribing: a new word to guide medication review. *CMAJ.* 2014;186(6):407-8.
73. Le Coteur D, Banks E, Gnjidic D, McLachlan A. Deprescribing. *Aust Prescr.* 2011;34:182-5. (Consultado el 20 de marzo de 2015.) Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/6/article/1237.pdf>
74. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, Maio V, Handler SM, Pauker SG. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1946-52.
75. Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. (Consultado el 19 de marzo de 2015.) Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1
76. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
77. Ahmed R, Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):4-7.
78. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705.
79. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD000011.
80. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333(7557):15.
81. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(5):331-42.
82. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(7):527-39.
83. Knafelz GJ, Riegel B. What puts heart failure patients at risk for poor medication adherence? *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1007-18.
84. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Review of the

- test used for measuring therapeutic compliance in clinical practice. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-8.
85. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc. (2003)*. 2011;51(1):90-4.
86. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
87. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromá M. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic anti-hypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten Primaria*. 1992;10(5):767-70.
88. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23.
89. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, *et al*. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(10):714-25.
90. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(12):1237-47.
91. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, *et al*. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD008165.
92. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blacklock SJ, Wines RC, *et al*. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157(11):785-95.