



ORIGINAL

Prescripción potencialmente inadecuada: utilidad de los criterios STOPP/START versión 2 a nivel poblacional en Cataluña



C. Fuertes Abardía^{a,*}, P. Ballesta Juan^b, I. Cruz Esteve^a, G. Galindo Ortego^a, J.R. Marsal Mora^c y X. Gómez-Arbonés^{d,e}

^a Centro de Atención Primaria Primer de Maig, Institut Català de la Salut, Lleida, España

^b Centro de Salud Elx Carrús Este, Departamento de Salud del Vinalopó, Elche, España

^c Unitat de Suport a la Recerca Lleida-Pirineus, Institut d'Investigació en Atenció Primària J Gol (IDIAP J Gol), Lleida, España

^d Departamento de Medicina, Universitat de Lleida, Lleida, España

^e Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida), Lleida, España

Recibido el 8 de julio de 2021; aceptado el 11 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 9 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Ancianos;
Polifarmacia;
Prescripción inadecuada;
Criterios STOPP/START;
Atención Primaria

Resumen

Objetivo: Analizar la prevalencia de la prescripción potencialmente inadecuada (PPI) en ancianos en Cataluña, utilizando los criterios Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (STOPP/START) versión 2. Evaluar la asociación de la PPI con diversas variables (polimedicación, sexo, edad y características sociodemográficas).

Material y métodos: Diseño: estudio descriptivo retrospectivo transversal.

Emplazamiento: Ámbito de Atención Primaria. Cataluña, España.

Participantes Se analizan los datos de la población de 70 años o más atendida en los Centros de Salud de Cataluña en 2014 (700.058 pacientes).

Mediciones principales: Cincuenta y cinco indicadores STOPP, y 19 START. Se ajustan modelos de regresión logística para evaluar su asociación con diversas variables.

Resultados: La edad media es de 79,2 ± 6,5 años. El 58,5% son mujeres. El 38,7% tiene 7 o más fármacos prescritos, y más del 50% acumulan más de 10 visitas anuales.

Los indicadores STOPP que acumulan una mayor PPI son los relacionados con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes, anticoagulantes, y benzodiazepinas. En cuanto a los criterios START destaca la omisión de suplementos de vitamina D y calcio, antidepresivos, y fármacos relativos al sistema cardiovascular.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clarafuab@gmail.com (C. Fuertes Abardía).

La PPI es mayor en mujeres, pacientes institucionalizados y domiciliarios, y en aquellos con mayor número de fármacos y número de visitas.

Conclusiones: Se detectó una PPI poblacional con una alta prevalencia (89,6%). La PPI se relaciona de forma más significativa con determinadas condiciones del paciente y grupos farmacológicos. El conocimiento de esta asociación es trascendental para la futura implementación de medidas de seguridad en prescripción farmacológica.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Elderly;
Polypharmacy;
Inappropriate
prescribing;
STOPP/START
criteria;
Primary Health Care

Potentially inappropriate prescribing: Usefulness of STOPP/START criteria version 2 in Catalanian elderly population

Abstract

Objective: To measure the prevalence of potentially inappropriate prescribing (PIP) among the elderly population in Catalonia using criteria Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (STOPP/START) version 2. In addition, to evaluate the association between PIP and several factors (polypharmacy, gender, age and sociodemographic conditions).

Materials and methods: Design: Retrospective cross sectional population study.

Settings: Primary Health Care, Catalonia, Spain.

Participants: The study population comprised of participants 70 years old and over, who attended primary health care centres in Catalonia in 2014 (700.058 patients).

Main analysis: 55 STOPP and 19 START criteria are applied to analyse PIP prevalence. Logistic regression models are adjusted to determine PIP association with several factors.

Results: The mean age is 79.2 ± 6.5 . 58.5% being female. 38.7% of patients have 7 or more prescribed drugs, whereas 50% go to a primary care centre 10 or more times during one year. The most frequent PIP among STOPP criteria are related to nonsteroidal anti-inflammatory drug intake, antiplatelet and anticoagulants use, and benzodiazepines.

According to START, the most frequent omissions are vitamin D and calcium supplements, antidepressants, and cardiovascular medications.

Factors that increase PIP are: female gender, living in a nursing home, receiving home health care, polypharmacy and frequent visits to primary care centres.

Conclusions: The overall prevalence of PIP is 89.6%. PPI is significantly related to certain drugs and patient's conditions. The knowledge of this association is important for the implementation of security measures for medical prescription.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Actualmente el aumento de la esperanza de vida está acarreado un envejecimiento poblacional significativo. En España, la Encuesta Nacional de Salud de 2017 detecta que el 27,3% de la población mayor de 65 años está polimedificada (uso de al menos 5 fármacos) y el 0,9%, hiperpolimedificada (10 o más fármacos simultáneamente)¹.

Existen diversas herramientas que evalúan la existencia de fármacos inadecuados y ayudan a la deprescripción en la práctica clínica, mejorando la seguridad del paciente anciano y frágil².

Los criterios Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (STOPP/START) fueron creados en el año 2008 por Gallagher et al. para detectar prescripciones potencialmente inadecuadas (PPI)³. Estos criterios se dividen en dos listas

de indicadores: indicadores STOPP que hacen referencia a medicaciones potencialmente inadecuadas (MPI), e indicadores START o potenciales omisiones terapéuticas (POT). Ambas listas de indicadores están ordenadas por aparatos y sistemas.

En 2014 se realizó una revisión de los criterios STOPP/START creándose la versión 2 de los mismos, que cuenta con un total de 144 indicadores (80 STOPP y 34 START)⁴.

El uso de los STOPP/START versión 2 en la práctica clínica se ha asociado a mejoras en los resultados en salud en la población anciana, con una disminución de la prescripción potencialmente inadecuada y de las reacciones clínicas adversas⁵. Asimismo, se ha determinado que se podría lograr un ahorro farmacéutico total de 64,3€ paciente/año aplicando la revisión de las prescripciones mediante los criterios STOPP/START⁶.

Hay pocos estudios a nivel europeo que analicen la prevalencia de PPI aplicando la versión 2 a la población general no institucionalizada. La mayoría de los estudios publicados hasta la actualidad se basan en el análisis de muestras pequeñas de pacientes, en entornos o con características determinadas. El uso generalizado de la historia clínica electrónica permite, en cambio, analizar los datos de toda la población, garantizando la representatividad de los resultados. En nuestro país se ha realizado un análisis de la PPI a nivel poblacional con la versión 1 de los criterios STOPP/START, incluyendo los 45.408 pacientes de 70 años o más, asignados a los centros de salud (CS) de la Región Sanitaria de Lleida. La PPI observada es del 58,1%, aumentando con la edad, polifarmacia y en pacientes institucionalizados⁷.

El objetivo de este estudio es actualizar los resultados referentes a la PPI, según los nuevos criterios STOPP/START versión 2, utilizando los datos de toda la población de Cataluña con cobertura sanitaria pública. Se pretende identificar las situaciones de mayor riesgo de PPI para planificar intervenciones de mejora futuras.

Material y métodos

Diseño

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, realizado en todos los CS de cobertura pública de Cataluña.

Se analiza la población de 70 años o más adscrita a dichos CS, en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2014 (n = 700.058) (fig. 1). La fecha de inclusión es la del último contacto con el CS durante este periodo. Se recoge la información de los 12 meses previos a la fecha de inclusión.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 70 años, asignados a un profesional del servicio de salud pública y activos a 31/12/2013.

Criterios de exclusión: pacientes sin datos en la historia clínica, o con código de identificación personal sin correspondencia con la base de datos de farmacia.

VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

Las variables analizadas son las referentes a los criterios STOPP/START versión 2. Previamente al análisis se realiza una revisión de cada criterio, teniendo en cuenta las nuevas guías de práctica clínica, así como la aparición de nuevos fármacos en la industria. También se realizan sintaxis de análisis que permiten la reducción de sesgos. Asimismo, el número de criterios calculables queda condicionado por la información clínica codificada en las historias clínicas y por la información disponible sobre dosis o duración de algunos tratamientos.

Tras realizar esta revisión, se analizan 55 de los 80 indicadores STOPP y 19 de los 34 START.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Demográficas/administrativas: edad, sexo, número de visitas en el CS, problemas de salud según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9⁸, datos analíticos y nivel socioeconómico medido con el índice MEDEA⁹.

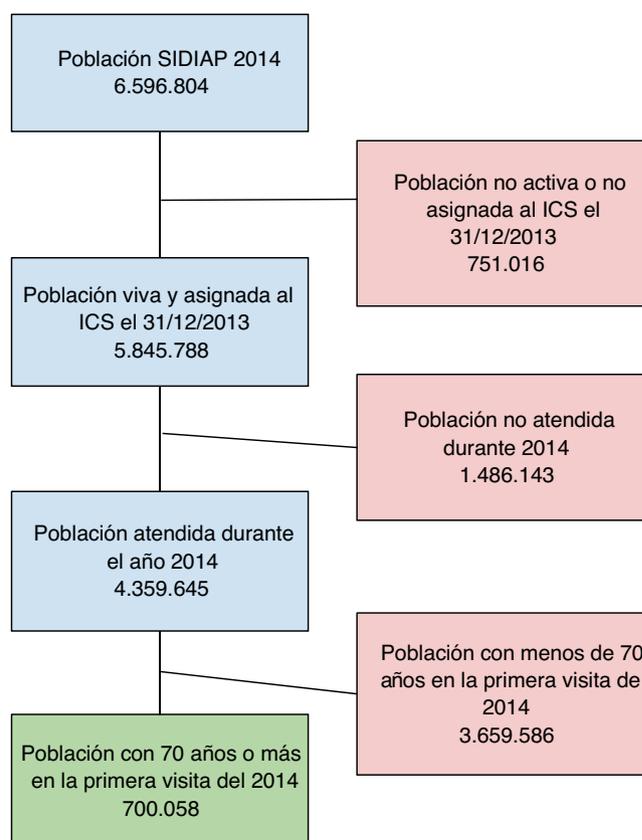


Figura 1 Diagrama de flujos.

ICS: Institut Català de la Salut; SIDIAP: Sistema de Información de los Servicios de Atención Primaria.

Farmacológicas: principio activo codificado según la Anatomical Therapeutic Chemical Classification System¹⁰; número de envases dispensados mensualmente por principio activo, paciente y año; número de grupos terapéuticos por paciente.

Fuentes de datos: los datos se han obtenido a partir de las base de datos del (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), que recoge la información a través del programa de historia clínica informatizada de Cataluña, vinculando los datos de los pacientes con un identificador personal único que garantiza el anonimato. De esta manera es posible obtener las variables recogidas en las historias clínicas y los datos de dispensación de farmacia con receta médica oficial, respetando los supuestos de confidencialidad.

Análisis de datos

Se calcula la prevalencia general de prescripción inadecuada, y la relativa al total de criterios STOPP y START.

La frecuencia se calcula para toda la población y para el grupo de pacientes en los que está indicado aplicar cada criterio.

Para el estudio bivalente se emplean tablas de contingencia y el test de X².

Se estiman los odds ratios (OR) crudos y ajustados, con intervalo de confianza, como medida de asociación entre la prevalencia de incumplimiento de alguno de los criterios

Tabla 1 Características de la población general y de la que incumple como mínimo un criterio STOPP o START

	n	%	STOPP		START	
			n	%	n	%
Global	700058					
<i>Sexo del paciente</i>						
Hombre	290598	41,5%	197169	67,8%	174805	60,2%
Mujer	409460	58,5%	309739	75,6%	280460	68,5%
Edad a fecha index (<i>media ± DT</i>)	700058	79,2 ± 6,5				
<i>Edad agrupada</i>						
70 – 74	212176	30,3%	146172	68,9%	133245	62,8%
75 – 79	172946	24,7%	125054	72,3%	106299	61,5%
80 – 84	162090	23,2%	120272	74,2%	103503	63,9%
85 – 89	99771	14,3%	75239	75,4%	69758	69,9%
> = 90	53075	7,6%	40171	75,7%	42460	80%
<i>Índice MEDEA</i>						
R	673060					
U1	136080	20,2%	99435	73,1	87173	64,1
U2	110586	16,4%	79281	71,7	72800	65,8
U3	82044	12,2%	58969	71,9	53230	64,9
U4	130637	19,4%	94091	72	84664	64,8
U5	115801	17,2%	83614	72,2	75081	64,8
U5	97912	14,5%	71727	73,3	63817	65,2
<i>Número de visitas agrupada</i>						
< 5	700058					
5-9	132010	18,9%	74435	56,4	93714	71
10-24	201143	28,7%	132825	66	124412	61,9
25-49	274363	39,2%	215176	78,4	172274	62,8
>50	78256	11,2%	71436	91,3	53878	68,8
>50	14286	2,0%	13036	91,3	10987	76,9
<i>Número de fármacos</i>						
0	24863	3,5%	0	0%	17393	70%
1-3	157030	22,43%	72031	45,9%	99151	63,1%
4-6	247465	35,35%	187708	75,9%	156075	63,1%
7-9	174992	25%	155529	88,9%	115253	65,9%
>9	95708	13,67%	91640	95,7%	67393	70,4%
<i>Origen</i>						
Ambulatorios	605018	86,4%	428775	70,9%	368078	60,8%
Domiciliarios	62317	8,9%	50753	81,4%	60514	97,1%
Institucionalizados	32723	4,7%	27380	83,7%	26673	81,5%

DT: desviación típica; START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions.

START/STOPP y los distintos niveles de las variables analizadas. Los OR ajustados se estiman mediante modelos de regresión logística (método Enter), incluyendo las variables edad, sexo, número de visitas, número de principios activos y lugar de atención.

Se evalúa la bondad de ajuste de los modelos mediante el test de Hosmer y Lemeshow, y la calibración a partir del área bajo la curva ROC.

Todos los cálculos se realizan con el paquete estadístico IBM-SPSS v25. Se consideran estadísticamente significativos los p-valores < 0,050.

Consideraciones éticas

El presente manuscrito sigue las consideraciones éticas de publicación pautadas por la revista.

La confidencialidad de los datos se respeta en todo momento, de acuerdo con la Ley

Orgánica de protección de datos personales 15/1999, diciembre 13.

El proyecto ha sido valorado por el CEIC del IDIAP J Gol (P13/55), que considera que respeta los supuestos de confidencialidad y de buena práctica clínica vigentes.

Resultados

Se analiza un total de 700.058 pacientes, de los cuales un 58,5% son mujeres. La edad media de la muestra es de 79,2 ± 6,5 años. Más de la mitad de los pacientes acumulan un número de visitas anuales en los CS superior a 10. El 13,6% de los pacientes están institucionalizados o en atención a domicilio. El 38,7% tiene prescritos 7 o más principios activos diferentes. El resto de características de la población estudiada y la frecuencia de PPI por grupos se muestran con mayor detalle en la [tabla 1](#).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes según el número de PPI detectadas

	STOPP		START		Total	
	n	%	n	%	n	%
0	191725	27,4	244793	35	72827	10,4
1	156056	22,3	268158	38,3	133282	19
2	160812	23	123635	17,7	144838	20,7
≥ 3	191465	27,3	63472	9	349111	49,9

PPI: prescripción potencialmente inadecuada; START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions.

En la [tabla 2](#) se observa una prevalencia de PPI total del 89,6%. El 72,6% de la población incumple al menos un criterio STOPP y el 65% un criterio START. Destaca que un 49,9% de la población incumple tres o más criterios.

Los criterios STOPP que asocian una mayor MPI son: uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticoagulantes (41%), AINE y antiagregantes sin inhibidores de la

bomba de protones (14,6%), AINE y filtrado glomerular (FG) < 50 ml/min/1,73m² (3,5%), AINE en hipertensión arterial mal controlada o insuficiencia cardiaca (2,5%), uso de benzodiazepinas de manera puntual y prolongada (38,1 y 28,7%). El resto de criterios puede consultarse en la [tabla 3](#).

Los criterios START, con una mayor POT son: ausencia de vacuna antigripal (71,3%); ausencia de suplementos de

Tabla 3 Prevalencia de las MPI según criterios STOPP, ordenados por frecuencia relativa según subgrupo

Criterios STOPP	Total		Subgrupo		
	n	%	N	n	%
A3 Duplicados (durante un mes)	44251	6,3			
A3 Duplicados (durante dos meses)	7500	1,1			
B2 Verapamilo o diltiazem con IC Clase III o IV de NYHA	942	0,1	12025	942	7,8
B3 Betabloqueantes con calcioantagonistas	3236	0,5	147734	3236	2,2
B4 Betabloqueantes con bradicardia (<50/min), BAV II o III (riesgo de bloqueo completo)	3684	0,5	10451	3684	35,3
B5 Amiodarona como antiarrítmico de 1.ª elección en arritmias supraventriculares	2735	0,4	84757	2735	3,2
B6 Diurético de asa como primera línea de tratamiento para la HTA	14142	2,0	495211	14142	2,9
B8 Diurético tiazídico con K+ < 3,0 mmol/l, Na+ < 130 mmol/l o Ca+ corregido > 2,65 mmol/l o historia de gota	8270	1,2	74354	8270	11,1
B9 Diuréticos de asa para la HTA en pacientes con incontinencia urinaria	34677	5,0	100063	34677	34,7
B11 IECA o ARAI en pacientes con hipercaliemia	10739	1,5	18287	10739	58,7
B12 Antagonistas de la aldosterona con ahorradores de potasio (IECA, ARAI, amiloride, triamtereno), o K+ > 6 mmol/l, sin monitorización de K+ plasmático en 6 meses	1940	0,3	43925	1940	4,4
C2 Aspirina y antecedente de UGD sin IBP concomitante	1552	0,2	95525	1552	1,6
C5 Aspirina con anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular	3558	0,5	56646	3558	6,3
C6 Antiagregantes con anticoagulantes orales en paciente con arteropatía periférica, cardiopatía isquémica, o vasculopatía cerebral	3479	0,5	61375	3479	5,7
C7 Ticlopidina	344	0			
C10 AINE y anticoagulantes concomitantes	287279	41			
C11 AINE y antiagregantes concomitantes sin profilaxis con IBP	101996	14,6			
D1 Antidepresivos tricíclicos en pacientes con demencia, glaucoma de ángulo estrecho, anomalías de la conducción cardiaca, prostatismo, o antecedente de retención urinaria	2695	0,4	178701	2695	1,5
D2 Antidepresivo tricíclico como 1.ª línea de tratamiento antidepresivo	2695	0,4	117997	2695	2,3
D3 Neurolépticos con acción antimuscarínica/anticolinérgica y antecedente de prostatismo o retención urinaria	118	0	131689	118	0,1
D4 ISRS con Na+ < 130 mmol/l concurrente o reciente	655	0,1	2833	655	23,1
D5 BZD durante más de 4 semanas	200610	28,7			
D6 Antipsicóticos (excepto quetiapina o clozapina) en parkinsonismo o enfermedad por cuerpos de Lewy	2406	0,3	32404	2406	7,4

Tabla 3 (continuación)

Criterios STOPP	Total		Subgrupo		
	n	%	N	n	%
D7 Anticolinérgicos/antimuscarínicos como tratamiento de los efectos extrapiramidales de los neurolepticos	939	0,1			
D8 Anticolinérgicos/antimuscarínicos en pacientes con <i>delirium</i> o demencia	346	0	57492	346	0,6
D11 Inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con bradicardia < 60 lpm, bloqueo cardiaco, síncope de repetición inexplicable, o frenadores del ritmo cardiaco (BB, digoxina, diltiazem, verapamilo)	9139	3,1	291458	9139	1,3
D13 Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el temblor esencial	335	0	11169	335	3
E1 Digoxina a dosis mayores de 125 µg/día y FG < 30 ml/min/1,73m ²	796	0,1	14281	796	5,6
E2 Inhibidores directos de la trombina si FG < 30 ml/min/1,73m ²	39	0	14389	39	0,3
E3 Inhibidores del factor Xa si FG < 15 ml/min/1,73m ²	7	0	1707	7	0,4
E4 AINE si FG < 50 ml/min/1,73m ²	24722	3,5	100614	24722	24,6
E5 Colchicina si FG < 10 ml/min/1,73m ²	5	0	680	5	0,7
E6 Metformina si FG < 30 ml/min/1,73m ²	1405	0,2	14281	1405	9,8
F1 Metoclopramida o proclorperazina y parkinsonismo	542	0,1	32404	542	1,7
G1 Teofilina en monoterapia en paciente EPOC	25	0	66404	25	0
G2 Corticoides sistémicos en lugar de inhalados como terapia de mantenimiento en el paciente EPOC moderado-severo	2414	0,3	60705	2414	4
G3 Broncodilatadores antimuscarínicos con antecedente de glaucoma de ángulo estrecho u obstrucción del tracto urinario	23748	3,4	130908	23748	18,1
G4 Betabloqueantes no cardioselectivos y antecedente de asma en tratamiento	1850	0,2	36495	1850	5,1
H1 AINE (excepto COX-2) y antecedente de UGD o sangrado gastrointestinal sin IBP o antagonistas de los receptores histamínicos	2639	0,4	95525	2639	2,8
H2					
H2 AINE con HTA severa o insuficiencia cardiaca	17451	2,5	73584	17451	23,7
H3 AINE a largo plazo en paciente con artrosis sin previo tratamiento con paracetamol	4937	0,7	273075	4937	1,8
H4 Corticoides > 3 meses en monoterapia en artritis reumatoide	6	0	177	6	3,4
H6 Colchicina a largo plazo para el tratamiento de mantenimiento del paciente con gota sin contraindicación para los inhibidores de la xantina oxidasa	59	0	29098	59	0,2
H7 Inhibidores selectivos de COX-2 en pacientes con patología cardiovascular	1844	0,2	134464	1844	1,4
H8 AINE más corticoides sin IBP profiláctico		0,5			
H9 Bifosfonatos orales en pacientes con historia reciente de sangrado digestivo alto	6615	0,9	112405	6615	5,9
I1 Antimuscarínicos en pacientes con demencia, deterioro cognitivo o glaucoma de ángulo estrecho, o prostatismo	11071	1,6	178123	11071	6,2
J1 Sulfonilureas (glibenclamida, glicazida, glimepirida) con DM2	513	0,1	7697	513	6,7
J2 Pioglitazona en pacientes con insuficiencia cardiaca	0	0	5122	0	0
J4 Estrógenos en paciente con antecedente de cáncer de mama o tromboembolismo venoso	212	0	31145	212	0,7
J6 Andrógenos en ausencia de hipogonadismo primario o secundario	74	0	290	74	25,5
K1 Benzodiazepinas	266927	38,1			
K2 Neurolepticos	56346	8			
K4 Hipnóticos del grupo Z	14467	2,1			
N1 Fármacos anticolinérgicos y antimuscarínicos en asociación	70	0			

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARAL: antagonistas de la angiotensina II; BAV: bloqueo auriculoventricular; BB: betabloqueantes; BZD: benzodiazepinas; Ca+: calcio; COX-2: ciclooxigenasa 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; K+: potasio; MPI: medicamentos potencialmente inadecuados; Na: sodio; NYHA: New York Heart Association; STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions; UGD: úlcera gastroduodenal.

Tabla 4 Prevalencia de las POT según criterios START, ordenados por frecuencia relativa según subgrupo

Criterios START	Del total		Del subgrupo		
	N	%	N	n	%
A1 Ausencia de anticoagulantes en fibrilación auricular	30780	4,4	87975	30780	35
A3 Ausencia de antiagregante en enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica	13522	1,2	98709	13522	13,7
A4 Ausencia de antihipertensivos en HTA mal controlada	31117	4,4	249739	31117	12,4
A6 Ausencia de IECA en insuficiencia cardiaca o enfermedad cardiovascular	29531	4,2	105042	29531	28,1
A7 Ausencia de betabloqueantes en cardiopatía isquémica	30286	4,3	81737	30286	37
A8 Ausencia de betabloqueantes cardioselectivos en insuficiencia cardiaca estable	31833	4,5	61249	31833	52
B1 Ausencia de LAMA y LABA en EPOC o asma moderado	20467	2,9	94281	20467	21,7
C1 Ausencia de L-dopa o agonistas dopaminérgicos en Parkinson	28475	4,1	34032	28475	83,7
C2 Ausencia de antidepresivos <i>no</i> tricíclicos en depresión mayor	44621	6,4	131669	44621	33,8
C3 Ausencia de inhibidores de la acetilcolinesterasa en demencia tipo Alzheimer o enfermedad por cuerpos de Lewy	34697	4,9	55609	34697	62,4
C4 Ausencia de prostaglandinas tópicas o betabloqueante tópico en glaucoma de ángulo abierto	0	0	129	0	0
C6 Ausencia de agonistas dopaminérgicos en síndrome de piernas inquietas (descartado ferropenia y/o insuficiencia renal crónica)	2933	0,4	4651	2933	63
E2 Ausencia de bifosfonatos y suplementos de vitamina D/calcio en pacientes en corticoterapia prolongada	7482	1,1			
E3 Ausencia de suplementos de vitamina D/calcio en pacientes con osteoporosis o fractura por fragilidad	85516	12,2	164263	85516	52
E5 Ausencia de suplementos de vitamina D/calcio en pacientes con caídas de repetición o domiciliarios	89424	12,8	98525	89424	90,7
E6 Ausencia de inhibidores de la xantina oxidasa en gota recurrente	13520	1,9	34052	13520	39,7
E7 Ausencia de ácido fólico en pacientes con metotrexato	1540	0,2			
F1 Ausencia de IECA o ARAlI en diabetes con microalbuminuria	1087	0,15	5824	1087	18,6
I1 Ausencia de vacunación antigripal	499268	71,3			

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; LABA: long-acting beta-adrenoceptor agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; POT: potenciales omisiones terapéuticas; START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment.

vitamina D y calcio en pacientes con caídas de repetición/ domiciliarios, osteoporosis/fractura (12,8% y 12,2%); ausencia de antidepresivos no tricíclicos en depresión mayor (6,4%); omisión de inhibidores de la acetilcolinesterasa en demencia (4,9%); ausencia de betabloqueantes cardioselectivos en insuficiencia cardiaca (4,5%); ausencia de antihipertensivos en hipertensión mal controlada (4,4%); ausencia de anticoagulantes en fibrilación auricular (4,4%). El resto de criterios se describen en la [tabla 4](#).

Las variables relacionadas con un mayor riesgo de PPI se han estudiado mediante un análisis multivariante. En la [tabla 5](#), se muestra la OR ajustada estimada mediante métodos de regresión logística. Estas variables son, el sexo femenino, la edad, el número de visitas, el número de fármacos, estar institucionalizado y recibir atención domiciliaria.

El sexo femenino representa un factor de riesgo tanto para presentar incumplimiento de los criterios STOPP como START (OR ajustada 1,22 y 1,34 respectivamente).

La PPI es más prevalente en pacientes de edad avanzada, siendo máxima en aquellos mayores de 85 años. No obstante esta asociación no se observa en la OR ajustada, ya que

probablemente existen otras variables (comorbilidad, polifarmacia) asociadas a la edad que justifiquen este aumento de PPI en los pacientes más ancianos.

Un número elevado de visitas a los centros de salud conlleva un mayor incumplimiento de los criterios STOPP (OR ajustada 2,45 para pacientes con 25-49 visitas), dado que el aumento de visitas conlleva un aumento de prescripciones, con un riesgo asociado de interacciones e inadecuaciones terapéuticas.

El aumento del número de fármacos supone un aumento del riesgo de PPI para los criterios STOPP (OR ajustada 20,34 para los pacientes con 10 o más fármacos). Sin embargo, el número de fármacos implica un aumento más discreto del riesgo para los criterios START (OR ajustada 1,16), puesto que se trata de criterios de incumplimiento por omisión terapéutica.

Los ancianos institucionalizados presentan un aumento de la PPI, siendo la OR ajustada de 1,76 para los criterios STOPP y 2,5 para los START.

Los pacientes domiciliarios también se relacionan con una mayor PPI, en este caso por omisión de fármacos, presentando una OR ajustada para los criterios START de 20,24.

Tabla 5 Odds ratio crudo y ajustado de las variables analizadas sobre los criterios analizados STOPP/START versión 2

	STOPP				START			
	Modelo crudo		Modelo ajustado		Modelo crudo		Modelo ajustado	
	OR (IC 95%)	p - valor						
<i>Sexo</i>								
Hombre	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Mujer	1,47 (1,46-1,49)	< 0,001	1,22 (1,21-1,24)	< 0,001	1,44 (1,43-1,46)	< 0,001	1,34 (1,32-1,35)	< 0,001
<i>Edad agrupada</i>								
70-74	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
75-79	1,18 (1,16-1,2)	< 0,001	0,90 (0,89-0,92)	< 0,001	0,95 (0,93-0,96)	< 0,001	0,91 (0,89-0,92)	< 0,001
80-84	1,30 (1,28-1,32)	< 0,001	0,82 (0,80-0,83)	< 0,001	1,05 (1,03-1,06)	< 0,001	0,90 (0,89-0,92)	< 0,001
85-89	1,39 (1,36-1,41)	< 0,001	0,77 (0,75-0,79)	< 0,001	1,38 (1,36-1,40)	< 0,001	0,96 (0,94-0,97)	< 0,001
≥90	1,41 (1,38-1,44)	< 0,001	0,81 (0,79-0,83)	< 0,001	2,32 (2,32-2,43)	< 0,001	1,11(1,09-1,14)	< 0,001
<i>Número de visitas agrupadas</i>								
< 5	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
5-9	1,50 (1,48-1,53)	< 0,001	1,03 (1,01-1,05)	< 0,001	0,66 (0,65-0,67)	< 0,001	0,65 (0,64-0,66)	< 0,001
10-24	2,81 (2,77-2,85)	< 0,001	1,22 (1,20-1,24)	< 0,001	0,69 (0,68-0,70)	< 0,001	0,63 (0,62-0,64)	< 0,001
25-49	8,10 (7,89-8,32)	< 0,001	2,45 (2,37-2,52)	< 0,001	0,90 (0,89-0,92)	< 0,001	0,70 (0,68-0,71)	< 0,001
≥50	8,07 (7,60-8,56)	< 0,001	2,00 (1,88-2,14)	< 0,001	1,36 (1,31-1,41)	< 0,001	0,81 (0,77-0,84)	< 0,001
<i>Número de fármacos</i>								
1-3	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
4-6	3,71 (3,66-3,76)	< 0,001	3,49 (3,44-3,54)	< 0,001	1 (0,98-1,01)	0,644	0,99 (0,97-1)	
7-9	9,43 (9,26-9,60)	< 0,001	8,18 (8,03-8,34)	< 0,001	1,13 (1,11-1,14)	< 0,001	1,05 (1,03-1,07)	< 0,001
≥10	26,58 (25,72-27,47)	< 0,001	20,34 (19,64-21,05)	< 0,001	1,39 (1,37-1,41)	< 0,001	1,16 (1,14-1,19)	< 0,001
<i>Origen</i>								
Ambulatorios	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Domiciliarios	1,80 (1,77-1,84)	< 0,001	1,01 (0,98-1,04)	0,465	21,61 (20,61-22,65)	< 0,001	20,24 (19,28-21,25)	< 0,001
Institucionalizados	2,11 (2-2,18)	< 0,001	1,76 (1,67-1,83)	< 0,001	2,84 (2,76-2,92)	< 0,001	2,50 (2,42-2,58)	< 0,001
<i>Contrastes</i>								
Hosmer y Lemeshow			113,422	< 0,001			78,34	< 0,001
Auc Roc			0,77 (0,77-0,77)	< 0,001			0,64 (0,63-0,64)	< 0,001

AUC: area under curve; IC 95%: intervalo de confianza 95%; OR: odds ratio; Ref: grupo de referencia; START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions.

Discusión

Existen estudios realizados con muestras pequeñas de pacientes en diferentes países, que muestran una MPI que varía entre el 35,6 - 88,3% y una POT entre el 18,4-85%^{5,6,11-19}. En el caso de nuestro estudio, la MPI y la POT son del 72,6 y 65% respectivamente, y por tanto, en los mismos rangos que dichos estudios. Los grupos farmacológicos que acumulan mayor PPI concuerdan con los observados en otros estudios realizados: AINE, antiagregantes, anticoagulantes, benzodiacepinas y neurolépticos para los criterios STOPP; y omisión de vacuna antigripal, suplementos de vitamina D y calcio, antidepresivos y fármacos relativos al sistema cardiovascular para los criterios START^{11,14,17,20}.

Las benzodiacepinas siguen siendo el grupo que mayor PPI acumula (266.927 personas de 70 años o más en Cataluña, el 38,1% de la muestra), tanto en nuestro medio como en los otros estudios realizados hasta el momento con la versión 1 y con la versión 2^{1,11,12,14,17}. Estos datos señalan la importancia de priorizar la implantación de estrategias firmes de valoración y deprescripción en los casos en que sea posible, sobre todo a partir de la publicación de experiencias positivas en este sentido²¹.

Se observa un elevado uso de AINE en situaciones inapropiadas (uso de antiagregantes, anticoagulantes, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, o ausencia de inhibidores de la bomba de protones). Existen programas de deprescripción de AINE en población anciana que han mostrado un beneficio en cuanto a su coste-efectividad²², lo cual resulta interesante como punto de partida para llevar a cabo nuevos proyectos de seguridad a través de la revisión de los planes terapéuticos.

En cuanto a la recomendación de la vacunación antigripal, se ha obtenido una POT del 71,3%. Existen evidencias en estudios publicados sobre la rentabilidad de la misma a nivel europeo²³. La población analizada en este estudio es candidata a su administración según el calendario oficial actual y así se promueve sistemáticamente en los CS. Esta elevada tasa de omisión podría justificarse por diversos motivos como la negativa del paciente o su incomparecencia.

En cuanto al uso de suplementos de vitamina D y calcio en pacientes domiciliarios, se ha observado una omisión del 90,7% (12,8% de la población). Según las revisiones bibliográficas, no existe una clara evidencia en la reducción del riesgo de caídas que pueda justificar su recomendación²⁴. Así mismo la mortalidad solo se ve reducida con el uso de vitamina D3 y no de vitamina D2, por lo que su uso debe ser racionalizado y no realizarse de manera sistemática, con el fin de minimizar los posibles efectos adversos²⁵.

Cabe destacar la PPI referente a la omisión de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular (4,4%). Dicho resultado podría estar explicado por la implementación de nuevas guías terapéuticas durante el periodo de realización del estudio, que recomiendan el uso de la anticoagulación en pacientes que hasta el momento habían sido antiagregados. Se debe mencionar la imposibilidad de descartar del análisis a aquellos pacientes con riesgo de sangrado y/o caídas que quedarían excluidos de la indicación de anticoagulación, y que por tanto sobrestiman dicho resultado²⁶.

En relación al uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en la enfermedad de Alzheimer, se ha observado una POT por omisión del 4,9%, así como una MPI por uso de los

mismos en situaciones de riesgo de un 3,1%. Sin embargo, el uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa tiene un escaso beneficio, una efectividad limitada a un breve periodo de tiempo y riesgo de efectos secundarios e interacciones medicamentosas en el paciente anciano²⁷⁻²⁹ por lo que será necesario revisar las recomendaciones de su inicio o interrupción teniendo en cuenta las futuras actualizaciones.

Por otro lado, en este estudio se observa una menor prevalencia de duplicidades farmacológicas en comparación con otras publicaciones¹². Esto puede deberse al sistema informático de prescripción farmacológica segura, Prefaseg, implementado en nuestro medio en la historia clínica electrónica, que incluye alertas en cuanto a prescripciones duplicadas³⁰.

Se observa una mayor PPI en relación con el aumento del número de visitas y del número de fármacos para los criterios STOPP, pudiendo atribuirse a una mayor tendencia a la prescripción en aquellos pacientes más frecuentadores, o bien a que la polifarmacia y la frecuentación esté asociadas a pacientes con más carga de morbilidad y mayor complejidad.

En cuanto a los criterios START, la PPI aumenta de manera menos significativa al aumentar el número de visitas, pudiendo deberse a una mayor frecuencia de prescripción, y por tanto un menor riesgo de omisión de fármacos recomendados.

Los pacientes domiciliarios presentan una mayor POT respecto a los ambulatorios. Este aumento de la POT, se podría justificar por la mayor limitación terapéutica en el paciente frágil, en relación con el mayor riesgo de efectos secundarios e interacciones frente a un menor beneficio clínico asociado a la menor esperanza de vida. Destaca que los pacientes institucionalizados y domiciliarios presentan una mayor MPI que los pacientes ambulatorios, lo que apunta a la necesidad de la revisión de la medicación especialmente en los primeros, habitualmente con un mayor deterioro clínico y funcional.

Tras la revisión bibliográfica realizada, no hemos encontrado estudios con tamaños muestrales que abarquen prácticamente toda la población anciana de un territorio determinado. Esta es una fortaleza de este estudio, puesto que aporta un conocimiento más global de la magnitud y de las tendencias de prescripción inadecuada en nuestro medio, así como de los factores de riesgo asociados, orientando hacia dónde deben apuntar las intervenciones de mejora de la PPI.

Existen numerosas intervenciones que pueden realizarse para disminuir la PPI en la prescripción ambulatoria, y este estudio puede ayudar al desarrollo óptimo de estos nuevos proyectos.

Los resultados mostrados pueden orientar las intervenciones para determinar los colectivos de pacientes con mayor riesgo a la hora de llevar a cabo acciones, de manera que puedan optimizarse los esfuerzos, y permitir al facultativo detectar a los pacientes con mayor riesgo de PPI.

Gracias a la informatización de las historias clínicas y de la receta electrónica sería posible desarrollar nuevos sistemas de alerta de las inadecuaciones terapéuticas más frecuentemente observadas para ayudar al médico de atención primaria en la prescripción⁵.

Se han realizado estudios donde se muestra que la intervención de un farmacéutico formado para la revisión de las

posibles PPI del paciente resulta coste efectiva. Este método consiste en emitir un informe al médico de atención primaria, quien posteriormente debe valorar la recomendación⁶.

Otra medida muy útil puede ir enfocadas a la formación del médico de atención primaria como eje fundamental para la revisión de la prescripción del paciente anciano, quien a menudo es atendido por diferentes especialistas. El médico de familia juega un rol fundamental en cuanto a la gestión de la prescripción, pues debe ser capaz de valorar íntegramente al paciente y a su entorno, estableciendo por tanto un diálogo adecuado para la toma de decisiones conjunta en la prescripción y la deprescripción farmacológica².

En cuanto a las limitaciones de este estudio, se encuentra la exclusión de pacientes sin cobertura pública (5% de la población), el infrarregistro en las bases de datos clínicas informatizadas y la imposibilidad de registrar ciertas variables clínicas (esperanza de vida, riesgo de caídas, etc.). Por otro lado, las bases de datos de prescripción no siempre permiten conocer la duración del tratamiento ni las dosis administradas, lo que supone una limitación para analizar ciertos criterios.

No es posible conocer la adherencia terapéutica real de los pacientes, a pesar de disponer de los datos de dispensación de farmacia, siendo esta limitación inherente a todos los estudios basados en datos de facturación.

Conclusiones

Se detectó una PPI poblacional con una alta prevalencia (89,6%). Los resultados obtenidos apuntan a dos perfiles de anciano de riesgo para la PPI: pacientes de edad avanzada, predominantemente mujeres, que reciben atención sanitaria en su domicilio y, especialmente, en una institución sociosanitaria y los ancianos ambulatorios hiperfrecuentadores con largas listas de fármacos.

Este estudio es un paso importante para conocer el alcance de la PPI a nivel poblacional y determinar los factores de riesgo asociados, permitiendo desarrollar futuras líneas de intervención para optimizar la prescripción, implementar medidas de seguridad del paciente y disminuir los gastos asociados.

Financiación

El presente estudio fue ganador de la 6.^a convocatoria de ayuda del SIDIAP (Sistema de Información de los Servicios de Atención Primaria), perteneciente al IDIAP Jordi Gol (Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària, Barcelona), con código IDIAP 4R14/019. A través de esta convocatoria se financió la obtención de datos informáticos para desarrollar el proyecto de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, Conteras Escámez B, Cedeno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalencia de polifarmacia y factores asociados en adultos mayores en España: datos de la Encuesta Nacional de Salud 2017. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2019;153:141-50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.12.013>.
- Esteban Jiménez Ó, Arroyo Aniés MP, Vicens Caldentey C, González Rubio F, Hernández Rodríguez MÁ, Sempere Manuel M. Deprescribing to increase people health or when deprescribing could be the best pill. *Aten Primaria* [Internet]. 2018;50:70-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.001> [consultado 16 Jul 2020];
- 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, <http://dx.doi.org/10.5414/CPP46072>.
- 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* [Internet]. 2015;44:213-8, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afu145> [consultado 5 Mar 2020];
- Anrys P, Boland B, Degryse J-M, De Lepeleire J, Petrovic M, Marien S, et al. STOPP/START version 2-development of software applications: easier said than done? *Age Ageing* [Internet]. 2016;45:589-92, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afw114> [consultado 5 Mar 2020];
- Campins L, Serra-Prat M, Palomera E, Bolibar I, Martínez MÁ, Gallo P. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). *Gac Sanit* [Internet]. 2019;33:106-11,
- Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E, et al. Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). *Atención Primaria* [Internet]. 2017;49:166-76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.02.013>.
- ICD-10 Version:2010 [Internet]. [consultada 5 Mar 2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2010/en>.
- Felicitas Domínguez-Berjón M, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Isabel Pasarín M, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* [Internet]. 2008 May;22:179-87, <http://dx.doi.org/10.1157/13123961>.
- ICD-10 Version:2010 [Internet]. [consultado 16 Jul 2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2010/en>.
- O Riordan D, Aubert CE, Walsh KA, Van Dorland A, Rodondi N, Du Puy RS, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in a subpopulation of older European clinical trial participants: a cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2018;8, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019003>, e019003.
- Blanco-Reina E, García-Merino MR, Ocaña-Riola R, Aguilar-Cano L, Valdellós J, Bellido-Estévez I, et al. Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Patients Using the Updated Version of STOPP-START Criteria: A Comparison of Profiles and Prevalences with Respect to the Original Version. *Bachschmid MM*, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016;11, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0167586>, e0167586.
- Rodríguez-Blanco R, Álvarez-García M, Villalibre-Calderón C, Piña-Ferreras LD, Junquera-Alonso S, Alonso-Lorenzo JC. Evaluación de la actualización de los criterios STOPP-START en atención primaria. *Med Fam Semer* [Internet]. 2019 Apr;45:180-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2018.06.004>.
- Thevelin S, Mounaouar L EL, Marien S, Boland B, Henrard S, Dalleur O. Potentially Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Geriatric Patients: A Comparative Analysis between the STOPP and START Criteria Versions 1 and 2. *Drugs Aging* [Internet]. 2019;36:453-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-018-00635-8>.

15. Siripala UGS, Premadasa SPK, Samaranayake NR, Wanigatunge CA. Usefulness of STOPP/START criteria to assess appropriateness of medicines prescribed to older adults in a resource-limited setting. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41:525–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-019-00786-7>.
16. Counter D, Millar JWT, McLay JS. Hospital readmissions, mortality and potentially inappropriate prescribing: a retrospective study of older adults discharged from hospital. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;84:1757–63, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13607>.
17. Bo M, Gibello M, Brunetti E, Boietti E, Sappa M, Falcone Y, et al. Prevalence and predictors of inappropriate prescribing according to the Screening Tool of Older People's Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment version 2 criteria in older patients discharged from geriatric and internal medicine ward. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2019;19:5–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2020.06.014>.
18. Hansen CR, Byrne S, Cullinan S, O'Mahony D, Sahn LJ, Kearney PM. Longitudinal patterns of potentially inappropriate prescribing in early old-aged people. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;74:307–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-017-2364-6>.
19. Nuñez-Montenegro A, Montiel-Luque A, Martin-Aurioles E, Garcia-Dillana F, Krag-Jiménez M, González-Correa J. Evaluation of inappropriate prescribing in patients older than 65 years in Primary Health Care. *J Clin Med* [Internet]. 2019;8:305, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8030305>.
20. Unutmaz G, Soysal P, Tuven B, Isik AT. Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2018;13:607–13, <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S159966>.
21. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, Socias I, Mateu C, Fiol F, et al. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2016;66:e85–91.
22. Sanyal C, Turner JP, Martin P, Tannenbaum C. Cost-Effectiveness of Pharmacist-Led Deprescribing of NSAIDs in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2020;68:1090–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16388> [consultado 12 Jul 2020];.
23. Shields GE, Elvidge J, Davies LM. A systematic review of economic evaluations of seasonal influenza vaccination for the elderly population in the European Union [Internet]. *BMJ Open*. BMJ Publishing Group;. 2017;7, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014847> [consultado 16 Jul 2020].
24. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014;2:573–80, [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70068-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70068-3).
25. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. En: Bjelakovic G, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester. UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011., <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub2>.
26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37:2893–962, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
27. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer disease - UpToDate [Internet]. [consultado 17 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cholinesterase-inhibitors-in-the-treatment-of-alzheimer-disease>.
28. Sheffrin M, Miao Y, Boscardin WJ, Steinman MA. Weight Loss Associated with Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia in a National Healthcare System. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015;63:1512–8. DOI:10.1111/jgs.13511.
29. Soysal P, Isik AT, Stubbs B, Solmi M, Volpe M, Luchini C, et al. Acetylcholinesterase inhibitors are associated with weight loss in older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2016;87:1368–74, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-313660>.
30. Catalán A, Borrell F, Pons À, Amado E, Baena JM, Morales V. Seguridad del paciente en atención primaria: proyecto PREFASEG (PREscripción FArmacológica SEGura). *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2014 Jul;143:32–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.07.008>.