



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START

Eva Delgado Silveira<sup>a</sup>, María Muñoz García<sup>a</sup>, Beatriz Montero Errasquin<sup>b</sup>, Carmen Sánchez Castellano<sup>b</sup>, Paul F. Gallagher<sup>c</sup> y Alfonso J. Cruz-Jentoft<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Geriatria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Department of Geriatric Medicine, Cork University Hospital, Wilton Cork, Irlanda

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 23 de marzo de 2009

Aceptado el 25 de marzo de 2009

On-line el 21 de junio de 2009

## Palabras clave:

Prescripción de fármacos

Uso de fármacos

Reacciones adversas a medicamentos

Personas mayores

## RESUMEN

Las personas mayores son un grupo heterogéneo de pacientes, en el que a menudo coexisten múltiples enfermedades para las que se prescribe un elevado número de medicamentos, con el riesgo consiguiente de reacciones adversas a medicamentos (RAM) e interacciones farmacológicas. Este riesgo aumenta con la edad, como consecuencia de los cambios fisiológicos del envejecimiento, los cambios en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos, y la influencia de las enfermedades, los problemas funcionales y los aspectos sociales.

La prescripción inapropiada de fármacos es un problema frecuente en los mayores, que contribuye al aumento del riesgo de RAM. Se han desarrollado varias herramientas para detectar la prescripción potencialmente inadecuada, siendo los criterios de Beers la más utilizada en nuestro entorno. No obstante, el valor de estos criterios es limitado, especialmente por haberse desarrollado en un sistema sanitario diferente.

Se presenta aquí la versión en español de una nueva herramienta para mejorar la prescripción de medicamentos en pacientes mayores: los criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions)/START (Screening Tool to Alert doctors to Right *i.e.* appropriate, indicated Treatment). Se describe su creación, su desarrollo, su fiabilidad y los progresos realizados en su aplicación práctica. Han demostrado una mayor sensibilidad que los criterios de Beers y aportan el valor añadido de detectar no sólo la prescripción inadecuada por determinados fármacos, sino también por falta de prescripción de medicamentos indicados. Los criterios STOPP/START pueden convertirse en una buena herramienta para mejorar la prescripción en los pacientes mayores.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Inappropriate prescription in older patients: The STOPP/START criteria

## ABSTRACT

Older people are a heterogeneous group of patients, often with multiple comorbidities for which they are prescribed a large number of drugs, leading to an increased risk of adverse drug reactions (ADR) and drug interactions. This risk is compounded by physiological age-related changes in physiology, changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as by disease-related, functional and social issues.

Inappropriate prescription of drugs is common in the older individuals and contributes to the increased risk of ADR. Several tools have been developed to detect potentially inappropriate prescription, the most frequently used in Spain being Beers' criteria. However, the value of these criteria is limited, especially as they were developed in a different healthcare system.

In this article, the Spanish version of a new tool to detect potentially inappropriate prescriptions—STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right *i.e.* appropriate, indicated Treatment) criteria—is presented. The creation, development, reliability, and use of these criteria in routine practice is described and discussed. These criteria have shown better sensitivity than Beers' criteria in detecting prescription problems and have the added value of being able to detect not only inappropriate prescription of some drugs, but also the omission of well indicated drugs. The STOPP/START criteria could become a useful screening tool to improve prescription in older people.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Drug prescriptions

Drug use

Adverse drug reactions

Older adults

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [acruz.hrc@salud.madrid.org](mailto:acruz.hrc@salud.madrid.org) (A.J. Cruz-Jentoft).

## Introducción

Las personas mayores son un grupo heterogéneo de pacientes, en el que a menudo coexisten múltiples enfermedades para las que se prescribe un elevado número de medicamentos. No en vano la polimedicación se incluye entre los síndromes geriátricos: en los pacientes polimedcados, el riesgo de sufrir reacciones adversas a medicamentos (RAM) e interacciones farmacológicas es elevado<sup>1,2</sup>. Además, el riesgo aumenta con la edad, como consecuencia de los cambios fisiológicos del envejecimiento, los cambios en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos, y la influencia de las enfermedades, los problemas funcionales y los aspectos sociales. Para complicar aún más el cuadro, en los pacientes mayores las RAM se presentan en muchas ocasiones con síntomas inespecíficos, como confusión, somnolencia, mareos o caídas. La prevalencia de RAM en pacientes mayores que viven en la comunidad asciende al 35%<sup>3</sup>. En España, entre un 10 y un 46% de las personas mayores hospitalizadas o que acuden a un servicio de urgencias sufren una RAM<sup>4</sup>. Se estima que las RAM son responsables de hasta un 30% de los ingresos hospitalarios en los pacientes mayores<sup>5,6</sup>, siendo la principal causa de RAM en ellos la prescripción inapropiada (PI) de fármacos y la mala monitorización de tratamientos prescritos<sup>6-8</sup>. La PI de fármacos en la población geriátrica está considerada una cuestión de salud pública, relacionada con la morbilidad, la mortalidad y el uso de recursos sanitarios<sup>9</sup>.

En general, un fármaco se considera adecuado o apropiado cuando presenta una evidencia clara que apoya su uso en una indicación determinada, son bien tolerados en la mayoría de los pacientes y son coste-efectivos. Además, la prescripción adecuada en los mayores debe tener en cuenta la esperanza de vida individual del paciente, evitando terapias preventivas en aquellos pacientes con pronóstico de corta supervivencia y promoviendo fármacos con relación beneficio/riesgo favorable<sup>9</sup>. Se considera que una prescripción es inapropiada cuando el riesgo de sufrir efectos adversos es superior al beneficio clínico, especialmente cuando hay evidencia de la existencia de alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. La PI también incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o mayor duración de la indicada, el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad, y fármacos duplicados o de la misma clase. La PI incluye además, conceptualmente, la no utilización de fármacos beneficiosos que sí están clínicamente indicados, pero que a menudo no se prescriben en pacientes mayores por diferentes razones, no siempre bien determinadas<sup>10</sup>.

En muchos casos, la PI es consecuencia de una mala selección de la medicación o de su dosis por parte del médico prescriptor. A pesar de la magnitud del problema, no existe consenso ni disponemos de evidencia científica sólida que nos enseñe a prevenir la PI, especialmente en las personas mayores. Una manera lógica de minimizar la PI y las RAM asociadas será la revisión periódica y sistemática de los tratamientos de los pacientes mayores, dentro de programas de control de calidad. El uso de otros mecanismos para reducir la inadecuación de la prescripción se han revisado en detalle recientemente<sup>9</sup>.

## Herramientas de detección de la prescripción inadecuada

En las últimas dos décadas existe un creciente interés por buscar mecanismos para definir la adecuación de los tratamientos farmacológicos y por elaborar protocolos que permitan la detección sistemática de la PI. Se han desarrollado por ello diferentes grupos de criterios para la detección de medicación inapropiada en pacientes mayores. Entre los más conocidos se encuentran los criterios de Beers<sup>11-13</sup>, la IPET (*Improved Prescribing*

*in the Elderly Tool*)<sup>14</sup>, el MAI (*Medication Appropriateness Index*)<sup>15</sup> y los definidos en el proyecto ACOVE (*Assessing Care of Vulnerable Elders*)<sup>16</sup>. Estudios epidemiológicos llevados a cabo en Europa y Norteamérica han utilizado estos criterios para determinar la prevalencia de PI de medicamentos en pacientes mayores, con resultados que oscilan entre el 11 y el 65% dependiendo de la población estudiada<sup>17-24</sup>. Esto supone que la magnitud del problema es muy elevada. Sin embargo, disponemos aún de muy pocos datos que indiquen que la detección sistemática y la actuación sobre la PI mejoran resultados o indicadores de salud<sup>9,23</sup>.

Los criterios de Beers han predominado en la literatura geriátrica internacional desde que fueron descritos por primera vez en 1991<sup>11</sup>. Originariamente, estos criterios fueron diseñados para detectar PI en residencias de ancianos de Estados Unidos y estaban constituidos esencialmente por una lista de 30 fármacos que debían ser evitados. Inicialmente no tenían en cuenta el diagnóstico, pero en revisiones posteriores se añadió una segunda tabla con medicamentos inapropiados en presencia de determinadas patologías<sup>12</sup>. Los criterios de Beers han sido posteriormente modificados con objeto de facilitar su uso en personas que viven en la comunidad y fueron revisados en 1997 y, más recientemente, en 2003<sup>13</sup>. Utilizando los criterios de Beers, las tasas de PI oscilan entre el 14% en la comunidad y el 40,3% en residencias. Los fármacos inadecuados más comúnmente citados en estos estudios fueron benzodiazepinas de vida media larga, dipiridamol, propoxifeno y amitriptilina<sup>25</sup>.

Pese a su amplia difusión, los criterios de Beers son controvertidos, especialmente en Europa<sup>26</sup>, y hasta el 50% de los fármacos que incluyen no están presentes en los formularios de la mayoría de los países europeos y son irrelevantes para la mayoría de los prescriptores<sup>10,19</sup>. Por otro lado, muchos de los fármacos incluidos en estos criterios no están, de hecho, contraindicados absolutamente en los mayores, como puede ser el caso de oxibutinina, amitriptilina, amiodarona, nitrofurantoína, doxazosina o naproxeno, de acuerdo con la última versión del British National Formulary<sup>27</sup>. En contraste, existe un número creciente de casos de prescripción potencialmente inapropiada no mencionados en los criterios de Beers (tabla 1). Otro problema práctico es la presentación desordenada de los fármacos en sus dos listados ("independiente del diagnóstico" y "dependiente del diagnóstico"): los criterios no se presentan en ningún orden reconocido o siguiendo sistemas fisiológicos, como en la presentación convencional de fármacos en la mayoría de los formularios. Por último, los criterios de Beers no incluyen otros patrones de PI, como las

**Tabla 1**

Algunas prescripciones que deberían evitarse y no están mencionadas en los criterios de Beers

Diuréticos del asa para edemas maleolares sin que exista insuficiencia cardíaca
Tiazidas en pacientes con gota
Antidepresivos tricíclicos en el glaucoma
Neurolepticos usados como hipnóticos fuera de un delirium o en pacientes con caídas frecuentes
Anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolepticos
Inhibidores de la bomba de protones para la enfermedad péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas
Teofilina como monoterapia en la EPOC
Antiinflamatorios no esteroideos en presencia de hipertensión significativa, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal crónica
Bloqueadores alfa en varones con incontinencia urinaria
Bloqueadores beta en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia
Estrógenos con antecedentes de tromboembolismo venoso
Opiáceos en personas con estreñimiento sin uso simultáneo de laxantes

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

interacciones entre fármacos, la duplicidad terapéutica o la PI por omisión de fármacos que deberían utilizarse.

Los criterios IPET, de origen canadiense, están formados por los 14 errores de prescripción más frecuentes identificados a partir de una larga lista de PI identificadas por un panel de expertos en Canadá en 1997<sup>14</sup>. Estos criterios fueron validados en un estudio prospectivo realizado en enfermos agudos hospitalizados, en el que se encontró una prevalencia de PI del 12,5%. No han sido muy utilizados fuera de Canadá, pero un estudio reciente en Irlanda encontró que el 22% de los pacientes agudos hospitalizados estaba tomando al menos un fármaco inapropiado según estos criterios en el momento del ingreso<sup>28</sup>.

Los criterios IPET, a pesar de ser concisos, presentan serias deficiencias, ya que únicamente citan 14 casos específicos por evitar, 3 de los cuales están relacionados con los antidepresivos tricíclicos, cuya prescripción está disminuyendo rápidamente. Además, los IPET consideran peligrosa la asociación de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca congestiva, en contra de lo que establece la evidencia. Apenas existen datos sobre su utilización en nuestro país.

Los criterios MAI emplean 10 criterios implícitos en la prescripción como medida de una adecuada prescripción, por ejemplo: costes, dosis incorrecta y duración del tratamiento<sup>15</sup>. Sin embargo, los MAI no hacen referencia explícita a determinados fármacos o grupos de fármacos que son problemáticos en el paciente mayor, ni tampoco recogen los problemas del bajo uso de los medicamentos beneficiosos. En rigor, no se trata, por tanto, de una herramienta de detección de PI, sino de mejora de la prescripción de fármacos específicos<sup>29</sup>.

Debido a las deficiencias de los criterios disponibles se ha hecho cada vez más evidente la necesidad de desarrollar y validar nuevos criterios que permitan detectar la medicación inapropiada en la población geriátrica, especialmente en el entorno europeo. Es preciso que los criterios que surjan se basen en la evidencia, que detecten con precisión los casos más comunes de PI y de omisión de fármacos indicados en este grupo de pacientes y que resulten fáciles de utilizar por médicos y farmacéuticos. En cualquier caso, estos criterios tienen que apoyar, nunca reemplazar, el criterio clínico del médico prescriptor.

### Los criterios STOPP/START

En este entorno se han publicado recientemente unos nuevos criterios, llamados STOPP-START (Screening Tool of Older Person's *potentially inappropriate* Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right, i.e. *appropriate, indicated* Treatment)<sup>30</sup>, nacidos en Irlanda, cuyo desarrollo clínico ha sido asumido por la European Union Geriatric Medicine Society. Estos criterios, organizados por sistemas fisiológicos, pueden ser aplicados rápidamente (en aproximadamente 5 min), recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción y son fáciles de relacionar con los diagnósticos activos y la lista de fármacos que aparecen en las historias clínicas informáticas de los pacientes. Constan, en realidad, de dos grupos de criterios: los STOPP (por la palabra inglesa "parar" o "detener") y los START (por "empezar"). Para permitir su difusión y su investigación en nuestro idioma, se presenta aquí en detalle la versión en español de este nuevo instrumento de detección de la PI (tablas 2 y 3).

#### Metodología de desarrollo de los criterios

Para el diseño de los criterios STOPP/START un grupo de investigadores expertos en farmacología geriátrica redactó un borrador inicial mediante recopilación de numerosos ejemplos bien definidos de PI en mayores, ordenados en función de los

principales sistemas fisiológicos afectados por determinados fármacos o grupos de fármacos. Estos ejemplos se verificaron utilizando diversas fuentes, incluyendo el *vademécum* británico (British National Formulary)<sup>27</sup>, textos de farmacoterapia geriátrica<sup>31,32</sup> y una amplia revisión de la literatura médica<sup>30</sup>. El borrador de los criterios fue consensuado inicialmente dentro del grupo investigador irlandés y posteriormente fue distribuido a un panel de 18 expertos en farmacoterapia geriátrica (profesores de geriatría, farmacología y psicogeriatría, médicos de atención primaria y farmacéuticos de hospital expertos en farmacología geriátrica, de Irlanda y Reino Unido) para su validación mediante la técnica de consenso de Delphi<sup>33</sup>. La técnica de Delphi ha sido utilizada ampliamente en investigaciones para la salud en el campo de la evaluación tecnológica, el desarrollo clínico, la educación y la formación<sup>34</sup>.

La primera ronda de cuestionarios fue enviada por correo; constaba de 68 criterios STOPP y 22 criterios START. Los criterios STOPP se diseñaron como afirmaciones que describían posibles casos de PI en pacientes mayores de 65 años (p. ej., "el uso a largo plazo de fármacos neurolépticos en paciente con Parkinson está desaconsejado debido al riesgo de empeoramiento de los síntomas extrapiramidales"). Los criterios START se presentaron también con escenarios clínicos (p. ej., "debe prescribirse warfarina en pacientes mayores con fibrilación auricular crónica siempre que no existan contraindicaciones"). Todas las afirmaciones se estructuraron de forma similar para reducir sesgos. A los expertos se les pidió que puntuaran su grado de acuerdo con cada afirmación según una escala de Likert de 5 puntos (que correspondía a los valores 1 = muy de acuerdo, 2 = de acuerdo, 3 = ambivalente, 4 = en desacuerdo, 5 = muy en desacuerdo, 0 = no puedo opinar)<sup>35,36</sup>. Además, se invitó a los expertos a que añadieran sugerencias respecto a la dosis, frecuencia y duración del tratamiento, aportando referencias de relevancia, y que propusieran PI no incluidas en la lista que se les había facilitado. Para cada afirmación se calculó la respuesta media en la escala de Likert y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Se aceptaron las afirmaciones con todo el IC < 3 y se excluyeron aquéllas con todo el IC > 3. Cuando el IC incluyó el 3 se reformularon y se incluyeron en la siguiente ronda Delphi. El proceso se completó en dos rondas entre octubre y diciembre de 2006, dado que se obtuvo el consenso suficiente sin necesidad de hacer una tercera ronda. Los criterios se ordenaron en función de los sistemas fisiológicos más relevantes para facilitar su consulta fácilmente, e incluyen criterios específicos respecto a la prescripción de analgésicos, fármacos que pueden afectar a los pacientes mayores propensos a las caídas, y también las duplicidades. Cada criterio STOPP fue acompañado de una explicación concisa de por qué su prescripción se considera inadecuada en personas mayores.

Se alcanzó consenso con los 22 criterios START y con 65 de los 68 criterios STOPP tras la primera ronda del cuestionario. La mayor parte de las afirmaciones del STOPP constituyen interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad de relevancia clínica. Dos aspectos merecen un comentario especial: las dosis de algunos fármacos y la definición de insuficiencia renal. El panel de expertos acordó que en la mayoría de los pacientes mayores, la dosis estándar de mantenimiento de digoxina no debería exceder de 125 µg por día, debido a que la filtración glomerular desciende con la edad, aumentando el riesgo de toxicidad. La dosis de mantenimiento de ácido acetil-salicílico no debería exceder de 150 mg por día, debido a la falta de beneficios añadidos y al mayor riesgo de hemorragias a dosis mayores. El panel de expertos coincidió también en que el indicador bioquímico de insuficiencia renal fuera una creatinina sérica superior a 150 µmol/l (1,69 mg/dl) o una tasa de filtración glomerular (GFR) inferior a 50 ml/min, basado en las recomendaciones del *British National Formulary*<sup>27</sup>.

**Tabla 2**

Criterios STOPP<sup>a</sup>: herramienta para la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en personas mayores. Las siguientes prescripciones de medicamentos son potencialmente inapropiadas en personas de 65 o más años

**A. Sistema cardiovascular**

1. Digoxina a dosis superiores a 125 µg/día a largo plazo en presencia de insuficiencia renal<sup>b</sup> (*aumento del riesgo de intoxicación*)
2. Diuréticos de asa para los edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca (*no hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas*)
3. Diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión (*existen alternativas más seguras y efectivas*)
4. Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota (*pueden exacerbar la gota*)
5. Bloqueadores beta no cardioselectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*riesgo de broncoespasmo*)
6. Bloqueadores beta en combinación con verapamilo (*riesgo de bloqueo cardíaco sintomático*)
7. Uso de diltiazem o verapamilo en la insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA (*pueden empeorar la insuficiencia cardíaca*)
8. Antagonistas del calcio en el estreñimiento crónico (*pueden agravar el estreñimiento*)
9. Uso de la combinación de AAS y warfarina sin antagonistas H<sub>2</sub> (excepto cimetidina por su interacción con los anticoagulantes) o IBP (alto riesgo de hemorragia digestiva).
10. Dipyridamol como monoterapia para la prevención cardiovascular secundaria (*sin evidencia de eficacia*)
11. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin antagonistas H<sub>2</sub> o IBP (*riesgo de hemorragia*)
12. AAS a dosis superiores a 150 mg día (*aumento del riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia*)
13. AAS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial (*no indicada*)
14. AAS para tratar un mareo no claramente atribuible a enfermedad cerebrovascular (*no indicada*)
15. Warfarina para un primer episodio de trombosis venosa profunda no complicada durante más de 6 meses (*no se ha demostrado un beneficio adicional*)
16. Warfarina para una primera embolia de pulmón no complicada durante más de 12 meses (*no se ha demostrado beneficio*)
17. AAS, clopidogrel, dipyridamol o warfarina con una enfermedad hemorrágica concurrente (*alto riesgo de sangrado*)

**B. Sistema nervioso central y psicofármacos**

1. ATC con demencia (*riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo*)
2. ATC con glaucoma (*posible exacerbación del glaucoma*)
3. ATC con trastornos de la conducción cardíaca (*efectos proarrítmicos*)
4. ATC con estreñimiento (*probable empeoramiento del estreñimiento*)
5. ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio (*riesgo de estreñimiento grave*)
6. ATC con prostatismo o con antecedentes de retención urinaria (*riesgo de retención urinaria*)
7. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de benzodiazepinas de vida media larga (como clordiazepóxido, flurazepam, nitraxepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (como diazepam) (*riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas*)
8. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de neurolépticos como hipnóticos a largo plazo (*riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas*)
9. Uso prolongado de neurolépticos (i.e. más de 1 mes) en el parkinsonismo (*es probable que empeoren los síntomas extrapiramidales*)
10. Fenotiazinas en pacientes con epilepsia (*pueden bajar el umbral convulsivo*)
11. Anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (*riesgo de toxicidad anticolinérgica*)
12. ISRS con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (*hiponatremia inferior a 130 mmol/l no iatrogénica en los dos meses anteriores*)
13. Uso prolongado (más de 1 semana) de antihistamínicos de primera generación, i.e. difenhidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina (*riesgo de sedación y efectos secundarios anticolinérgicos*).

**C. Sistema gastrointestinal**

1. Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la diarrea de causa desconocida (*riesgo de retraso diagnóstico, pueden agravar un estreñimiento con diarrea por rebosamiento, pueden precipitar un megacolon tóxico en la enfermedad inflamatoria intestinal, pueden retrasar la curación en la gastroenteritis no diagnosticada*)
2. Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la gastroenteritis infecciosa grave i.e. con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o afectación sistémica grave (*riesgo de exacerbación o prolongación de la infección*)
3. Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo (*riesgo de agravamiento del parkinsonismo*)
4. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas (*está indicada la suspensión o descenso de dosis más precoz para el*

Tabla 2. (continuación)

*tratamiento de mantenimiento/profiláctico de la enfermedad ulcerosa péptica, la esofagitis o la enfermedad por reflujo gastroesofágico*)

5. Espasmolíticos anticolinérgicos en el estreñimiento crónico (*riesgo de agravamiento del estreñimiento*)

**D. Sistema respiratorio**

1. Teofilina como monoterapia en la EPOC (*existen alternativas más seguras y efectivas, riesgo de efectos adversos por el estrecho índice terapéutico*)
2. Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento en la EPOC moderada-grave (*exposición innecesaria a los efectos secundarios a largo plazo de los corticoides sistémicos*)
3. Ipratropio inhalado en el glaucoma (*puede agravar el glaucoma*)

**E. Sistema musculoesquelético**

1. AINE con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de antagonistas H<sub>2</sub>, IBP o misoprostol (*riesgo de reaparición de la enfermedad ulcerosa*)
2. AINE con hipertensión moderada-grave (moderada: 160/100 mmHg-179/109 mmHg; grave: igual o superior a 180/110 mmHg) (*riesgo de empeoramiento de la hipertensión*)
3. AINE con insuficiencia cardíaca (*riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca*)
4. Uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis (*los analgésicos sencillos son preferibles y normalmente son igual de eficaces para aliviar el dolor*)
5. Warfarina y AINE juntos (*riesgo de hemorragia digestiva*)
6. AINE con insuficiencia renal crónica<sup>c</sup> (*riesgo de deterioro de la función renal*)
7. Corticosteroides a largo plazo (más de 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide o la artrosis (*riesgo de efectos secundarios sistémicos mayores de los corticoides*)
8. AINE o colchicina a largo plazo para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para el alopurinol (*el alopurinol es el fármaco profiláctico de primera línea en la gota*)

**F. Sistema urogenital**

1. Fármacos antimuscarínicos vesicales con demencia (*riesgo de mayor confusión y agitación*)
2. Fármacos antimuscarínicos vesicales con glaucoma crónico (*riesgo de exacerbación aguda del glaucoma*)
3. Fármacos antimuscarínicos vesicales con estreñimiento crónico (*riesgo de agravamiento del estreñimiento*)
4. Fármacos antimuscarínicos vesicales con prostatismo crónico (*riesgo de retención urinaria*)
5. Bloqueadores alfa en varones con incontinencia frecuente, i.e. uno o más episodios de incontinencia al día (*riesgo de polaquiuria y de agravamiento de la incontinencia*)
6. Bloqueadores alfa con sonda vesical permanente i.e. sonda durante más de dos meses (*fármaco no indicado*)

**G. Sistema endocrino**

1. Glibenclámda o clorpropamida con diabetes mellitus tipo 2 (*riesgo de hipoglucemia prolongada*)
2. Bloqueadores beta en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia, i.e. 1 o más episodios al mes (*riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia*)
3. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso (*aumento del riesgo de recurrencia*)
4. Estrógenos sin progestágenos en mujeres con útero intacto (*riesgo de cáncer de endometrio*)

**H. Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos tres meses)**

1. Benzodiazepinas (*sedantes, pueden reducir el sensorio, deterioran el equilibrio*)
2. Neurolépticos (*pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo*)
3. Antihistamínicos de primera generación (*sedantes, pueden reducir el sensorio*)
4. Vasodilatadores de los que se sabe que pueden causar hipotensión en aquéllos con hipotensión postural persistente, i.e. descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica (*riesgo de síncope, caídas*)
5. Opiáceos a largo plazo en aquéllos con caídas recurrentes (*riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo*)

**I. Analgésicos**

1. Uso a largo plazo de opiáceos potentes, i.e. morfina o fentanilo, como tratamiento de primera línea en el dolor leve a moderado (*inobservancia de la escalera analgésica de la OMS*)
2. Opiáceos regulares durante más de dos semanas en aquéllos con estreñimiento crónico sin uso simultáneo de laxantes (*riesgo de estreñimiento grave*)
3. Opiáceos a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave (*riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo*)

Tabla 2. (continuación)

**J. Clase de medicamento duplicada**

Cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase, i.e. dos opiáceos, AINE; ISRS, diuréticos de asa, IECA simultáneos (*debe optimizarse la monoterapia dentro de una sola clase antes de considerar el cambio a otra clase de fármaco*). Se excluyen las prescripciones duplicadas de fármacos que pueden precisarse a demanda; i.e. agonistas beta-2 inhalados (de larga y corta duración) para el EPOC o el asma, u opiáceos para el manejo del dolor irruptivo

AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina); AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ATC: antidepresivos tricíclicos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBP: inhibidor de la bomba de protones; inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud.

<sup>a</sup> STOPP: Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions.

<sup>b</sup> Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada: <50 ml/min.

<sup>c</sup> Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada: 20-50 ml/min.

**Fiabilidad y aplicación**

Los criterios STOPP/START fueron aplicados de forma independiente por dos investigadores en un total de 100 pacientes mayores de 65 años ingresados en un hospital general<sup>30</sup>. Para los criterios STOPP, el porcentaje de acuerdo positivo fue del 87%, con un estadístico kappa de 0,75. Para los criterios START, el porcentaje de acuerdo positivo fue del 84% y el estadístico kappa, de 0,68. Un estudio internacional posterior ha encontrado unos estadísticos kappa de 0,93 para STOPP y de 0,85 para START en una población de pacientes estandarizados<sup>37</sup>. El tiempo medio necesario para aplicar estos criterios fue bastante corto (90 ± 35 s).

Se ha publicado un estudio comparativo entre los criterios STOPP y los criterios de Beers en 715 pacientes ingresados consecutivamente en un hospital universitario, con una media de 6 fármacos por paciente<sup>38</sup>. Los criterios STOPP encontraron PI en el 35% de los pacientes, frente al 25% de los criterios de Beers, identificando un número mayor de reacciones adversas (el 11,5 vs. 6% de los ingresos). Nuestro grupo aplicó estos criterios en 50 pacientes de una consulta externa de geriatría, encontrando PI en el 54% con los criterios STOPP y en el 26% con los criterios de Beers<sup>39</sup>. Otro estudio irlandés en 1.329 pacientes en tres centros de atención primaria encontró, con los criterios STOPP, PI entre el 17 y el 24% de los pacientes, frente a cifras del 12 al 26% con los criterios de Beers, lo que sugiere que estos criterios pueden ayudar a medir la variabilidad de la prescripción en la práctica clínica<sup>40</sup>.

Se ha estudiado también el valor de los criterios START en la detección de la omisión de prescripciones indicadas en 600 pacientes hospitalizados, encontrándose omisiones de prescripción en alrededor del 58% de los pacientes<sup>41</sup>. En nuestro estudio en consultas externas, la cifra fue del 48%<sup>39</sup> y en el estudio irlandés en atención primaria oscilaba entre el 20 y el 26%<sup>40</sup>.

**El futuro de los criterios STOPP/START**

Los criterios STOPP/START han surgido como una respuesta europea a los problemas de los índices disponibles para medir la inadecuación potencial de la prescripción en los pacientes mayores<sup>26</sup>. Al ser más recientes y centrarse en la práctica médica en nuestro entorno, los criterios STOPP contienen 33 casos de prescripciones potencialmente inadecuadas no recogidas en la última versión de los criterios de Beers del año 2003. El número total de casos incluidos en los criterios STOPP es de 65. No es sorprendente, por ello, que los estudios preliminares ya publicados coincidan en encontrar que los criterios STOPP son capaces de detectar un mayor número de pacientes con prescripciones potencialmente inapropiadas que los clásicos de Beers. De hecho,

**Tabla 3**

Criterios START<sup>a</sup>: herramienta para llamar la atención del médico sobre tratamientos indicados y apropiados. Estos medicamentos debe ser considerados en personas de 65 o más años que tengan las siguientes enfermedades, cuando no exista contraindicación para su uso

**A. Sistema cardiovascular**

1. Warfarina en presencia de una fibrilación auricular crónica
2. AAS en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando la warfarina esté contraindicada pero no lo esté el AAS
3. AAS o clopidogrel con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica en pacientes en ritmo sinusal
4. Tratamiento antihipertensivo cuando la presión arterial sistólica sea normalmente superior a 160 mmHg
5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, cuando la situación funcional sea de independencia para las actividades básicas de la vida diaria y la esperanza de vida superior a 5 años
6. IECA en la insuficiencia cardíaca crónica
7. IECA tras un infarto agudo de miocardio
8. Bloqueadores beta en la angina crónica estable

**B. Sistema respiratorio**

1. Agonista beta-2 o anticolinérgico inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
2. Corticosteroide inhalado pautado en el asma o la EPOC moderada a grave, cuando la FEV1 es inferior al 50%
3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la insuficiencia respiratoria tipo 1 (pO<sub>2</sub> <8,0 kPa [60 mmHg], pCO<sub>2</sub> <6,5 kPa [49 mmHg]) o tipo 2 (pO<sub>2</sub> <8,0 kPa [60 mmHg], pCO<sub>2</sub> >6,5 kPa [49 mmHg]) bien documentada

**C. Sistema nervioso central**

1. Levodopa en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional evidente y consecuente discapacidad
2. Antidepresivos en presencia de síntomas depresivos moderados a graves durante al menos tres meses

**D. Sistema gastrointestinal**

1. Inhibidores de la bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación.
2. Suplementos de fibra en la diverticulosis sintomática crónica con estreñimiento

**E. Sistema musculoesquelético**

1. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide moderada a grave activa de más de 12 semanas de duración
2. Bifosfonatos en pacientes que reciben corticosteroides orales a dosis de mantenimiento
3. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida (evidencia radiológica o fractura por fragilidad previa o cifosis dorsal adquirida)

**F. Sistema endocrino**

1. Metformina en la diabetes mellitus tipo 2 ± síndrome metabólico (en ausencia de insuficiencia renal)<sup>b</sup>
2. IECA o (ARA-2) en la diabetes con nefropatía, i.e. proteinuria franca en el sistemático de orina o microalbuminuria (>30 mg/24 h) ± insuficiencia renal en la bioquímica
3. Antiagregantes plaquetarios en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de tabaco)
4. Estatinas en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular

AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina); ARA-2: antagonista del receptor de la angiotensina 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espiratorio forzado (*forced expiratory volume*); IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

<sup>a</sup> START: Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatments. Versión española preparada por AJ Cruz-Jentoft y B Montero-Errasquín.

<sup>b</sup> Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada <50 ml/min.

una simple lectura de éstos permite constatar que en los criterios STOPP aparecen fármacos de uso habitual en Europa Occidental, mientras que los criterios de Beers, incluso en su última versión, contemplan un gran número de medicamentos que se usan raramente o no están comercializados en nuestro entorno. No obstante, ninguno de estos criterios puede convertirse en una foto

fija: la evidencia científica en este campo sigue avanzando, por lo que es de suponer que en el futuro próximo dispondremos de datos que permitirán optimizar el uso de nuevos fármacos y grupos de fármacos en las personas mayores.

Sin embargo, lo más innovador de estos nuevos criterios es su segunda parte: los criterios START, que representan un aspecto hasta ahora olvidado de la prescripción potencialmente inadecuada de medicamentos, como son los errores por omisión de tratamientos que probablemente benefician al paciente. Aunque el retraso de la aplicación de la evidencia científica a la práctica clínica tiene causas muy complejas, es común que afecte especialmente a las personas mayores. Esta omisión se produce en muchos casos por motivos discriminatorios o irracionales<sup>42</sup>. La búsqueda conjunta de errores por exceso y por defecto en la prescripción de fármacos permite hacer, en nuestra opinión, una evaluación más completa de la práctica de prescripción, al reflejar de forma clara el hecho de que tan malo puede ser prescribir medicamentos inapropiados como no prescribir fármacos que hayan demostrado mejorar los resultados clínicos en determinadas enfermedades. De esta forma, los criterios STOPP/START intentan educar al prescriptor en la optimización de la terapéutica en los pacientes mayores, especialmente en los más frágiles.

Los criterios STOPP/START pueden tener además implicaciones farmacoeconómicas. Los gastos que se producen como consecuencia de la morbilidad resultante de los problemas relacionados con la medicación y que generan consumo en todos los niveles asistenciales, incluso los más caros y complejos (servicios de urgencias, ingresos hospitalarios) pueden ser muy considerables<sup>43-45</sup>. Incluso las RAM menos graves tienen implicaciones económicas, ya que incrementan el número de visitas al médico de atención primaria, el número de medicamentos para tratar los síntomas de RAM no reconocidas y el gasto de medicamentos de venta sin receta. Se puede considerar que cualquier herramienta de cribado que consiga al menos una modesta reducción (10-20%) de la PI de medicamentos será coste-efectiva, especialmente si es barata, está bien diseñada y es fácil de usar. Los criterios STOPP/START parecen ser una herramienta barata de cribado, efectiva para la detección de PI potenciales. El siguiente paso será demostrar que la aplicación de estos criterios tiene un impacto directo sobre la salud de los pacientes y el uso de recursos.

En resumen, se ha presentado en este artículo la versión española de los criterios STOPP/START, una nueva herramienta de cribado que pretende detectar tratamientos farmacológicos potencialmente inadecuados por defecto o por exceso en los pacientes mayores, los principales consumidores de fármacos. Son criterios actualizados, útiles, rápidos, fiables y fáciles de aplicar. Esperemos que se conviertan en un instrumento útil para mejorar la prescripción a los mayores en todos los niveles asistenciales.

## Bibliografía

- Juurink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003;289:1652-8.
- Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: Analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1996;14:447-50.
- Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:945-8.
- Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna (Madrid)*. 2007;24:574-8.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
- Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing*. 1992;21:294-300.
- Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drugs use with hospitalisation and mortality: A population based study of the very old. *Drugs Aging*. 2005;22:69-82.
- Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp*. 2006;30:161-70.
- 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;370:173-84.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: Neither too much nor too little. *JAMA*. 1999;282:113-5.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531-6.
- 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.
- Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improved prescribing for the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7:103-7.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045-51.
- Shekelle PG, Maclean CH, Morton SC, Wenger NS. Acove quality indicators. *Ann Intern Med*. 2001;135:653-67.
- Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow HU, Rubenstein LZ, Beck JC. Inappropriate medication use in community residing older persons. *Arch Intern Med*. 1994;154:2195-200.
- Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001;286:2823-9.
- Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling elderly patients: A population based survey. *Arch Intern Med*. 2002;162:1707-12.
- Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005;293:1348-58.
- Van der Hoof CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KM, Van der Cammen TJ, Stricker BH, et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: The updated 2002 Beers criteria—a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:137-44.
- Chrischilles EA, Foley DJ, Wallace RB, Lemke JH, Semla TP, Hanlon JT, et al. Use of medications by persons 65 and over: Data from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Gerontol*. 1992;47:M137-44.
- Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nacheva JB, Wilmette L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: A randomised, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:658-65.
- Gavilán Moral E, Morales Suárez-Varela MT, Hoyos Esteban JA, Pérez Suanes AM. Polimedición y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmovilizados que viven en la comunidad. *Aten Primaria*. 2006;38:476-80.
- Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother*. 2000;34:338-46.
- O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age Ageing*. 2008;37:138-41.
- Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 52.<sup>a</sup> ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2006.
- Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: A comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalised patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:617-26.
- Stuijt CC, Franssen EJ, Egberts AC, Hudson SA. Appropriateness of prescribing among elderly patients in a Dutch residential home: Observational study of outcomes after a pharmacist-led medication review. *Drugs Aging*. 2008;25:947-54.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72-83.
- George CF, Woodhouse K, Denham MJ, MacLennan WJ, editors. *Drug therapy in old age*. Chichester: Wiley; 1998.
- O'Mahony D, Martin U. *Practical therapeutics for the older patient*. Chichester: Wiley; 1999.
- Dalkey NC. *Delphi*. P-3704 RAND Santa Mónica, California: RAND Corp; 1967.
- Walley T, Webb D. Developing a core curriculum in clinical pharmacology and therapeutics: A Delphi study. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:167-70.
- Matell MS, Jacoby J. Is there an optimal number of alternatives for Likert Scale items? 1: Reliability and validity. *Educ Psychol Meas*. 1971;31:657-74.
- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20:37-46.

37. Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini P, et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in 6 European countries. *Age Ageing*. 2009 May 12 [Epub ahead of print].
38. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008;37:673–9.
39. Montero Errasquin B, Sánchez Cuervo M, Sánchez Castellano M, Delgado Silveira E, Bermejo Vicedo T, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate prescription in geriatric outpatients: A comparison of two instruments. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:585.
40. Ryan C, Kennedy J, O'Mahony D, Byrne S. Potential inappropriate prescribing in elderly patients in Primary Care. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:586.
41. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing*. 2007;36:632–8.
42. Godlovitch G. Age discrimination in trials and treatment: Old dogs and new tricks. *Monash Bioeth Rev*. 2003;22:66–77.
43. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ*. 2004;329:15–9.
44. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:275–80.
45. Ayani I, Aguirre C, Gutiérrez G, Madariaga A, Rodríguez-Sasiaín JM, Martínez-Bengochea MJ. A cost-analysis of suspected adverse drug reactions in a hospital emergency ward. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999;8:529–34.