

Prescripciones inapropiadas en ancianos institucionalizados

L. Góngora^a, E. Puche^b, J. García^c y J.D. Luna^d

^aGeriatría. Residencia La Milagrosa. Armilla. Granada.

^bDepartamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad Medicina. Universidad de Granada. Granada.

^cGeriatría. Residencia San Juan de Dios. Granada.

^dDepartamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada. España.

RESUMEN

Objetivo: estudiar las prescripciones inapropiadas en ancianos institucionalizados y los factores asociados a éstas.

Pacientes y método: estudio epidemiológico prospectivo realizado durante 14 meses en 5 residencias de ancianos de la ciudad de Granada (España) y su área metropolitana; se recogieron los datos relativos a la edad, el sexo, el tipo y número de prescripciones, los diagnósticos, la valoración psicofísica y la presencia de reacciones adversas a los medicamentos de los ancianos. Para las prescripciones inapropiadas se aplicaron los criterios explícitos de Beers, a los que se añadió el zolpidem. Como método estadístico se usó un test logístico de regresión multivariable y se utilizó el paquete estadístico STATA versión 7.0.

Resultados: se registraron 2.323 prescripciones, de las que un 19,5% eran inapropiadas; entre ellas destacaron las benzodiazepinas, zolpidem, vasodilatadores cerebrales, nootrópicos, mezclas de antipsicóticos y ansiolíticos, flebotónicos y antibióticos sistémicos. Hubo un mayor riesgo de incidencia de prescripciones inapropiadas relativas a los sistemas cardiocirculatorio y nervioso y del aparato digestivo, así como en las mujeres. No hallamos que la edad, el número de prescripciones o de diagnósticos, el deterioro psicofísico de los ancianos y la presencia de reacciones adversas a medicamentos se comportaran como factores de riesgo.

Conclusiones: en los ancianos de las residencias observamos una elevada proporción de prescripciones inapropiadas de fármacos cardiovasculares, del aparato digestivo y del sistema nervioso central; también en mujeres y en el caso de que el médico prescriptor no fuera el habitual. Destacamos el interés de estos estudios en geriatría.

Palabras clave

Ancianos. Residencia. Prescripciones inapropiadas.

Inappropriate prescriptions in elderly residents of nursing homes

ABSTRACT

Objective: to study inappropriate prescribing practices in elderly individuals in nursing homes and associated factors.

Patients and method: we performed a prospective, epidemiological study in the elderly residents of five nursing homes in the city of Granada (Spain) and its metropolitan area, over a 14-month period (June 1999 to September 2000). The variables recorded were age, sex, number and type of prescription, diagnoses, psychophysical status and adverse events. Inappropriate prescriptions were identified with explicit criteria developed by Beers. Zolpidem was also considered inappropriate for chronic treatment. All statistical methods were performed with the STATA 7.0. program.

Results: of the 2,323 prescriptions studied, 19.5% were judged inappropriate. The most frequent inappropriate prescriptions were for benzodiazepines, zolpidem, cerebral vasodilators, nootropics, combinations of antipsychotics plus anxiolytics, phlebotonic drugs and antibiotics. There was a higher risk of inappropriateness with cardiovascular, digestive and nervous system medications. Female sex was also associated with inappropriate prescriptions. No association was found between inappropriate prescriptions and age, number of prescriptions or diagnoses, psychophysical deterioration or adverse drug reactions.

Conclusions: we found that a high proportion of prescriptions for drugs acting on the cardiovascular, digestive or central nervous systems was inappropriate. Female sex and prescriptions written by physicians other than the patient's usual physician were additional factors. We hope that our findings will help identify and avoid inappropriate prescribing practices in elderly nursing home residents.

Key words

Elderly. Nursing home. Inappropriate prescriptions.

INTRODUCCIÓN

No todas las prescripciones que reciben los ancianos para el tratamiento de sus múltiples dolencias son apro-

Correspondencia: Dr. Emilio Puche.
Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina.
Universidad de Granada.
Avda. de Madrid, 11. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: epuche@ugr.es

Recibido el 25-09-03; aceptado el 19-01-04.

piadas. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los ancianos reciben, en un elevado porcentaje, prescripciones inapropiadas durante largos períodos, lo que les expone a riesgos innecesarios, como la aparición de reacciones adversas¹⁻⁶. Los factores de riesgo implicados en la prescripción inapropiada abarcan la edad avanzada, ser mujer, la polimedicación, la prescripción de psicotropos y el grado de validez física de los ancianos⁴⁻⁸.

De todo el conjunto de ancianos, los que se encuentran en residencias e instituciones para la tercera edad son los que tienen un mayor riesgo de iatrogenia medicamentosa por sus enfermedades concurrentes, la polimedicación y las propias prescripciones inapropiadas que reciben⁶⁻¹¹.

Dado el interés del tema, se han publicado numerosos trabajos que aplican diferentes métodos para detectar prescripciones inapropiadas en ancianos, con resultados similares¹²⁻¹⁴; entre ellos destacamos el de Beers et al^{1,14}, basado en unos criterios explícitos consensuados con anterioridad entre expertos y diseñado, en principio, para ancianos institucionalizados. Últimamente, estos criterios han sido revisados¹⁴ y no sólo se han empleado en ancianos residentes, sino también en ambulatorios, con una amplia casuística y resultados prometedores¹⁵⁻¹⁷.

Dada la importancia del tema, y con el objeto de aportar datos sobre incidencia de prescripciones inapropiadas en ancianos institucionalizados de nuestra comunidad, así como sobre los factores que las favorecen, nos planteamos un trabajo epidemiológico prospectivo cuyos resultados son motivo de esta publicación.

PACIENTES Y MÉTODO

Se escogió al azar a 410 pacientes de ambos sexos, mayores de 65 años, procedentes de 5 instituciones geriátricas de la ciudad de Granada (España) y su área metropolitana, entre junio de 1999 y septiembre de 2000; 11 pacientes fueron excluidos por estar incompleto su historial, hallarse en fase terminal o porque no tomaban fármacos en ese momento; en total, fueron 399 los ancianos estudiados. Durante los 14 meses que duró el estudio, un médico visitó periódicamente las instituciones geriátricas y recogió los datos de la historia clínica de cada residente; asimismo, cuando fue necesario, los obtuvo directamente de los médicos y enfermeras de la institución. En todas las instituciones participantes se pidieron los permisos oportunos y se firmaron los documentos de confidencialidad. Durante el tiempo que duró el estudio no se registró ningún fallecimiento entre los ancianos de la muestra.

A cada paciente se le aplicó un protocolo diseñado previamente en el que se hacía constar: número de la historia, edad, sexo, diagnóstico/s, número y tipo de fár-

macos prescritos, dosis/día, tiempo de validez de cada prescripción, origen de la prescripción (médico de la residencia, especialista o de hospital), la valoración fisiopsíquica de cada paciente, y la presencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Los diagnósticos se catalogaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10); los fármacos, según la clasificación ATC; la capacidad física, por la escala de Barthel¹⁸, y la capacidad cognitiva, por el test de Pfeiffer¹⁹. Para catalogar las prescripciones como inapropiadas se aplicaron los criterios explícitos de Beers et al^{1,14}, a los que añadimos el hipnótico zolpidem, el cual fue considerado como una prescripción inadecuada cuando se mantuvo de forma crónica (tabla 1); consideramos una prescripción crónica cuando se realizaba por más de 3 meses. Definimos como reacción adversa todo signo o síntoma que aparece en un paciente en el curso de un tratamiento farmacológico. Una vez codificados los datos y depurados los errores, se les aplicó el tratamiento estadístico, consistente en un análisis descriptivo seguido de un análisis de regresión logística multivariable para el cálculo de la *odds ratio* para las diferentes variables estudiadas. El paquete estadístico empleado fue el STATA versión 7.0.

RESULTADOS

En un total de 399 ancianos se registraron 2.323 prescripciones (5,8 por paciente) y 2.297 diagnósticos (5,7 por paciente). La edad media de la muestra fue de 79 ± 7 años y hubo un predominio de personas mayores de 85 años (68,4%) y de mujeres (61,4%). Un 64,7% presentó dependencia física de moderada a total, y un 58,4% tenía un deterioro cognitivo de moderado a importante (tabla 2).

Las prescripciones más frecuentes correspondieron a los fármacos cardiovasculares (23,3 %), seguidas de las del sistema nervioso (21,6 %), de las que un 60% correspondió a fármacos psicotropos (hipnosedantes, antipsicóticos y antidepresivos), y de las del aparato digestivo (15,2%) (tabla 3). Los diagnósticos más frecuentes siguiendo la clasificación CIE-10 correspondieron a la hipertensión arterial, la demencia senil, la artrosis, la incontinencia de esfínteres, el accidente cerebrovascular y la pérdida de función auditiva y visual, entre otras (tabla 4). Un 59,7% de todas las prescripciones fue realizado por el equipo médico de la institución, y un 79,5% de los ancianos mantenía la misma prescripción desde hacía un año o más. En cuanto al número de prescripciones, hallamos un 53% de ancianos que tuvieron más de 6; asimismo, las mujeres siempre tuvieron más prescripciones que los varones, como cabía esperar, pero de forma no significativa (tabla 5).

Tras aplicar los criterios explícitos, el registro de prescripciones inapropiadas fue de 453 (19,5%) y el de an-

TABLA 1. Criterios de Beers para catalogar una prescripción como inapropiada

Hipnosedantes	
Benzodiacepinas y similares	Todos deberían evitarse durante largos períodos y, si hay que usar alguno, son preferibles los de acción corta y por cortos períodos
Antidepresivos	
Amitriptilina	Evitar por sus efectos atropínicos
Antipsicóticos	
Haloperidol	Evitar dosis > 3 mg/día. En pacientes psicóticos las dosis son mayores
Antihipertensivos	
Hidroclorotiazida	Dosis > 50 mg/día deben evitarse por sus inconvenientes
Reserpina	Debe evitarse, hay otros antihipertensos más seguros y eficaces
Antihistamínicos H₂	
Ranitidina	Evitar dosis > 300 mg/día durante más de 12 semanas.
Vasodilatadores cerebrales y nootrópicos	Tienen una utilidad dudosa y no están exentos de inconvenientes
Antibióticos orales	Duraciones superiores a 4 semanas, salvo en la osteomielitis, prostatitis, tuberculosis y endocarditis
Sales de hierro	Deben evitarse dosis > 325 mg/día porque no aumentan la absorción intestinal
Espasmolíticos	Deben evitarse en prescripciones prolongadas por sus efectos atropínicos

HTA: hipertensión arterial.

Para una consulta más extensa, véase Beers M, et al¹ y Beers M¹⁴.

cianos con al menos una prescripción inapropiada, de 289 (72,4%), lo que dio un promedio de 1,6 prescripciones inapropiadas por anciano. En este apartado también hubo un porcentaje de mujeres con prescripciones inapropiadas mayor que el de varones, estadísticamente significativo (46% frente a 29%; $p < 0,01$). Entre las prescripciones inapropiadas destacaron las de hipnosedantes, las benzodiacepinas de corta y larga duración y el zolpidem; los vasodilatadores cerebrales, incluidos los derivados del ergote, y los antagonistas del calcio (nimodipino); la ranitidina en prescripciones crónicas y como gastroprotector frente a los antiinflamatorios no esteroi-

deos (AINE); las mezclas de antipsicóticos y ansiolíticos; la hidroclorotiazida a dosis elevadas (> 50 mg/día); los antibióticos sistémicos para combatir cuadros virales, y los nootrópicos, entre otros (tabla 6). Las causas por las que se consideró que eran prescripciones inapropiadas se podrían resumir en cuatro apartados: duración excesiva en el 64%, indicación errónea en el 16%, dosis inadecuada en el 13% y potencial tóxico elevado en el 7%.

Los resultados del análisis de regresión logística multivariable mostraron que los ancianos con prescripciones pertenecientes a los grupos sistema nervioso central, cardiovascular y digestivo tuvieron un riesgo 7 veces mayor de tener una prescripción inapropiada (intervalo de confianza [IC] del 95%: 7,49-6,83), y del doble si el médico prescriptor no era el de la institución (IC del 95%: 3,09-1,87) o si el paciente era mujer (IC del 95%: 2,61-1,97).

TABLA 2. Datos generales de la muestra

	<i>n</i>	%
Ancianos	399	
Prescripciones	2.323	(5,8 por paciente)
Diagnósticos	2.297	(5,7 por paciente)
Edad (M ± DS) años	79 ± 7	
Mujeres	245	61,4%
Varones	154	38,6%
Dependencia física ^a	258	64,7%
Deterioro cognitivo ^b	233	58,4%
Prescripciones inapropiadas	453	19,5%
Ancianos con prescripciones inapropiadas	289/399	72,4%
Ancianos con RAM	25/399	6,2%

^aEntre moderada y total, según la escala de Barthel.^bEntre moderado e importante, según el test de Pfeiffer.

RAM: reacciones adversas a medicamentos.

TABLA 3. Relación de prescripciones más frecuentes según la clasificación ATC (total, 2.323)

<i>Código</i>	<i>Grupo</i>	<i>n</i>	%
CO	Cardiovascular	518	22,3
NO	Sistema nervioso	504	21,6
AO	Digestivo	353	15,2
BO	Sangre	164	7,0
NO2	Analgésicos	147	6,3
HO	Hormonas ^a	121	5,2
JO	Antiinfecciosos sistémicos	46	2,0
CO4	Vasodilatadores	38	1,6
NO6B	Nootrópicos	29	1,2

^aIncluidas insulinas (A1OA) y antidiabéticos orales (A1OB).

TABLA 4. Relación de diagnósticos más frecuentes entre los ancianos estudiados según la clasificación CIE-10 (total,

Diagnóstico	n	%
Hipertensión arterial	153	6,7
Demencia senil	127	5,5
Artrosis	125	5,4
Incontinencia de esfínteres	118	5,1
ACV	103	4,5
Enfermedades de la vista y oído	94	4,1
Angina de pecho e infarto de miocardio	94	4,1
Osteoporosis	88	3,8
Estreñimiento	81	3,5
Diabetes	80	3,5

ACV: accidente cerebrovascular.

TABLA 5. Porcentaje de ancianos y número de prescripciones recibidas (total, 399 ancianos)

Prescripciones	Totales (%)	Mujeres (%)	Varones (%)
1-3	14,5	12,2	18,2
4-6	32,5	51,8	48,7
> 6	53,0	36,0	33,1

Test de la χ^2 no significativo para 2 grados de libertad; p = 0,261, no significativo.

TABLA 7. Valores de las odds ratio tras aplicar el análisis logístico multivariable

Variables	Odds ratio (IC del 95%)
Prescripción grupos A, C y N	7,49 (4,34-12,03)
Médico no habitual	3,09 (1,97-2,61)
Mujer	1,81 (1,17-2,81)
N.º diagnósticos	0,94 (0,89-0,99)
Deterioro físico	0,97 (0,67-1,40)
Deterioro cognitivo	0,93 (0,72-1,20)
N.º de ancianos con RAM	0,80 (0,39-1,69)
N.º prescripciones	0,32 (0,14-0,75)

A: digestivo; C: cardiocirculatorio; N: sistema nervioso; RAM: reacciones adversas a medicamentos.

Sin embargo, la edad, el número de fármacos o de diagnósticos, la afección psicopsíquica o la presencia de RAM en los pacientes no se comportaron como factores de riesgo en la aparición de prescripciones inapropiadas en la muestra de ancianos estudiada (tabla 7). Por tanto, el perfil de un anciano con una prescripción inapropiada se correspondería con el de una mujer que recibió prescripciones de fármacos para los sistemas cardiovascular y nervioso central y aparato digestivo, realizadas por un médico diferente del de su institución e independientemente de la edad, el número de prescripciones recibidas, el número de diagnósticos o de la merma física o cognitiva que tuviera.

Tabla 6. Relación de prescripciones inapropiadas halladas en nuestro estudio según los criterios explícitos modificados (total, 453)

Fármaco	n	%	Indicación
Vasodilatadores SNC ^a	77	16,5	Vértigos y mareos
BDZ acción corta (> 3 meses)	73	15,6	Hipnosedante
Zolpidem (>3 meses)	63	13,5	Hipnótico
BDZ acción larga (>3 meses)	49	10,5	Hipnosedante
Ranitidina (> 1 mes)	46	9,8	Antiácido
Nootrópicos ^b	29	6,2	Deterioro cognitivo
Ansiolítico + antipsicótico	24	5,1	Sedante
AINE	18	3,8	Analgésicos
Antipsicóticos clásicos	14	3,0	Agitación
Vitaminas y minerales	12	2,5	Suplemento dietético
Venoprotectores	11	2,3	Varices
Hepatoprotectores y colagogos	8	1,7	Insuficiencia hepática y litiasis
Hidroclorotiacida (> 50 mg/día)	8	1,7	Diurético
Aspirina + dipiridamol	8	1,7	Antiagregante
Amitriptilina	6	1,3	Antidepresivo
Antibióticos sistémicos	4	0,8	Viriasis respiratoria
Espasmolíticos	3	0,7	Dolor cólico

BDZ: benzodiacepinas; AINE: antiinflamatorios no esteroideos. SNC: sistema nervioso central.

^aFlunarizina, cinnarizina, nimodipino y derivados del ergot.^bPiracetam, citicolina y nicergolina.

DISCUSIÓN

Las prescripciones inapropiadas en los ancianos constituyen un tema poco estudiado en nuestro país y su interés es creciente, ya que son frecuentes^{15,17} exponiendo a los ancianos a serios inconvenientes² cuya morbimortalidad, así como los factores de riesgos que facilitan su aparición, está por definir.

A pesar de que los criterios explícitos^{1,14} presentan limitaciones, como considerar en casos particulares una prescripción inapropiada cuando no lo es (falsos positivos), han demostrado su utilidad en el estudio de las prescripciones inapropiadas en ancianos institucionalizados y ambulatorios, con resultados interesantes y de gran utilidad a la hora de valorar la calidad de prescripción en los mayores¹⁴⁻¹⁷. Por otro lado, debemos considerar como una premisa importante que los criterios explícitos no deben tomarse como una lista negra de fármacos para los ancianos, pues toda prescripción depende del buen criterio médico para elegir el medicamento que más convenga a sus pacientes, valorando de forma particular en cada caso concreto el cociente riesgo/beneficio de dicha prescripción.

En cuanto a los resultados de nuestro estudio, son similares a los obtenidos por otros autores que han aplicado los criterios explícitos^{15,17}, con elevados porcentajes de prescripciones inapropiadas entre los ancianos residentes que abarcaron al uso crónico de hipnóticos, benzodiacepinas, los AINE empleados como analgésicos de manera incontrolada, tanto en lo relativo a la dosis como al tiempo de prescripción, los diuréticos tiacídicos empleados a dosis de 50 mg/día o más, y otros fármacos de muy dudosa eficacia terapéutica, como los vasodilatadores cerebrales, venoprotectores, nootrópicos, hepatoprotectores y los complejos de vitaminas y minerales. También algunas prescripciones de ranitidina se consideraron inapropiadas por un doble motivo: estar prescritas por más de un mes en los ancianos y emplearse como agente gastroprotector frente a los AINE, cuando esta última indicación es de eficacia dudosa y no recomendable²⁰.

En cuanto a los factores de riesgo implicados en la aparición de prescripciones inapropiadas, se dispone de datos dispares en la bibliografía que implican, con diversa suerte, la edad, ser mujer, la validez física, el deterioro cognitivo, el número de fármacos recibido y la prescripción de psicotropos^{4,5,7,15}. Nosotros hallamos que la prescripción de medicamentos pertenecientes a tres grupos terapéuticos, cardiovascular, digestivo y sistema nervioso, y dentro de este último grupo, los psicotropos, así como el sexo femenino, fueron factores de riesgo importantes para las prescripciones inapropiadas. El resto de las variables estudiadas, como la edad, la polimedicación, la validez psicofísica de los ancianos o la presencia de RAM, no lo fueron. Aunque la morbimortalidad entre los ancianos con prescripciones inapropiadas no fue estudiada porque el diseño del ensayo no lo permitía,

recientemente se ha publicado un estudio de cohorte en el que las prescripciones inapropiadas no se asociaron con un incremento de la mortalidad en una muestra amplia de ancianos²¹; este dato importante requiere confirmación.

Como hemos mencionado con anterioridad, una característica de los criterios explícitos es que no constituyen una lista cerrada de prescripciones y, por tanto, están abiertos a todo tipo de modificaciones y opiniones, siempre que se encuentren debidamente contrastadas en la bibliografía. Nosotros incluimos el zolpidem, en tratamiento crónico como una prescripción inapropiada para los ancianos basándonos en criterios bibliográficos²² y en la definición de Stuck et al³, que consideran que una prescripción es inapropiada cuando induce más problemas que ventajas, en este caso a medio y largo plazo.

El zolpidem es un hipnótico no benzodiacepínico pero de mecanismo de acción similar, que mejora transitoriamente el insomnio y que tiene efectos adversos residuales, como la resaca matutina, la desorientación y el insomnio de rebote, por lo que su uso no es aconsejable durante más de 4 semanas en ancianos²²; en nuestro estudio hallamos a pacientes con prescripciones de zolpidem de más de 3 meses de duración. Hay datos abundantes en la bibliografía que alertan sobre la administración crónica de fármacos hipnosedantes en ancianos debido al riesgo elevado de caídas, lo que hace preferible utilizarlos durante períodos cortos²³. Otra razón que podría ayudar a catalogar a los hipnóticos como inapropiados para los ancianos cuando son administrados de forma crónica es la posibilidad de sustituirlos por otras opciones terapéuticas no farmacológicas, igualmente eficaces y con menor toxicidad, para el tratamiento del insomnio, como se ha demostrado recientemente en un estudio de metaanálisis²⁴.

También hemos detectado que si las prescripciones procedían de médicos no pertenecientes a la institución, en su mayoría médicos especialistas a los que acudieron los ancianos para el control de su enfermedad, el riesgo de que apareciese una prescripción inapropiada se incrementaba el doble respecto a si era realizada por el médico de la institución o médico habitual. Éste es un dato a tener en cuenta y del que no hemos hallado referencia alguna en la bibliografía; sería conveniente estudiar este aspecto poco conocido mediante un ensayo epidemiológico comparativo entre prescripciones de diferentes médicos para su confirmación.

Por otro lado, debemos resaltar que un 64% de las prescripciones inapropiadas detectadas en el ensayo lo fueron por duración excesiva, lo que coincide con lo publicado por otros autores respecto a que las prescripciones inapropiadas se perpetúan en pacientes ancianos⁶; ello sugiere un inadecuado control de la medicación en los pacientes mayores. Entre las prescripciones inapropiadas detectadas por una administración crónica, halla-

mos un alto número de medicamentos cuyos componentes son principios activos de dudosa eficacia terapéutica, como los flebotónicos, hepatoprotectores, nootrópicos y vasodilatadores cerebrales, no desprovistos de inconvenientes²⁵⁻²⁷.

Por último, destacamos el hallazgo en nuestros resultados de un alto porcentaje de ancianos institucionalizados con prescripciones inapropiadas (72%), superior al publicado por otros autores en ancianos de residencia^{1,3,4,7}. Esto fue debido, probablemente, a que en nuestro estudio no hubo dolencia que no tuviese tratamiento, así como al elevado porcentaje de ancianos con discapacidades físicas, en general muy polimedicados.

Concluimos este artículo señalando la elevada proporción de ancianos de residencia con prescripciones inapropiadas, muchas de ellas realizadas de manera crónica y con un escaso valor terapéutico, que están relacionadas con prescripciones de los sistemas cardiovascular, nervioso central y digestivo, con el sexo femenino y que son independientes de la edad, el número de diagnósticos o de prescripciones y con la afección cognitiva o el grado de invalidez física de los ancianos. Destacamos, igualmente, el interés de este tipo de estudios en geriatría orientados a mejorar la calidad de la prescripción en los ancianos.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro más sincero agradecimiento al equipo médico y al de dirección de las residencias de ancianos Santa Bárbara, Fray Leopoldo, San Juan de Dios, La Milagrosa y del IASS (Instituto Andaluz Servicios Sociales) en Armilla, Granada (España), pues sin su colaboración no habría sido posible realizar este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beers M, Ouslander J, Rollinger I, Brooks J, Reuben D, Beck JD. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing homes. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
2. 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.
3. Stuck A, Beers M, Steiner A, Aronow H, Rubenstein L, Beck J. Inappropriate medication use in community-residing persons. *Arch Intern Med* 1994;154:2195-200.
4. Spore D, Mor V, Larrat P, Haes C, Hiris J. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am J Public Health*;1997;87:404-9.
5. Straand J, Rokstad K. Elderly patients in general practice: diagnosis, drugs and inappropriate prescriptions. A report from the More & Romsdal prescription study. *Fam Practice* 1999;16:380-8.
6. Hanlon JT, Schmadre KE, Boulton C, Artz MB, Fillenbaum GG, Ruby CM, et al. Use inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:26-34.
7. Golden A, Preston R, Bennet S. Inappropriate medication prescribing housebound older adult. *J Am Geriatric Soc* 1999;47:948-53.
8. Gill S, Misiaszek B, Brymer G. Improving prescribing in the elderly: a study in the long term care setting. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8:78-83.
9. Avorn J, Gurwitz JH. Drug use in the nursing home. *Ann Intern Med* 1995;123:195-204.
10. Chutka D, Evans J, Fleming K, Mikkelsen K. Drug prescribing for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:685-93.
11. Cobos F, Saucedo R, Martínez B, García M, Puche E. Estudio epidemiológico transversal sobre la prescripción médica de fármacos en 415 ancianos domiciliados en residencias para la tercera edad de Granada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996;31:11-5.
12. Hanlon J, Schmadre K, Samsa G, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-51.
13. Osborne C, Batty G, Maskrey V, Swift C, Jackson S. Development of prescribing indicators for elderly medical inpatients. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:91-7.
14. Beers M. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997;155:1531-3.
15. Aparasu R, Mort J. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000;34:338-46.
16. Huang B, Bachmann K, He X, Chen R, McAllister J, Wang T. Inappropriate prescriptions for aging population of the United States: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey, 1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:127-34.
17. Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: a update of the evidence. *J Am Pharm Assoc* 2002;42:847-57.
18. Shas S. In praise of the biometric and psychometric quality of the Barthel index. *Physiotherapy* 1994;80:769-71.
19. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for assessment of organic brain deficits in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433-41.
20. La Corte R, Caselli M, Castellino G, Bajocchi G, Trotta F. Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastroduodenal disorders. *Drug Saf* 1999;20:527-43.
21. Hanlon J, Fillenbaum G, Kuchibhatla M, Artz M, Boulton CH, et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care* 2002;40:166-76.
22. Holm K, Goa K. Zolpidem. An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;59:865-89.
23. Holbrook A, Crowther R, Lotter A, Ciachen Ch, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Can J Med Assoc* 2002;162:225-34.
24. Smith M, Perlis M, Park A, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2002;159:5-11.
25. Flórez J, Dierssen M. Fármacos nootrópicos y neuroprotectores. En: Flórez J, Armijo, Mediavilla, directores. *Farmacología humana*. 3.ª ed. Barcelona: Masson, 1997; p. 593-600.
26. López V, Casellas J, Sardá F, Martín S, García F, Carrasco M. Colitis linfocítica inducida por fármacos flebotónicos. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:475-6.
27. Ibáñez L, Ballarín E, Vidal X, Laporte JR. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:763-7.