



Universitat Autònoma de Barcelona

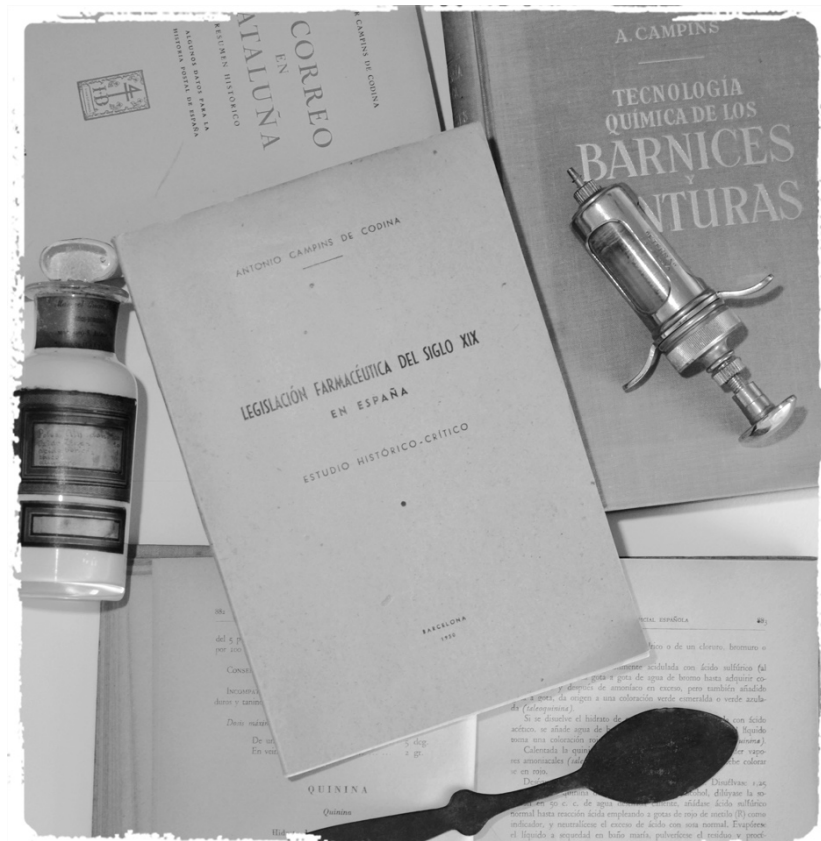
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Avaluació de l'impacte clínic i econòmic d'una intervenció farmacèutica orientada a disminuir la medicació inadequada en persones majors de 70 anys polimedicades

LLUÍS CAMPINS i BERNADÀS



TESIS DOCTORAL

2017

Avaluació de l'impacte clínic i econòmic d'una intervenció farmacèutica orientada a disminuir la medicació inadequada en persones majors de 70 anys polimedicades

Tesis doctoral presentada per Lluís Campins i Bernadàs
per optar al grau de Doctor

Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva

Facultat de Medicina

Juny 2017

Director: Dr. Mateu Serra i Prat

Codirector Dr. Ignasi Bolívar i Ribas

Tutora Dra. M. Teresa Puig i Reixach

Mateu Serra i Prat, cap de la Unitat de Recerca del Consorci Sanitari del Maresme

i

Ignasi Bolívar i Ribas, professor associat de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona

Certifiquem:

Que la memòria titulada “Avaluació del impacte clínic i econòmic d’una intervenció orientada a disminuir la medicació potencialment inapropiada en persones majors de 70 anys polimedicades” presentada per LLUÍS CAMPINS i BERNADÀS per optar al grau de Doctor, s’ha realitzat sota la nostre direcció, i al considerar-la finalitzada, autoritzem la seva presentació per ser avaluada pel Tribunal corresponent.

I per a que consti a tals efectes signem la present,

Mataró, 15 de juny de 2017

Dr. Mateu-Serra Prat

Director de la Tesi

Dr. Ignasi Bolívar Ribas

Co-Director de la Tesi

Al meu pare,

Índex

| | |
|--|-----------|
| GLOSSARI D'ABREVIATURES | 17 |
| ÍNDIX DE FIGURES | 19 |
| ÍNDIX DE TAULES | 21 |
| AGRAÏMENTS | 23 |
| FINANÇAMENT I CONFLICTES D'INTERÈS | 27 |
| RESUM | 29 |
| ABSTRACT | 33 |
| 1. INTRODUCCIÓ | 37 |
| <hr/> | |
| 1.1. Envel·liment de la població | 39 |
| 1.1.1. Natalitat | 39 |
| 1.1.2. Esperança de vida | 41 |
| 1.1.3. Població major de 65 anys | 41 |
| 1.1.4. Projecció de la població i projecció d'envel·liment | 42 |
| 1.2. Cronicitat i alteracions fisiològiques en l'envel·liment | 44 |
| 1.2.1. Alteracions farmacocinètiques en l'envel·liment | 44 |
| 1.2.1.1. Absorció | 44 |
| 1.2.1.2. Distribució | 45 |
| 1.2.1.3. Metabolisme | 45 |
| 1.2.1.4. Excreció | 46 |
| 1.2.2. Alteracions farmacodinàmiques en l'envel·liment | 46 |
| 1.3. Polimediació | 48 |
| 1.3.1. Efectes adversos | 49 |
| 1.3.2. Interaccions medicamentoses | 49 |
| 1.3.3. Adherència al tractament | 50 |
| 1.3.3.1. Mètodes directes | 51 |
| 1.3.3.2. Mètodes indirectes | 51 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1.3.4. | Qualitat de vida relacionada amb salut | 53 |
| 1.4. | Medicació Potencialment Inadequada | 54 |
| 1.4.1. | Mètodes implícits | 55 |
| 1.4.1.1. | <i>Medication Appropriateness Index (MAI)</i> | 55 |
| 1.4.1.2. | <i>Good Palliative – Geriatric Practice algorithm (GP-GP)</i> | 56 |
| 1.4.1.3. | <i>Altres mètodes implícits</i> | 58 |
| 1.4.2. | Mètodes explícits | 58 |
| 1.4.2.1. | <i>Criteris de Beers</i> | 58 |
| 1.4.2.2. | <i>Criteris STOPP-START</i> | 59 |
| 1.4.2.3. | <i>Altres mètodes explícits</i> | 59 |
| 1.5. | Estratègies orientades a la millora de la prescripció farmacològica | 61 |
| 1.5.1. | Estratègies de tipus professional | 61 |
| 1.5.2. | Estratègies de tipus organitzatiu | 62 |
| 1.5.3. | Estratègies de tipus econòmic i legislatiu | 63 |
| 1.6. | Sostenibilitat del sistema i despesa farmacèutica | 65 |
| 2. | HIPÒTESI I OBJECTIUS | 67 |
| <hr/> | | |
| 2.1. | Hipòtesis | 69 |
| 2.2. | Objectius | 70 |
| 2.2.1. | Objectiu general | 70 |
| 2.2.2. | Objectius primaris | 70 |
| 2.2.3. | Objectius secundaris | 71 |
| 3. | MATERIAL I MÈTODES | 73 |
| <hr/> | | |
| 3.1. | Disseny | 75 |
| 3.2. | Població i àmbit d'estudi | 76 |
| 3.3. | Mostra d'estudi | 77 |
| 3.3.1. | Criteris de selecció | 77 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3.1.1. <i> Criteris d' inclusió</i> | 77 |
| 3.3.1.2. <i> Criteris d'exclusió</i> | 77 |
| 3.3.2. Mostreig i reclutament | 77 |
| 3.3.3. Justificació de la grandària de la mostra | 78 |
| 3.4. Assignació al grup d'intervenció | 79 |
| 3.5. Intervenció d'estudi | 80 |
| 3.6. Intervenció control | 83 |
| 3.7. Mesures del resultat clíniques | 84 |
| 3.7.1. Mesures de l'adequació de la medicació | 84 |
| 3.7.2. Mesures de l'efecte de la intervenció | 85 |
| 3.7.3. Mesures de seguretat de la intervenció | 85 |
| 3.8. Altres variables d'estudi | 87 |
| 3.8.1. Característiques del metge prescriptor | 87 |
| 3.8.2. Característiques del pacient | 87 |
| 3.9. Temps de seguiment | 89 |
| 3.10. Procediment de treball | 90 |
| 3.10.1. Cribratge preliminar | 90 |
| 3.10.2. Visita de reclutament | 90 |
| 3.10.3. Revisió de la medicació per part del farmacèutic | 90 |
| 3.10.4. Visita d'intervenció | 91 |
| 3.10.5. Visita de control de seguretat abans del mes. | 91 |
| 3.10.6. Control dels 3 mesos | 91 |
| 3.10.7. Control dels 6 mesos | 91 |
| 3.10.8. Control dels 12 mesos | 92 |
| 3.11. Avaluació econòmica | 93 |
| 3.11.1. Mesures del resultat | 93 |
| 3.11.2. Perspectiva | 93 |
| 3.11.3. Horitzó temporal | 93 |

| | |
|--|------------|
| 3.11.4. Elements de cost | 93 |
| 3.11.5. Anàlisi de sensibilitat | 94 |
| 3.12. Gestió i anàlisi de les dades | 95 |
| 3.12.1. Anàlisis de dades dels resultats clínics | 95 |
| 3.12.2. Anàlisis dades dels resultats econòmics | 95 |
| 3.13. Aspectes ètics i legals | 97 |
| 3.13.1. Consideracions generals | 97 |
| 3.13.2. Informació al pacient i obtenció del consentiment | 97 |
| 3.13.3. Confidencialitat de les dades | 98 |
| 4. RESULTATS | 101 |
| <hr/> | |
| 4.1. Descripció de la mostra i comparabilitat dels grups d'estudi | 103 |
| 4.2. Adequació de la medicació | 108 |
| 4.2.1. Total de medicaments adequats | 108 |
| 4.2.2. Pacients amb recomanacions o canvis realment efectuats | 109 |
| 4.2.3. Mitjana de recomanacions per pacient | 110 |
| 4.2.4. Tipus de medicaments adequats | 111 |
| 4.2.5. Resum principals resultats adequació de la medicació | 114 |
| 4.3. Efectivitat en la millora de l'adequació | 115 |
| 4.3.1. Canvi en la mitjana de medicaments prescrits | 115 |
| 4.3.2. Canvi en el nombre absolut de medicaments prescrits | 116 |
| 4.3.2.1. <i>Nombre de medicaments discontinuats</i> | 117 |
| 4.3.2.2. <i>Nombre de medicaments amb canvi de dosi</i> | 117 |
| 4.3.2.3. <i>Nombre de medicaments substituïts</i> | 118 |
| 4.3.3. Pacients amb algun canvi efectuat | 118 |
| 4.3.3.1. <i>Pacients amb medicaments discontinuats</i> | 118 |
| 4.3.3.2. <i>Pacients amb medicaments amb canvi de dosis</i> | 119 |
| 4.3.3.3. <i>Pacients amb medicaments substituïts</i> | 119 |
| 4.3.4. Comparació de la mitjana de canvis pacient | 120 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 4.3.4.1. | <i>Mitjana de discontinuacions per pacient</i> | 120 |
| 4.3.4.2. | <i>Mitjana de canvis de dosi per pacient</i> | 120 |
| 4.3.4.3. | <i>Mitjana de substitucions per pacient</i> | 121 |
| 4.3.5. | Reinici de medicació | 121 |
| 4.3.6. | Inicis de tractament i nous medicaments afegits | 121 |
| 4.4. | Resultats en la seguretat de la intervenció | 123 |
| 4.4.1. | Mortalitat | 123 |
| 4.4.2. | Consum de recursos sanitaris | 125 |
| 4.5. | Impacte econòmic de la intervenció | 129 |
| 4.5.1. | Comparació de la despesa farmacèutica entre els grups d'estudi | 129 |
| 4.5.2. | Reducció de la despesa farmacèutica en cada grup d'estudi | 130 |
| 4.5.3. | Evolució del consum de medicaments | 134 |
| 4.5.4. | Eficiència de la intervenció d'estudi | 136 |
| 4.5.5. | Principals resultats avaluació econòmica | 138 |
| 4.6. | Adherència i Qualitat de vida | 139 |
| 5. | DISCUSSIÓ | 143 |
| <hr/> | | |
| 5.1. | Característiques de la població | 145 |
| 5.2. | Adequació de la medicació | 146 |
| 5.2.1. | Prevalença medicació inapropiada | 146 |
| 5.2.2. | Millora de la prescripció | 147 |
| 5.2.3. | Medicaments relacionats amb inadequació | 150 |
| 5.3. | Efectivitat de la intervenció | 152 |
| 5.3.1. | Efectes en la reducció del nombre de medicaments | 152 |
| 5.3.2. | Efectes en l'adherència i qualitat de vida | 153 |
| 5.4. | Seguretat de la intervenció | 155 |
| 5.4.1. | Mortalitat | 155 |
| 5.4.2. | Consum de recursos en Atenció Primària | 155 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 5.4.3. | Consum de recursos en Atenció Especialitzada | 156 |
| 5.5. | Cost de la intervenció | 158 |
| 5.5.1. | Reducció de la despesa farmacèutica | 158 |
| 5.5.2. | Eficiència de la intervenció | 159 |
| 5.6. | Limitacions | 162 |
| 5.7. | Medicalització i reflexió final | 164 |
| 6. | CONCLUSIONS | 167 |
| <hr/> | | |
| 7. | BIBLIOGRAFIA | 171 |
| <hr/> | | |
| 8. | ANNEXES | 191 |
| <hr/> | | |
| 8.1. | Article avaluació clínica | 193 |
| 8.2. | Article avaluació econòmica | 200 |
| 8.3. | Criteris de Beers 2012 | 210 |
| 8.4. | Criteris STOPP-START | 214 |
| 8.5. | MATMA's 2.012 | 216 |
| 8.6. | Full d'informació | 217 |
| 8.7. | Consentiment informat | 218 |
| 8.8. | Quadern de recollida de dades | 219 |
| 8.9. | Aprovació del CEIC | 227 |
| 8.10. | Document de confidencialitat | 228 |

Glossari d'abreviatures

| | |
|----------------|--|
| ABS | Àrea Bàsica de Salut |
| ACCP | Col·legi Americà de Farmàcia Clínica |
| ACOVE | Assessing Care Of Vulnerable Elders |
| ADO's | Antidiabètics orals |
| AEMyPS | Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris |
| AINE's | Antiinflamatoris de tipus no esteroide |
| ATC | Escala Anatòmica-Terapèutica-Química |
| ATDOM | Programa d'Atenció Domiciliària |
| CEIC | Comitè Ètica i Investigació Clínica |
| CSdM | Consorci Sanitari del Maresme |
| DT | Desviació típica |
| ECAP | Programa informàtic "Estació clínica d'atenció primària" |
| EFG | Especialitat farmacèutica genèrica |
| ENSE | Encuesta Nacional de Salud |
| EQ-5D | Test de qualitat de salut autopercebuda EuroQol-5D |
| EVA | Escala visual analògica |
| GIC | Programa informàtic de gestió d'informes clínics |
| GP-GP | Algorisme Good Palliative – Geriatric Practice |
| HTA | Hipertensió arterial essencial |
| IBP's | Inhibidors bomba protons |
| ICS | Institut Català de la Salut |
| IDESCAT | Institut d'Estadística de Catalunya |
| IECA | Inhibidors de l'enzim convertidor d'Angiotensina |

| | |
|----------------|---|
| IMC | Índex de massa corporal |
| IPET | Improved prescribing in the elderly tool |
| ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research |
| LGURMPS | Llei Garanties i Ús Racional dels Medicaments i Productes Sanitaris |
| MAI | Medication Appropriateness Index |
| MATMA's | Medicaments amb alternatives terapèutiques més adequades |
| MHDA | Medicació hospitalària de dispensació ambulatoria |
| MPOC | Malaltia pulmonar obstructiva crònica |
| PIB | Producte Interior Brut |
| OMS | Organització Mundial de la Salut |
| PPI's | Prescripcions potencialment inadequades |
| QRD | Quadern de recollida de dades |
| QVRS | Qualitat de vida relaciona amb la salut |
| RAM | Reacció adversa medicamentosa |
| REMEI | Acrònim del nostre estudi (Reducció de la Medicació Inapropiada) |
| START | Screening Tool to Alert doctor to Right Treatment |
| STOPP | Screening Tool of Older Person's Prescription |
| VIH | Virus de la immunodeficiència humana |

Índex de figures

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 1 | Nascuts vius segons el sexe a Catalunya | 39 |
| Figura 2 | Edat mitjana a la maternitat | 40 |
| Figura 3 | Fills per dona | 40 |
| Figura 4 | Esperança de vida en néixer | 41 |
| Figura 5 | Estructura per edat, envelliment i dependència | 42 |
| Figura 6 | Piràmide poblacional Catalunya | 43 |
| Figura 7 | Algorisme GP-GP | 57 |
| Figura 8 | Adaptació algorisme GP-GP | 61 |
| Figura 9 | Fases de la intervenció d'estudi | 62 |
| Figura 10 | Diagrama de flux REMEI | 103 |
| Figura 11 | Recomanacions (Potencialment inadequats) i Canvis realitzats (Inadequats) | 109 |
| Figura 12 | Nombre de canvis en termes absoluts (n) | 113 |
| Figura 13 | Infografia principals resultats adequació medicació | 114 |
| Figura 14 | Evolució de la mitjana de medicaments per pacient durant 12 mesos [mitjana(DT)] | 115 |
| Figura 15 | Evolució del total de medicaments prescrits durant 12 mesos | 116 |
| Figura 16 | Nous medicaments afegits als 0,3,6 i 12 mesos | 122 |
| Figura 17 | Nombre d'èxits acumulat als 3, 6 i 12 mesos [n (%)] | 123 |
| Figura 18 | Mitjana de visites acumulades a l'ABS [mitjana (DT)] | 125 |
| Figura 19 | Mitjana visites programades pel metge/ssa, infermer/a o urgents als 3, 6 i 12 mesos [mitjana (DT)] | 126 |
| Figura 20 | Pacients hospitalitzats als 3, 6 i 12 mesos (n) | 127 |

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 21 | Mitjana per pacient d'ingressos i urgències hospitalàries | 127 |
| Figura 22 | Mitjana per pacient de visites a consultes externes i proves complementàries realitzades | 128 |
| Figura 23 | Evolució de la mediana de despesa en medicaments (€) | 134 |
| Figura 24 | Evolució de la mediana de receptes per pacient (n) | 134 |
| Figura 25 | Evolució percentatge medicaments genèrics per pacient (%) | 135 |
| Figura 26 | Evolució percentatge novetats terapèutiques per pacient (%) | 135 |
| Figura 27 | Impacte econòmic de la intervenció d'estudi | 136 |
| Figura 28 | Infografia resultats avaluació econòmica | 138 |

Índex de taules

| | | |
|-----------------|---|-----|
| Taula 1 | Adaptació test Morisky-Green-Levine | 52 |
| Taula 2 | Extracte de l'adaptació espanyola MAI | 56 |
| Taula 3 | Intervencions associades a la millora de la prescripció farmacològica | 61 |
| Taula 4 | Variables demogràfiques, antropomètriques i nombre de medicaments dels grups d'estudi | 104 |
| Taula 5 | Variables socials dels grups d'estudi [n(%)] | 105 |
| Taula 6 | Pacient reclutats per centre participant [n(%)] | 105 |
| Taula 7 | Comorbiditats dels pacients inclosos a l'estudi [n(%)] | 106 |
| Taula 8 | Total de fàrmacs prescrits per pacient classificats en grups per a cada grup [n (%)] | 107 |
| Taula 9 | Recomanacions, canvis i grau d'acceptació dels medicaments revisats en el grup intervenció (n=252) | 108 |
| Taula 10 | Recomanacions i canvis realment efectuat per pacient [n(%)] | 110 |
| Taula 11 | Mitjanes recomanacions i canvis per pacient [mitjana(DT)] | 110 |
| Taula 12 | Recomanacions, canvis i percentatge d'acceptació de les recomanacions efectuades per a cada grup de medicaments | 112 |
| Taula 13 | Tipus de canvi realitzat segons grup de medicaments [n(%)] | 113 |
| Taula 14 | Evolució medicaments discontinuats durant 12 mesos | 117 |
| Taula 15 | Evolució medicaments amb canvi de dosi durant 12 mesos | 117 |
| Taula 16 | Evolució medicaments substituïts durant 12 mesos | 118 |
| Taula 17 | Nombre de pacients amb medicaments discontinuats [n(%)] | 119 |
| Taula 18 | Nombre pacients amb medicaments amb canvi de dosi [n(%)] | 119 |

| | | |
|-----------------|--|-----|
| Taula 19 | Nombre de pacients amb medicaments substituïts [n(%)] | 119 |
| Taula 20 | Mitjana medicaments discontinuats per pacient [mitjana (DT)] | 120 |
| Taula 21 | Mitjana canvis de dosi medicaments per pacient [mitjana (DT)] | 120 |
| Taula 22 | Mitjana substitucions medicaments per pacient [mitjana (DT)] | 121 |
| Taula 23 | Reinícis de medicació acumulats [n (%)] | 121 |
| Taula 24 | Causes mortalitat i intervencions realitzades grup intervenció | 124 |
| Taula 25 | Comparació entre grups d'estudi 12 mesos Pre-intervenció | 129 |
| Taula 26 | Comparació entre grups d'estudi 12 mesos Post-intervenció | 130 |
| Taula 27 | Comparació Pre vs. Post intervenció en grup Intervenció | 131 |
| Taula 28 | Comparació Pre vs. Post intervenció en grup Control | 132 |
| Taula 29 | Reducció/Increment percentual en despesa, prescripcions, EFG i novetats [Mitjana (DT)] | 133 |
| Taula 30 | Anàlisi de sensibilitat. Escenari optimista (20 minuts farmacèutic i 15 minuts de metge) | 137 |
| Taula 31 | Anàlisi de sensibilitat. Escenari conservador (40 minuts farmacèutic i 30 minuts metge) | 137 |
| Taula 32 | Test Morisky-Green abans de la intervenció [n(%)] | 139 |
| Taula 33 | Morisky-Green per dades aparellades abans i 6 mesos post intervenció [n (%)] | 139 |
| Taula 34 | EuroQoL-5D abans de la intervenció [n (%)] | 141 |
| Taula 35 | Estat de salut inicial i 6 mesos després de la intervenció [mitjana (DT)] | 141 |
| Taula 36 | Comparació estudis reducció medicació inapropiada. C: comunitari; I: Institucionalitzat | 148 |
| Taula 37 | Comparació estudis impacte econòmic serveis farmacèutics | 160 |

Agraïments

Finalment ha arribat el moment de tancar un capítol professional molt important, la tesi doctoral. Han sigut moltes hores, mesos i anys d'esforç i dedicació, però no hagués pogut arribar fins aquí sense la col·laboració i ajuda de moltes persones. Per això, en primer lloc voldria donar les gràcies a tots els farmacèutics/ques, metges/sses, infermers/es i administratius/ves que en algun moment han participat a l'estudi REMEI. Sense vosaltres aquesta tesi hagués sigut impossible, gràcies:

| | | |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| <i>Clara Agustí</i> | <i>Salvador Castro</i> | <i>Teresa Gurrera</i> |
| <i>Miren M. Aizpurúa</i> | <i>Berta Chaves</i> | <i>Gregorio Hinojosa</i> |
| <i>Maria Alegre</i> | <i>Sílvia Cid</i> | <i>Núria Jerez</i> |
| <i>Antonia Armada</i> | <i>Rosa M^a Coma</i> | <i>Mercè Jiménez</i> |
| <i>Mireia Bancells</i> | <i>Enric Corona</i> | <i>Tamara Jiménez</i> |
| <i>Eugènia Barbena</i> | <i>Joan Domenech</i> | <i>Josep Juanola</i> |
| <i>Maria Bartolomé</i> | <i>Imma Esteva</i> | <i>Lucia Jurado</i> |
| <i>Montserrat Bosch</i> | <i>Esther Fabré</i> | <i>Esther Limon</i> |
| <i>Isaac Buxadé</i> | <i>Xavier Fàbregas</i> | <i>Pere Lledonet</i> |
| <i>Mateu Cabré</i> | <i>Pere Flores</i> | <i>Jordi Lloret</i> |
| <i>Marta Calvo</i> | <i>Isabel Font</i> | <i>Montse Lloret</i> |
| <i>Marcel·la Camps</i> | <i>Consol Garcia</i> | <i>Ainhoa Lopez</i> |
| <i>Dolors Casabella</i> | <i>Vanesa Garcia</i> | <i>David Lopez</i> |
| <i>Toni Casanova</i> | <i>Teté Gonzalez</i> | <i>Carolina Luna</i> |
| <i>Gemma Casas</i> | <i>Inés Gozalo</i> | <i>Mozhgan Mahrami</i> |
| <i>Rosa Castellanos</i> | <i>Teresa Gros</i> | <i>Vanessa Marta</i> |

| | | |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <i>Juan José Martí</i> | <i>Ana Palacio</i> | <i>Elisa Sanz</i> |
| <i>Oriol Martí</i> | <i>Mercè Palomera</i> | <i>Miriam Serra</i> |
| <i>Dolors Martínez</i> | <i>Elisabet Palomera</i> | <i>Pere Serra</i> |
| <i>Miquel Àngel Martínez</i> | <i>Mònica Papiol</i> | <i>Mateu Serra-Prat</i> |
| <i>Cristina Mas</i> | <i>Joan Pascual</i> | <i>Cristina Serrano</i> |
| <i>Mireia Massot</i> | <i>Lourdes Pató</i> | <i>Dorte Skiffter</i> |
| <i>Laura Mateu</i> | <i>Miquel Robusté</i> | <i>Clara Soler</i> |
| <i>Núria Mengual</i> | <i>Ingrid Roca</i> | <i>Pelin Son</i> |
| <i>Nacho Menjón</i> | <i>Ana Rocés</i> | <i>Josep Sorribes,</i> |
| <i>Mar Mir</i> | <i>Mel Roger</i> | <i>Pere Toran</i> |
| <i>Juan Carlos Montero</i> | <i>Jordi Salabarnada</i> | <i>Eulàlia Torrellas</i> |
| <i>Pilar Montero</i> | <i>Fernando Samaniego</i> | <i>Carles Tria</i> |
| <i>Susana Morales</i> | <i>Azhara Sánchez</i> | <i>Yolanda Verde</i> |
| <i>Josep Núñez</i> | <i>Dolors Sánchez</i> | <i>Isabel Villarroya</i> |

També voldria agrair als meus directors de tesis, el Dr. Mateu Serra-Prat i el Dr. Ignasi Bolívar. Pels seus bons consells, les exhaustives correccions i ensenyar-me el rigor de la recerca científica. Voldria fer-ho extensiu a tota la unitat de recerca del Consorci Sanitari del Maresme, per tot el suport tant en l'anàlisi estadístic com en la logística del REMEI.

A tot el servei de Farmàcia de l'Hospital de Mataró, en el que tothom s'ha implicat d'alguna manera en algun moment. Des d'aquelles teories inicials ara fa 5 anys amb en David López, al excel·lent i rigorós treball de camp realitzat per la Inés Gozalo, peça clau de l'estudi que va fer que tot el treball funcionés a la perfecció. Gràcies a tots els adjunts i residents del servei i particularment a la Clara Agustí, per tot el seu suport des del primer dia i tota la seva bondat i comprensió alhora de facilitar-me trobar el temps per escriure aquesta tesis.

També voldria agrair-li a la meva família. A en Paco per ajudar-me amb la maquetació i disseny final d'aquesta tesis. A les meves germanes i a la meva mare per la seva paciència i comprensió davant les hores de feina i nervis. I de forma molt especial i en record seu, al meu pare, que em va ensenyar que el més important en aquesta vida és ser una bona persona. Pare, sento un gran orgull quan em diuen que m'assemblo a tu.

Finalment voldria donar-li les gràcies a l'Ariadna, pel seu suport incondicional. Gràcies per les teves correccions, infografies, idees i opinions però sobretot gràcies per creure i confiar en mi més que ningú.

Finançament i conflictes d'interès

La realització d'aquesta tesis doctoral ha sigut possible gràcies a l'obtenció de finançament provinent de diferents beques i premis públics de tipus competitiu que es detallen a continuació. Per altre banda, part dels resultats obtinguts han estat publicats o estan pendent de publicació a revistes científiques, disponibles al annex 8.1 i 8.2.

1. Beques

- Beca per el foment de la Investigació Clínica Independent
Convocada per el Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat
Nº Projecte: EC11-313.
Gener 2012
Import concedit: 77.112€
- Beca “Gonçal Calvo i Queraltó” per a recerca en Atenció Primària
Convocada per l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya, per la delegació Comarcal del Col·legi de Metges de Barcelona, per la Vocalia del Maresme de la Societat Catalana del Maresme de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària i per Laboratoris MSD
Juny del 2012
Import concedit: 6.000€

2. Premis

- 8è Premi de Recerca en Atenció Primària.
Convocat per la Regió Sanitària Barcelona amb la col·laboració de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya
Novembre de 2012
Import concedit de 6.250€

- Premi a la millor publicació en revista científica durant l'any 2016-2017
XX Jornada La recerca sanitària al Maresme. Convocat per la Filial del Maresme de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i el Servei d'Atenció Primària Barcelonès Nord i Maresme de l'Institut Català de la Salut i el Col·legi de Metges de Barcelona.
Campins L, Serra-Prat M, Gózaló I, López D, Palomera E, Agustí C, Cabré M; REMEI Group. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. Fam Pract. 2017 Feb;34(1):36-42. (Disponible al Annex 8.1)
Import concedit de: 500€

3. conflicte d'interessos

Tant el doctorand com els directors de la tesis, declaren no tenir cap conflicte ni interès derivat amb tercers com a conseqüència del desenvolupament d'aquest treball. Aquest estudi s'ha realitzat des de la perspectiva clínica i sense cap interès personal més enllà que el de generar coneixement científic.

Resum

Introducció

L'envelliment de la població s'associa a una major prevalença de malalties cròniques que s'acompanya d'un increment proporcional en el consum de medicaments i a un augment en la polimediació. En els ancians és necessari avaluar els riscos i beneficis de tots i cadascun dels medicaments que es prescriuen i, per aquest motiu, diversos autors han proposat instruments per fer un ús més racional i adequat de la medicació. És coneixen com a prescripcions potencialment inadequades aquells medicaments en la que aquesta relació risc-benefici no és favorable. Per altre banda, l'increment en la despesa sanitària i concretament en la despesa farmacèutica ha contribuït a posar en perill la sostenibilitat del sistema sanitari.

Així doncs, estratègies orientades a la millora de la prescripció farmacològica i en concret a la reducció de la medicació potencialment inadequada en la població anciana polimediacada, a més de permetre millorar la qualitat i la seguretat de l'ús de medicaments, pot generar una reducció en la despesa farmacèutica i per tant tenir un important impacte econòmic.

Objectiu

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'impacte econòmic de la intervenció d'un farmacèutic especialista integrat en els equips d'atenció primària orientada a millorar l'adequació del tractament farmacològic prescrit a les persones ancianes polimediacades que viuen a la comunitat.

Metodologia

S'ha realitzat un assaig clínic aleatoritzat, obert, multicèntric i amb dues branques d'intervenció paral·leles. La població d'estudi inclou ancians de la comunitat no institucionalitzats, de 70 anys o més, que reben 8 o més

medicaments, i residents a la ciutat de Mataró o al poble d'Argentona. La intervenció d'estudi va consistir en la revisió de la medicació dels pacients per part d'un farmacèutic segons criteris àmpliament acceptats. Posteriorment es van presentar les recomanacions al metge responsable de cada pacient i finalment es van acordar els canvis a realitzar. El grup control va seguir la pràctica clínica habitual. Les principals mesures del resultat van ser la proporció de medicaments i de pacients amb canvis realitzats, així com les recomanacions. També s'han registrat el nombre consultes als dispositius assistencials i la mortalitat. Es va considerar que 12 mesos de seguiment eren suficients per valorar la consolidació de la reducció o canvi de la medicació i els possibles efectes adversos derivats de la intervenció d'estudi.

Conjuntament amb l'assaig clínic s'ha realitzat una anàlisi de cost i s'han valorat els costos entre les dues branques, segons la perspectiva del Servei Català de Salut. S'ha considerat un horitzó temporal d'un any després de la intervenció. S'han tingut en compte els costos directes atribuïbles a la intervenció del farmacèutic en relació amb la pràctica clínica habitual.

Resultats

Un total de 503 pacients (252 grup intervenció i 251 grup control) van ser reclutats. Es van avaluar 2.709 medicaments. En el 95,6% dels ancians polimedicats de la comunitat s'ha identificat almenys una medicació potencialment inadequada. Un 26,5% dels medicaments és van considerar potencialment inadequats amb una mitjana de 2,62 recomanacions per pacient. El 80,9% de les recomanacions efectuades pel farmacèutic van ser acceptades pel metge de família i el pacient, de manera que el 21,5% dels medicaments van ser canviats (el 9,2% de les prescripcions es van discontinuar, el 6,9% es va ajustar la dosi, el 3,1% es va substituir i es van iniciar un 2,2% de nous medicaments), amb una mitjana de 2,02 canvis per pacient. Els inhibidors de la bomba de protons i antiàcids (54,1%) seguit de les benzodiazepines (33,0%) i els analgèsics com AINE's i opiacis (31,2%) van ser els grups de fàrmacs més relacionats amb inadequació. El nombre de medicaments discontinuats, amb

ajust de dosi i substituïts va ser superior en el grup intervenció respecte del grup control tant als 3, com als 6 i 12 mesos ($p < 0,001$). No s'ha observat un increment ni en el consum de recursos sanitaris ni en la mortalitat als 12 mesos. Als 6 mesos de la intervenció, el grup intervenció, va presentar una major adherència al tractament respecte el valor inicial ($p < 0,001$).

La intervenció d'estudi ha sigut responsable d'una reducció del 6,6% de la despesa farmacèutica anual, el que suposa un estalvi de 64,3€ per pacient cada any. S'ha estimat que la incorporació d'un farmacèutic als equips d'atenció primària ha generat un retorn de 2,38 € per euro invertit.

Conclusions

La intervenció d'un farmacèutic clínic integrat en els equip d'atenció primària i centrat en l'avaluació de l'adequació de la medicació de les persones grans polimedicades és una mesura capaç de millorar la qualitat de la prescripció farmacèutica, de reduir el nombre de medicaments prescrits i de generar uns estalvis en despesa farmacèutica sense que comporti efectes secundaris rellevants ni un increment en la freqüentació dels dispositius assistencials.

Abstract

Introduction

Population ageing is associated with a higher prevalence of chronic diseases accompanied by a proportional increase in the consumption of drugs and an increase in polypharmacy. In the elderly is necessary to evaluate the risks and benefits of each of the drugs that are prescribed and for this reason, several authors have proposed instruments for a more rational and appropriate use of medication. It is known as potentially inappropriate medications those drugs where this benefit-risk ratio is not favourable. On the other hand, the increase in health expenditure and particularly in pharmaceutical spending has contributed to endangering the sustainability of the health system.

Thus, strategies aimed to improve drug prescriptions and specifically to reduce potentially inappropriate medications in the elderly polymedicated population in addition to improve the quality and safety of medication use, can lead to a reduction in drug expenditure and therefore have a significant economic impact.

Objective

To assess the efficacy, safety and economic impact of a pharmacist intervention integrated into primary care teams aimed to improve the drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people.

Methodology

We conducted a randomized, open-label, multicentre, parallel-arm clinical trial. The study population includes non-institutionalized elderly people living in the community, aged 70 years or more, receiving eight or more drugs, and residents in the city of Mataró or Argentona town. The study intervention consisted in an evaluation of all drugs prescribed to each patient according to widely accepted

criteria conducted by a pharmacist. Recommendations were discussed with patient's physician in order to come up with a final set of recommendations. Control group continued usual clinical practice. Main outcome measures were the percentage of patients with recommendations and changes as well as number of drugs recommended and changed. Number of healthcare resources and mortality was also registered. It was considered that 12 months of follow-up were enough to assess the consolidation in drug reduction and know possible adverse effects resulting from the intervention study.

A cost analysis was performed within clinical trial. Costs were evaluated between the two branches, according to Catalan Health Service perspective. A time horizon of one year was considered and cost elements included human resources and drug expenditure

Results

A total of 503 patients (252 intervention group and 251 control group) were recruited. 2709 drugs were evaluated. At least one potentially inappropriate medication have been identified in 95.6% of community-dwelling polymedicated elderly people. About 26.5% of prescriptions were rated as potentially inappropriate medication, with an average of 2.62 recommendations per patient. About 80.9% of the recommendations made by the pharmacist were accepted by the physician. This represents a 21.5% of drugs changed (9.2% discontinuation, 6.9% dose adjustment, 3.2% substitution and 2.2% new prescription), with an average of 2.02 changes per patient. Proton-pump inhibitor and antacid (54.1%) followed by benzodiazepines (33.0%) and NSAID's and opiates (31.2%) were the groups more related to inadequacy. Total number of drugs discontinued, with dose adjustment or replaced were higher in the intervention group compared to the control group at 3, 6 and 12 months ($p < 0.001$). No increase was observed in health resources consumption or mortality at 12 months. Intervention group presented a greater adherence to treatment compared to baseline at 6 months ($p < 0.001$).

Study intervention has been responsible for a reduction of 6.6% of drug

expenditure, which represents a savings of € 64.3 per patient per year. It has been estimated that the inclusion of a pharmacist in primary care teams has generated a return of € 2.38 per every euro invested.

Conclusions

The intervention of a clinical pharmacist integrated into the primary care team assessing drug appropriateness of community-dwelling polymedicated elderly people can improve the quality of prescriptions and reduce the number drugs prescribed and generate savings in pharmaceutical expenditure without significant side effects or involving an increase in the healthcare resources consumption.

1. Introducció

1.1. Envel·liment de la població

En l'últim segle s'està produint una revolució demogràfica en els països desenvolupats. Any rere any ens trobem davant una població més envellida, i és que l'envel·liment de la població com a resultat del desenvolupament científicotècnic i de l'estat de benestar és, sens dubte, un èxit sense precedents. L'augment de l'esperança de vida i el descens de la natalitat són les principals raons que han provocat aquest fenomen que, per altra banda, representa un dels principals reptes que hauran d'afrontar els països desenvolupats en els propers anys.

1.1.1. Natalitat

Segons les dades de l'Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT), la taxa de natalitat a Catalunya ha disminuït en els últims anys. L'any 2015 el nombre de nascuts vius registrats a Catalunya va ser de 70.450, xifra molt inferior als 89.024 de l'any 2008, on es va registrar un màxim de naixements que no s'assolia des de finals dels anys setanta (Figura 1) (1).

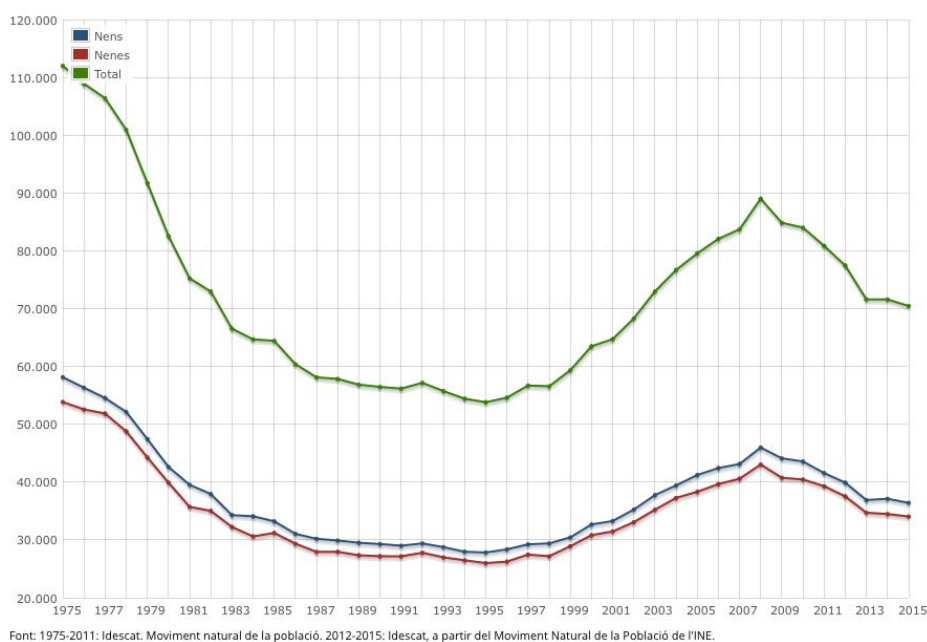


Figura 1. Nascuts vius segons el sexe a Catalunya (1).

Tot i el pic que s'observa l'any 2.008, que respon a diferents factors com l'arribada a les edats de màxima fecunditat de les generacions nascudes als anys setanta (generació del "baby-boom") i a un important flux d'entrada de població immigrant, les pautes de fecunditat s'han modificat durant aquests últims anys (2). L'edat mitjana de la maternitat segueix en augment i es situa en 31,7 anys l'any 2.014, lluny dels 28,0 que es situava l'any 1.975 o els 30,9 l'any 2.000 (Figura 2).

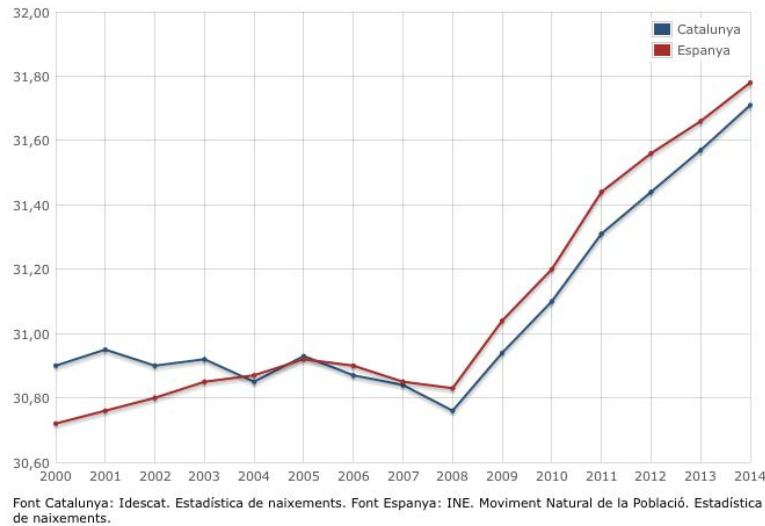


Figura 2. Edat mitjana a la maternitat

Respecte, el nombre mitjà de fills per dona l'any 2.014 es situa en 1,37, lluny dels 2,72 de l'any 1.975, però superior al mínim històric de 1,14 filla per dona de l'any 1.995 (Figura 3) (3).

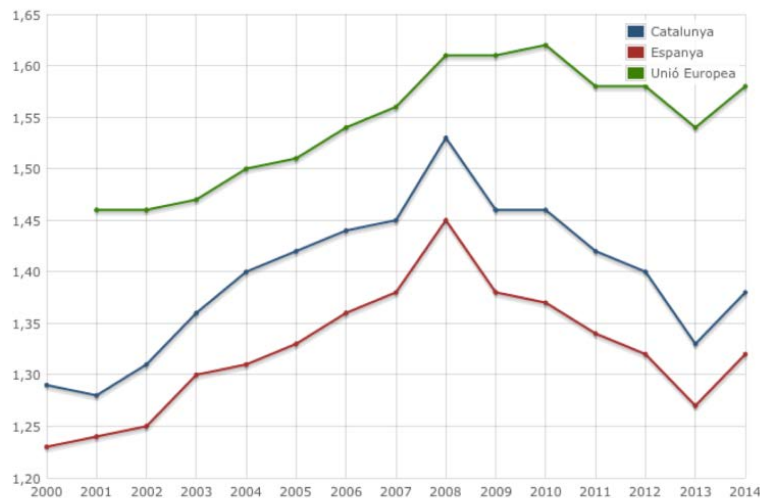


Figura 3. Fills per dona

1.1.2. Esperança de vida

A Catalunya, com a la resta de països desenvolupats, l'esperança de vida ha anat augmentant progressivament al llarg dels anys. A l'any 2.013 es situava en 83,2 anys per ambdós sexes (Figura 4) (4).



Figura 4. Esperança de vida en néixer (4)

Aquest augment de l'esperança de vida en homes ha passat de 73,3 l'any 1.983 a 80,3 l'any 2.013, mentre que en dones aquest augment ha sigut de 79,3 l'any 1983 a 86,0 anys al 2.013

1.1.3. Població major de 65 anys

L'augment de l'esperança de vida i la disminució de la natalitat ha provocat una inversió en la proporció de majors de 65 anys respecte els menors de 15 anys. A principis dels anys 80 els majors de 65 anys representaven l'11,2% de la població catalana mentre els menors de 15 anys eren el 26,1% de la població. Més recentment, a l'any 2.013, els majors de 65 anys presenten una xifra rècord del 18,3% de la població i ja són una proporció major que els menors de 15 anys, que representen el 16,9% de la població de Catalunya. (Figura 5) (5).

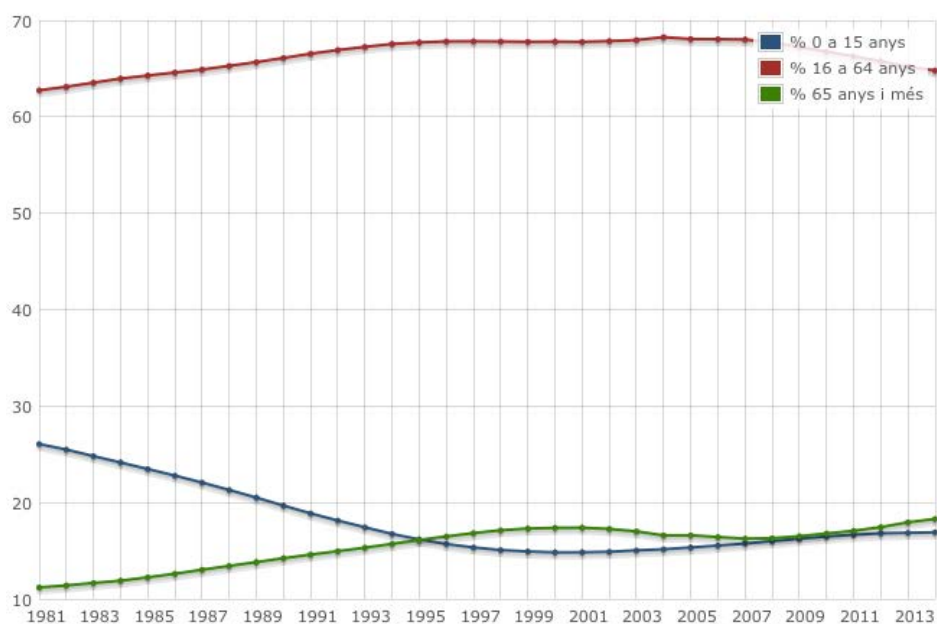


Figura 5. Estructura per edat, envelliment i dependència (5)

1.1.4. Projectió de la població i projectió d'envelliment

L'IDESCAT, presenta en el seu informe, "Projeccions de població 2.013-2.051" (6), les tendències poblacionals a curt termini (horitzó 2.018), a mitjà termini (horitzó 2026) i a llarg termini (horitzó 2.051). Segons aquest document, la població catalana disminuirà a curt termini, registrant-se al 2.016 i per primera vegada en la història recent de Catalunya, més defuncions que naixements. Aquesta tendència es recuperarà a mitjà termini, mentre que a llarg termini, la població creixeria moderadament, situant-se al voltant dels 8 milions l'any 2.051.

L'estructura per edats de la població catalana, actualment presenta un grup d'edat molt ampli al voltant dels 40 anys, fruit del "baby boom" dels anys setanta i de la recent onada immigratòria. El trànsit cap a edats madures i velles d'aquestes generacions, provocarà canvis importants en l'estructura demogràfica i en la piràmide poblacional (Figura 6).

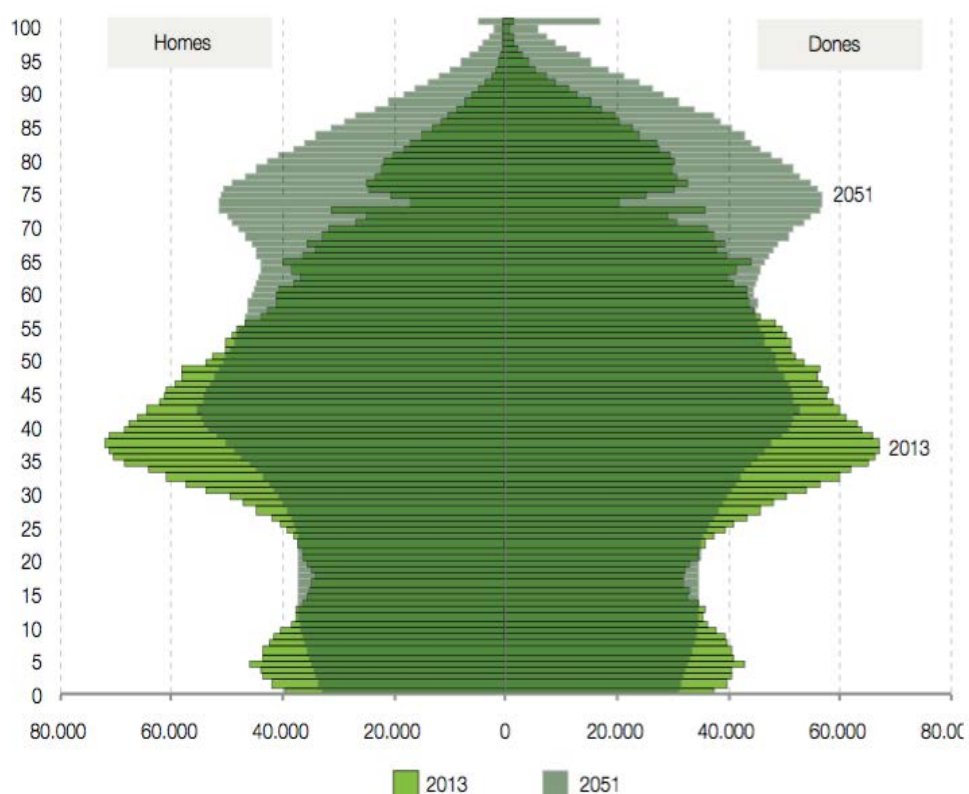


Figura 6. Piràmide poblacional. Catalunya

A l'any 2051 tres de cada deu persones seran majors de 65 anys, que representaria el 30,8% de la població. Aquest envelliment de la població serà especialment visible en el grup d'edat de majors de 85 anys, que augmentarà en dues vegades i mitja el seu valor actual, situant-se al 6,7% de la població catalana.

1.2. Cronicitat i alteracions fisiològiques en l'envelliment

Aquest augment de l'esperança de vida i el progressiu envelliment de la població s'associa a una major prevalença de malalties cròniques com la diabetis mellitus, la hipertensió arterial, la hipercolesterolèmia, la insuficiència cardíaca o l'artrosi, entre d'altres. Segons dades de "l'Encuesta Nacional de Salud" (ENSE 2.012), publicada l'any 2.013, el 80% dels majors de 75 anys presenten almenys una malaltia o problema de salut crònic (7). L'acumulació de malalties cròniques s'acompanya d'un increment proporcional en el consum de medicaments. De fet, com veurem més endavant, la polifarmàcia a la població de 70 anys o més és un fenomen molt habitual en els països desenvolupats.

L'augment en la prevalença de patologies cròniques que observem en la gent gran, conjuntament a les alteracions hepàtiques i/o renals que pateixen molts individus grans, poden condicionar canvis en la biodisponibilitat dels fàrmacs en aquest grup de població. En aquest fet li hem de sumar els canvis fisiològics que apareixen durant el procés envelliment. Durant aquest procés es produeixen canvis que poden alterar la farmacocinètica i la farmacodinàmica dels fàrmacs, alterant la concentració de fàrmac en el seu lloc d'acció, la qual cosa pot comportar una modificació en la resposta a un determinat fàrmac.

1.2.1. Alteracions farmacocinètiques en l'envelliment

Algunes modificacions fisiològiques influeixen els processos d'absorció, distribució, metabolisme i en l'excreció dels medicaments (8-10).

1.2.1.1. Absorció

Nombrosos canvis gastrointestinals tenen lloc durant el procés d'envelliment, com l'augment del pH gàstric, alentiment en el buidament gàstric i el descens del flux sanguini esplàncnic. Tot i aquests canvis, sorprenentment els canvis en l'absorció de fàrmacs són molt petits (11). Així doncs i de forma general,

s'assumeix que el procés d'absorció no es compromet durant l'envelliment, però la velocitat d'absorció sovint és més lenta (10). Per una altra banda, és lògic postular que aquest alentiment del buidament gàstric, provoca major temps de permanència i contacte del fàrmac amb la mucosa gàstrica. Aquest fet podria exacerbar l'efecte ulcero-gènic de determinats fàrmacs com l'aspirina o els antiinflamatoris no esteroïdes (AINE's).

1.2.1.2. Distribució

El procés de distribució es veu afectat per la modificació de la composició corporal. Durant el procés d'envelliment es produeix un augment del greix corporal, una disminució de la massa corporal magra i una disminució en l'aigua corporal total (12). Aquest fet afectarà als fàrmacs liposolubles com les benzodiazepines, que veuran augmentada la seva vida mitja i el seu volum de distribució, amb el risc d'acumulació en teixit gras. En canvi els fàrmacs hidrosolubles presenten un volum de distribució més petit, fet que provoca un augment inicial de les seves concentracions plasmàtiques. En ambdós casos, requerirà una disminució de dosis o una ampliació de l'interval posològic (13). Un altre aspecte que condiciona la distribució, és la concentració de proteïnes plasmàtiques, especialment d'albumina. En l'ancià, la proporció d'albumina és menor que la de l'adult jove (14). És probable, que aquest descens estigui més relacionat amb una pobre nutrició i la presència de malalties cròniques que en el propi procés d'envelliment (8), però aquesta variació sigui pel motiu que sigui, provocarà una modificació en la unió a proteïnes plasmàtiques dels fàrmacs i per tant de la concentració de fàrmac lliure.

1.2.1.3. Metabolisme

El metabolisme hepàtic dels fàrmacs té lloc principalment a través dels sistemes enzimàtics de fase I o oxidació i de fase II o conjugació. Les reaccions de fase I inclouen reaccions d'oxidació i hidroxilació, executades pel conjunt enzimàtic del citocrom P450. Aquestes reaccions disminueixen amb l'edat, degut

a la reducció del flux sanguini hepàtic (aproximadament del 35%) i a la reducció del volum hepàtic (aproximadament del 28% en homes i 44% en dones) (15). Per una altra banda, les reaccions de fase II, habitualment, involucren la conjugació dels metabòlits de la fase I i aparentment no es modifiquen amb l'envelliment (16). Aquests canvis en el metabolisme de fàrmacs en el pacient ancià fa pensar que els fàrmacs que es metabolitzen majoritàriament per reaccions de fase I, tendeixen a acumular-se, mentre que els fàrmacs que s'eliminen per conjugació són d'elecció en el ancià (10,17).

1.2.1.4. Excreció

Amb l'edat disminueix el funcionalisme renal fins i tot en absència de malaltia renal. L'envelliment s'acompanya d'un descens gradual en la filtració glomerular (aproximadament un 6-10% per dècada a partir dels 40 anys), una pèrdua de la funció tubular i una disminució de gairebé el 50% del flux plasmàtic renal (8,18). La importància clínica d'aquesta reducció de l'excreció renal dependrà de la via d'eliminació de cada fàrmac i de la seva toxicitat. Aquesta reducció farà imprescindible extremar les precaucions en l'ús de fàrmacs d'estret marge terapèutic i nefrotòxics, així com ajustar les dosis en funció del grau de filtrat glomerular de l'individu.

1.2.2. Alteracions farmacodinàmiques en l'envelliment

Les alteracions farmacodinàmiques dels fàrmacs en la gent gran estan menys estudiades que els canvis farmacocinètics. Sovint, s'observa una resposta diferent, a la mateixa concentració de fàrmac, entre individus joves i grans i l'explicació d'aquest fenomen es troba a nivell molecular (19). Durant el procés d'envelliment, s'han observat alteracions en diversos receptors farmacològics. Entre ells destaquen: una disminució de receptors muscarínics a nivell cerebral que implicarien pèrdues de memòria; una disminució del receptor renal de l'hormona paratiroide que implicaria una disminució en l'activació de la Vitamina D o una disminució dels receptors opioides a nivell cerebral relacionats

amb l'anorèxia i l'hipodípsia (18).

El deliri, els símptomes extrapiramidals, les arítmies i la hipotensió postural són reaccions adverses dels neurolèptics que s'han vist més freqüentment en pacients grans que en joves (20,21). L'envelliment també s'ha associat a un augment en la sensibilitat dels efectes de les benzodiazepines, tot i que no es coneix el mecanisme d'acció (22). De forma més general, els pacients grans són més susceptibles als efectes de fàrmacs que afecten el sistema nerviós central, tals com benzodiazepines, antidepressius, antipsicòtics i liti amb una alt potencial de que esdevinguin reaccions adverses medicamentoses. Per aquests motius, l'ajust de dosis, començant els tractament a dosis menors de les habituals en gent jove, seria recomanable en la gent gran (23). A nivell cardiovascular no s'observen canvis en la resposta dels receptors α -adrenèrgics, però sí s'observa una reducció en el receptors β -adrenèrgics, que alteraria la sensibilitat i podria provocar una menor intensitat dels efectes de fàrmacs tant utilitzats com el salbutamol o el propranolol (9,24).

1.3. Polimediació

Com hem dit, l'envelliment provoca un augment en la prevalença de patologies cròniques, aquest fet provoca que la gent gran siguin tractats amb diversos fàrmacs a la vegada contribuint en gran mesura al que es coneix com polifarmàcia o polimediació. Aquest terme és àmpliament utilitzat encara que no sempre amb el mateix significat, ja que es pot considerar la polimediació des d'una perspectiva quantitativa o des d'una perspectiva qualitativa (25). La primera fa referència simplement al nombre de fàrmacs que hom pren. Tot i que no existeix un punt de tall clar, actualment es considera la presa de 5 o més fàrmacs com a llindar per parlar de polimediació (26). Aquesta és la definició més emprada, ja que a partir de 5 medicaments augmenta el risc de patir efectes adversos i conseqüències negatives per a la salut (27). En canvi la forma qualitativa fa més referència a l'ús inadequat o no indicat de fàrmacs independentment del nombre de fàrmacs (28). Tot i que la definició qualitativa és la que la majoria de professionals sanitaris prefereixen, ja que defineix millor el fenomen de la polimediació, ambdues definicions són complementaries ja que està demostrat que a major nombre de fàrmacs major possibilitat que hi hagi algun medicament innecessari o que apareguin efectes adversos (29).

La prevalença de la polifarmàcia varia segons la definició emprada i el tipus de població. En una recent publicació basada en una enquesta nacional de salut feta a Espanya, en individus de 65 anys o més, no institucionalitzats i considerant la polimediació com a la presa de més de 4 fàrmacs, la prevalença va ser del 36,4% (30). La polifarmàcia pot comportar conseqüències negatives per a la salut ja que suposa un major risc de patir efectes adversos, interaccions medicamentoses i mal compliment terapèutic que, alhora, poden comportar una pèrdua de qualitat de vida (31–33). Tot això ha provocat que la polimediació sigui considerada especialment problemàtica en la gent gran i un problema de salut pública de primer ordre en els països desenvolupats.

1.3.1. Efectes adversos

Es defineix una reacció adversa medicamentosa (RAM) com qualsevol resposta nociva i no intencionada a un medicament. Aquesta definició també inclou els relacionats amb errors de medicació i usos al marge del autoritzats, incloent l'ús equivocat, la sobredosis i l'abús de medicaments. Termes com efectes adversos, efectes no desitjats o efectes col·laterals es consideren sinònims a RAM (34).

En el cas de la polimediació, existeix un augment en la incidència d'efectes adversos, ja que augmenta el nombre de medicaments que una persona pren i per tant augmenta la probabilitat que esdevingui un esdeveniment advers. En aquest fet li hem de sumar els canvis en la farmacocinètica i farmacodinàmica dels fàrmacs que hem comentat que es produeixen durant el procés d'envelliment, alterant la resposta als fàrmacs i augmentant el risc d'aparició d'efectes adversos.

En ocasions les reaccions adverses ocasionades per fàrmacs són mal interpretades, no s'associen a un medicament determinat i es consideren com un problema nou de salut, pel qual es prescriu un nou fàrmac per pal·liar la simptomatologia de l'efecte advers. Aquest fenomen conegut com a prescripció en cascada, contribueix a augmentar la polifarmàcia. Alguns exemples són la prescripció d'antitussígens com la codeïna per a tractar la tos en pacients que prenen inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA), o la prescripció d'al·lopurinol per tractar la hiperuricèmia apareguda en el tractament amb tiazides (35).

1.3.2. Interaccions medicamentoses

Les interaccions entre medicaments es defineixen com la capacitat d'un fàrmac en modificar l'acció o la resposta d'un altre fàrmac administrat successivament o de forma simultània (36). L'envelliment, degut als canvis farmacocinètics i farmacodinàmics que l'acompanyen, incrementa el risc d'aparició d'interaccions medicamentoses (37).

Per altra banda, la polimediació és probablement el principal factor de risc d'interaccions medicamentoses, ja que quan un pacient té prescrits molts fàrmacs la probabilitat que succeeixi una interacció medicamentosa augmenta de forma exponencial (38). Tot i que la severitat de les interaccions és en molt casos imprevisible, les interaccions medicamentoses poden tenir conseqüències clíniques rellevants ja que modifiquen l'eficàcia i el perfil de seguretat de molts fàrmacs (39).

1.3.3. Adherència al tractament

L'Organització Mundial de la Salut (OMS), va definir l'any 2003, la adherència terapèutica o compliment terapèutic, com "el grau en que la conducta d'un pacient, en relació a la presa de medicació, el seguiment d'una dieta o la modificació en el hàbits de vida, s'ajusta a la recomanacions acordades amb el professional sanitari" (40). Una altre definició vàlida i més centrada en el medicament, és la definida per la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Medication Compliance and Persistence Work group. Segons aquesta societat l'adherència es defineix com "la mesura en que en el pacient pren la medicació tal i com li ha sigut prescrita, tant en dosis com interval posològic" (41).

La falta d'adherència als tractaments farmacològics és un problema universal, prevalent i rellevant en la pràctica clínica, fet que provoca que sigui un tema prioritari de salut pública per les seves conseqüències negatives com fracassos terapèutics, majors taxes d'hospitalització i augments dels costos sanitaris (42). Segons l'Organització Mundial de la Salut, l'adherència mitja als tractaments crònics en el països desenvolupats es situa al voltant del 50%. Aquesta xifra és considerablement menor en els països en vies de desenvolupament (40).

Les causes que provoquen la falta d'adherència són múltiples i poden estar relacionats amb la patologia, el pacient, el sistema sanitari o la relació metge-pacient (43). En aquest punt la intervenció d'un farmacèutic pot esdevenir un element clau per minimitzar alguns factors, dedicant el temps necessari al pacient

per tal que conegui la seva malaltia i el seu tractament, entengui la seva posologia i actui com a nexa d'unió entre metge i pacient. El compliment terapèutic o adherència terapèutica es complica a mesura que anem afegint medicaments, fet que provoca que la polimediació sigui un factor clau en la falta d'adherència. En aquest sentit, la simplificació de la posologia és una de les intervencions amb major evidència per millorar l'adherència en pacients amb malalties cròniques(44).

Existeixen diversos mètodes per mesurar l'adherència i tots ells presenten avantatges i desavantatges respecte els altres. Els podem classificar en dos grans grups (42,45).

1.3.3.1. Mètodes directes

Són mètodes de caràcter objectiu, basats en la determinació directa del fàrmac, els seus metabolits o substàncies traçadores en un fluid biològic. Són mètodes molt específics però de poca utilitat pel seu elevat cost.

1.3.3.2. Mètodes indirectes

Tot i ser menys fiables que els directes, són els més utilitzats per la seva senzillesa i el seu cost assequible. Aquests mètodes poden ser de dos tipus, objectius i subjectius:

- **Mètodes indirectes objectius:** Un dels més utilitzats és el recompte de comprimits, basat en el comptatge de comprimits que queden en el envàs que se li ha prescrit al pacient i que ha de portar a cada visita. L'aplicació d'aquest mètode presenta certes dificultats, com conèixer la data exacta d'inici del tractament així com disposar de l'envàs en cada visita. A més, aquest mètode pot sobreestimar l'adherència, ja que no te en compte si els comprimits que falten han sigut realment administrats o rebutjats. Actualment aquest mètode ha quedat relegat als assajos clínics. Altres mètodes indirectes objectius que s'han utilitzat han sigut el control de visites per recollir medicació, monitors electrònics acoblats a l'envàs dels medicaments i la valoració dels efectes adversos.

- **Mètodes indirectes subjectius:** Són els més econòmics i adequats quan la població a valorar és àmplia. Són però poc objectius, ja que la informació prové del propi pacient, el que compromet la seva fiabilitat i validesa. Els més utilitzats són les entrevistes clíniques, basades en preguntar al pacient una sèrie de preguntes prèviament definides sobre el seu compliment terapèutic. Un dels test més utilitzats i validat per a la població espanyola és el test de Morisky-Green-Levine (46,47). Aquest mètode utilitzat inicialment per valorar l'adherència al tractament en pacients amb hipertensió, es considera actualment el test de referència per a patologies cròniques. Consisteix en realitzar al pacient quatre preguntes dicotòmiques (sí/no) intercalades entre la conversació. Les quatre preguntes reflecteixen l'actitud i la conducta del pacient respecte al compliment terapèutic. Per a considerar una bona adherència la resposta ha de ser l'adequada a totes les preguntes (no/sí/no/no).

| | | |
|--|----|----|
| Oblida algun cop de prendre els medicaments? | SÍ | NO |
| Pren els medicaments a les hores indicades? | SÍ | NO |
| Quan es troba bé, deixa de prendre la medicació? | SÍ | NO |
| Si algun cop es troba malament, deixa vostè de prendre-la? | SÍ | NO |

Taula 1. Adaptació test Morisky-Green-Levine (46)

Altres test o qüestionaris molt utilitzats, validats per altres poblacions són; el test SMAQ, validat per a la població amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) (48); el test de Batalla, Haynes i Sackett o el test d'Hermes, validats per a la població amb hipertensió arterial essencial (HTA) i el test Herrera-Carranza més destinat al seu ús en farmàcia comunitària (49).

1.3.4. Qualitat de vida relacionada amb salut

La qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) és una mesura subjectiva de l'estat de salut autopercebuda pel pacient. S'ha de diferenciar de la qualitat de vida, ja que la QVRS es limita a l'experiència del pacient vers la seva malaltia i les cures mèdiques o per avaluar la qualitat dels canvis introduïts com a resultat d'intervencions mèdiques (50,51).

La mesura de la QVRS és un objectiu que està adquirint una gran importància sobretot en persones ancianes on és difícil valorar l'augment de la supervivència que pugui provocar una intervenció. S'han desenvolupat diversos qüestionaris o instruments per avaluar la QVRS ja sigui d'una forma genèrica per la població general o de forma específica per una determina subpoblació amb una determinada malaltia i/o condició clínica. Alguns dels qüestionaris més utilitzats són; el Sickness Impact Profile (52), el qüestionari Short-Form-36 (53), el Nottingham Health Profile (54) o el test de qualitat de salut autopercebuda EuroQol-5D (55).

L'EuroQol-5D (EQ-5D) és un instrument genèric i estandarditzat que va néixer per oferir una mesura de salut autopercebuda que incorporés les preferències individual sobre els estats de salut i que servís com a mesura de l'efectivitat en l'avaluació econòmica de les tecnologies sanitàries i les polítiques en matèria de salut (56). L'instrument EQ-5D està format per dues parts; el sistema descriptiu i l'escala visual analògica (EVA). El sistema descriptiu de l'EQ-5D compren 5 dimensions: mobilitat, auto-cura, activitats habituals, dolor/malestar i ansietat/depressió. En la EVA l'individu puntua la seva salut entre el valor 0 (pitjor estat de salut imaginable) i 100 (millor estat de salut imaginable). L'EQ-5D està disponible en dos versions per adults, l'EQ-5D-3L, amb tres nivells d'opcions de resposta (absència de problema, algun problema i problema extrem) i l'EQ-5D-5L, amb 5 nivells d'opcions de resposta i una versió juvenil (EQ-5D-Y).

1.4. Medicació Potencialment Inadequada

Actualment ens trobem en l'era de la medicina basada en l'evidència i de les guies de pràctica clínica, provocant que sovint es tractin de forma individual problemes específics sense que sempre es tingui en compte el conjunt de comorbiditats o condicions que afecten al individu. Per altre banda, l'administració de medicaments en les persones grans, sovint es basa en estudis realitzats en població jove sense comorbiditats, ja que els ancians solen estar exclosos dels assajos clínics que generen evidències sobre l'eficàcia i seguretat dels medicaments i que serveixen per a realitzar les guies de pràctica clínica (57,58). Fins i tot alguns autors han suggerit que l'aplicació de guies de pràctica clínica basades en l'evidència científica a les persones grans amb diverses comorbiditats poden tenir efectes no desitjats (59). Això fa necessari la necessitat d'avaluar els risc i beneficis de tots i cadascun dels medicaments que es prescriuen a les persones ancianes (60,61).

La prescripció potencialment inadequada o medicació potencialment inadequada (PPI) és un terme ampli que comprèn totes aquelles prescripcions amb una relació benefici/risc no favorable, és a dir, que el risc de que esdevingui una RAM és superior al benefici que aporta el fàrmac. Aquesta definició inclou tots els medicaments prescrits amb una major freqüència o major duració de la indicada i aprovada, amb un elevat risc de interacció medicamentosa amb altres fàrmacs i/o altres patologies, duplicitats terapèutiques o si existeixen alternatives terapèutiques més segures o eficaces o més cost-efectives. També inclou l'omissió en la prescripció de fàrmacs que haurien d'estar indicats per el pacient (62–65).

La població geriàtrica és especialment vulnerable a les PPI's donat que, com hem comentat, són més susceptibles a patir RAM's per diversos canvis fisiològics associats a l'edat, conjuntament a la presència de més comorbiditats, l'atenció per diversos especialistes en diferents nivells assistencials i la polifarmàcia (66). Això ha fet que la consciència sobre les PPIs en les persones grans s'hagi incrementat en el darrers anys convertint-se en un problema de salut

pública de primer ordre. Per tot això, diversos autors han proposat alguns instruments, criteris o algorismes per tal de fer un ús més racional i adequat de la medicació. Aquestes eines orientades a millorar la qualitat de la prescripció, poden ser de dos tipus implícits o explícits.

1.4.1. Mètodes implícits

Aquests mètodes estan fonamentats en el judici clínic, i avaluen cada fàrmac considerant les característiques del pacient, per tant, presenten l'avantatge que permeten individualitzar les recomanacions i són mètodes bastant fiables. Per una altra banda, són mètodes que consumeixen molt temps i els resultats depenen del grau del coneixement i de l'experiència del avaluador.

1.4.1.1. Medication Appropriateness Index (MAI)

Aquest mètode implícit desenvolupat a EEUU mesura l'adequació de cadascun dels medicaments prescrits al pacient a través de 10 preguntes (indicació, efectivitat, dosis, instruccions d'ús, pauta d'administració, duplictat, duració, cost-efectivitat, interacció fàrmac-fàrmac i fàrmac-patologia). Cada ítem es valora en una escala que permet tres opcions (apropiat, parcialment apropiat o inapropiat), amb una puntuació individual que depèn de la seva importància. La suma total per cada fàrmac oscil·la entre 0 i 18 punts, de manera que a més puntuació més inadequació. Globalment es poden sumar el resultat de cada fàrmac, obtenint un índex global d'inadequació per pacient (67).

Aquest índex ha sigut validat en diversos treballs, utilitzant-lo de forma exclusiva (68,69) o en combinació amb altres mètodes explícits (70,71). Existeix una adaptació espanyola pel seu ús en l'atenció primària que consisteix en un manual d'ús que recull les definicions així com les instruccions i exemples per a cadascun dels 10 ítems (72). A la taula 2 es mostra un extracte de l'adaptació espanyola del criteri 5 de MAI.

Pregunta 5: ¿La pauta de administración es práctica para el paciente?

| | | | |
|----------|-----------------------|-------------|---------|
| A _____ | B _____ | C _____ | Z _____ |
| Práctica | Parcialmente práctica | No práctica | No sabe |

Definición: Práctico se define como capaz de ser utilizado o puesto en práctica. Esta pregunta evalúa si las indicaciones para la administración del medicamento son prácticas para el paciente o cuidador/a o para el personal de enfermería o auxiliares (en el caso de paciente ingresado o institucionalizado), teniendo en cuenta el potencial para el ajuste y adaptación a las particularidades, necesidades y recursos de cada paciente, sin sacrificar la eficacia. Cuando sea necesario, se debe considerar qué fármacos están disponibles en el mercado.

Instrucciones: Un esquema de dosificación de fármacos se considera no práctico si el medicamento se puede administrar con menos frecuencia y sigue manteniendo su eficacia. Los programas diarios irregulares que tienen alternativas más regulares y cómodas para el paciente tampoco son prácticos. Además, los fármacos que se deben tomar a las horas en punto cada x horas de forma fija, cuando podría ser suficiente un programa más flexible, no deben ser considerados prácticos.

Ejemplos: Warfarina 5mg una vez al día excepto los jueves y domingos que es 10mg al día – no práctico (C) cuando es más fácil tomar 6mg una vez al día; Glipicida 5mg dos veces al día no es práctico (C), cuando 10mg cada mañana es igual de efectivo. Trazodona 75mg cada noche – práctico (A), ya que una toma al día se puede introducir en la rutina al acostarse. Nifedipina 10mg tres veces al día no es práctico (C), ya que existe una alternativa igualmente eficaz, Nifedipina XL 30mg al día, que es más fácil de administrar. Salbutamol 2 inhalaciones cada 6 horas-no práctico (C), ya que se administra a demanda según la aparición o no de disnea.

Taula 2. Extracte de l'adaptació espanyola MAI (72).

1.4.1.2. Good Palliative – Geriatric Practice algorithm (GP-GP)

Aquest algorisme (Figura 7) ha estat desenvolupat a Israel per abordar el problema de la polifarmàcia i la qualitat de la prescripció en les persones grans institucionalitzades en residències geriàtriques (73). Consisteix en avaluar cada

medicament que l'ancià està prenent i serveix d'ajuda en la decisió sobre la continuïtat, substitució o ajust de dosis de cada fàrmac. El mateix autor va demostrar la viabilitat d'aquest instrument en ancians de la comunitat, mostrant una discontinuació del 58% dels medicaments i una reducció mitja de 4.4 medicaments per pacient (74). Tot i els bons resultats, es tracta d'un estudi no controlat i amb una mostra relativament petita. La utilitat d'aquest instrument en ancians no institucionalitzats que viuen en la comunitat hauria de ser corroborada mitjançant assajos clínics aleatoritzats amb mostres grans.

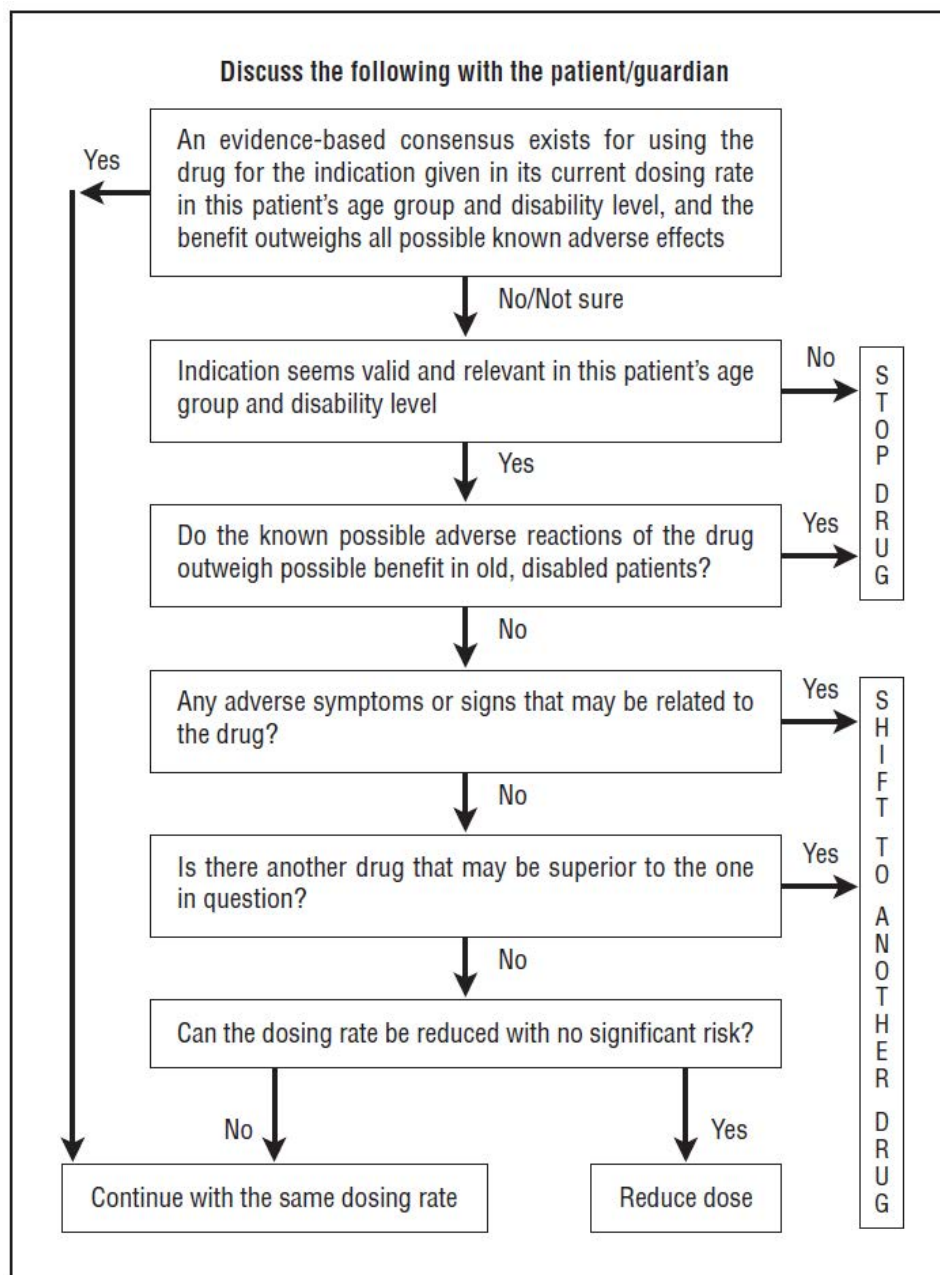


Figura 7. Algorisme GP-GP (73)

1.4.1.3. Altres mètodes implícits

També s'han publicat altres mètodes com el qüestionari HAMDY, amb 5 preguntes dicotòmiques (sí o no) respecte la indicació, la posologia i la presència de duplicitats o interaccions per a cada fàrmac (75). L'Assessing Care Of Vulnerable Elders (ACOVE) consisteix en un llistat d'indicadors de qualitat de prescripció bastats en l'evidència científica que detecten tant prescripció inadequada com sobreutilització o infrautilització. La tercera actualització del mètode ACOVE inclou 392 indicadors de qualitat sobre 26 diferents condicions clíniques (76,77). Finalment, un altre mètode implícit destacat és el "10-step conceptual framework", basat en 10 passos que tenen com a objectiu reduir el nombre de medicaments en pacients de major edat al mínim nombre de medicaments essencials (78).

1.4.2. **Mètodes explícits**

Aquests mètodes es basen en criteris objectius obtinguts a partir de tècniques de consens i opinions d'expert, i estan orientats a detectar PPI's. La majoria es basen en llistats de medicaments a evitar i/o llistats de dosis màximes que no s'han de superar. Els més coneguts i d'ús més extens són:

1.4.2.1. Criteris de Beers

Desenvolupats en una primera versió l'any 1.991 a EEUU (79), consisteixen en una llista de medicaments considerats prescripcions potencialment inadequades en la gent gran. Aquesta llista ha estat objecte de varies actualitzacions, i l'any 2.012, en una de les revisions més extenses, la llista va augmentar fins a 53 medicacions potencialment inadequades (80). Recentment s'ha publicat una última actualització l'any 2.015 (81). Els criteris de Beers són àmpliament utilitzats en l'àmbit de geriatria ja que es poden aplicar tant en ancians de la comunitat, com hospitalitzats o institucionalitzats. Una de les grans limitacions d'aquest criteris i que ha sigut objecte de crítica és que no contemplava les interaccions fàrmac-fàrmac, obstacle que s'ha superat en la

versió del 2.015. Tot i això, aquests criteris encara no tenen present l'absència de medicaments en determinades situacions i que serien candidats a iniciar tractament. En el annex 8.3 es poden consultar els criteris de Beers de 2.012, utilitzats en aquest treball.

1.4.2.2. Criteris STOPP-START

Aquests criteris, desenvolupats en els darrers anys per un equip de geriatres irlandesos, està format per dues eines: STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescription) que inclou 69 criteris organitzats per sistemes que detecten PPI's en en persones grans; START (Screening Tool to Alert doctor to Right Treatment) que consten de 22 ítems referents a fàrmacs que hauria de considerar-se iniciar en persones majors de 65 anys (82). L'aplicabilitat i fiabilitat d'aquest criteris ha sigut àmpliament demostrada en diversos estudis (83–85). L'any 2.015 s'ha presentat una nova versió d'aquests criteris, augmentant a 80 criteris STOPP i 34 START, el que representa un total de 27 nous ítems (86). Aquest criteris són àmpliament utilitzats en l'àmbit Europeu i han estat traduïts a diversos idiomes, entre les quals existeix una adaptació espanyola (87), que ha estat la utilitzada en el nostre estudi. Es poden consultar aquests criteris en el annex 8.4.

1.4.2.3. Altres mètodes explícits

Altres eines desenvolupades per a la detecció de PPI's no han tingut tanta acceptació o s'han desenvolupat més a nivell local. Un exemple són els criteris IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool) (88) desenvolupats a Canadà a partir dels criteris Mcleod (89) i basats en els 14 errors de prescripció més freqüents. Un altre exemple són els criteris PRISCUS (90) desenvolupats a Alemanya, basats en una llista consensuada de fàrmacs potencialment inadequats per a persones grans acompanyats d'una sèrie de consells pràctics adaptats al seu àmbit. Recentment i en el nostre àmbit, el Servei Català de Salut ha publicat una llistat de fàrmacs potencialment inapropiats \geq 75 anys, independentment del

diagnòstic o condició clínica del pacient, seguint com a criteri que els fàrmacs estiguin recollits en l'actualització de Beers 2015 i/o STOPP 2014 (91). Aquests criteris donat que han estat publicats l'abril del 2.106, no s'han pogut utilitzar en el nostre estudi que es va iniciar l'any 2.012.

1.5. Estratègies orientades a la millora de la prescripció farmacològica

Existeixen diverses estratègies orientades a la millora de la prescripció farmacològica i en concret a la reducció de la medicació potencialment inadequada que van des de d'estratègies "macro" o de política sanitària i/o del sistema sanitari a estratègies més "micro" de caràcter institucional o inclús individual a nivell de prescripció del pacient (92–94) (Taula 3).

| Tipus | Exemples |
|--------------|--|
| Professional | Programes educacionals Eines de suport a la decisió clínica |
| Organitzatiu | Intervencions farmacèutiques Equips multidisciplinars |
| Econòmic | Programes d'incentius Programes d'objectius |
| Legislatiu | Canvis legislatius Canvis polítics |

Taula 3. Intervencions associades a la millora de la prescripció farmacològica

1.5.1. Estratègies de tipus professional

Consisteixen en eines dirigides directament cap al prescriptor. Les estratègies més avaluades són les intervencions educacionals i les de tipus informàtic. Les primeres habitualment formen part d'altres tipus d'intervencions i poques vegades s'han estudiat com a intervenció única. Les eines de suport a la decisió clínica dirigides cap als prescriptors, com les alertes electròniques en els

programes de prescripció, són eines que han demostrat uns resultats satisfactoris en la reducció de medicació inapropiada o evitar errors de medicació (95,96).

1.5.2. Estratègies de tipus organitzatiu

Han estat les més estudiades. Solen estar basades en intervencions liderades per farmacèutics i són las que han demostrat una major efectivitat, sobretot quan el farmacèutic forma part d'un equip multidisciplinar o hi ha un contacte molt estret amb el metge prescriptor. Spinewine et al. demostra que la presència del farmacèutic revisant la medicació durant l'ingrés hospitalari millora l'adequació del tractament a l'alta hospitalària i durant els 3 mesos posteriors (70). Altres estudis posteriors han corroborat aquests resultats, mostrant una millor adequació al tractament per part dels pacients amb la visita d'un farmacèutic a l'alta hospitalària (97,98). La integració del farmacèutic en equips d'atenció primària revisant la medicació en ancians de la comunitat està menys estudiada. En una recent revisió de 4 estudis sembla indicar que les intervencions farmacèutiques des de l'àmbit de primària poden millorar l'adequació de la prescripció en ancians de la comunitat, tot i que l'evidència és molt baixa i són necessaris més estudis (99). Globalment, la presència del farmacèutic identificant, prevenint i resolent problemes relacionats amb els medicaments així com promovent l'ús segur i racional s'ha convertit en essencial. En aquest sentit, a partir dels resultat de diversos estudis i revisions, la intervenció farmacèutica és actualment l'estratègia més recomanada (92,93).

Tot i el benefici clínic demostrat, avui en dia, no és una justificació suficient alhora d'implantar una mesura i es requereixen avaluacions econòmiques que demostrin la cost eficàcia d'aquestes intervencions. En aquest sentit, la intervenció del farmacèutic sembla demostrar un estalvi econòmic (100), però els estudis no estan centrats en resultats econòmics i es requereixen més estudis que ajudin a demostrar l'eficàcia clínica i econòmica d'un farmacèutic.

Així doncs, en els darrers anys la professió del farmacèutic ha canviat molt, centrant-se cada dia més en la clínica i en l'optimització de la farmacoteràpia del pacient. Per aquest motiu, es va considerar necessari la creació de farmacèutics

especialistes en el medi hospitalari i es va reconèixer com a especialitat, en el programa de Formació Sanitària Especialitzada del Sistema Nacional de Salut l'any 1.982 (Real Decret 2708/1982). L'any 1.999, amb l'aprovació del nou programa de l'especialitat, es va augmentar el període de formació a 4 anys per tal d'ampliar les àrees de coneixement i potenciar la formació clínica dels farmacèutics especialistes.

1.5.3. Estratègies de tipus econòmic i legislatiu

Tot i ser de difícil implantació, són eines amb un gran impacte. Entre elles destaquen la política de genèrics i el control sobre les novetats terapèutiques. A mitjans de l'any 1.997 s'introdueixen al mercat espanyol les anomenades especialitats farmacèutiques genèriques o medicaments genèrics, representades per les sigles oficials EFG. Segons la Llei de Garanties i Ús Racional dels Medicaments i Productes Sanitaris (LGURMPS) de juliol de 2.006, un medicament genèric és tot aquell medicament que hagi demostrat, amb estudis de biodisponibilitat, la seva bioequivalència (és a dir, mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius i la mateixa forma farmacèutica) amb la marca comercial original. Els medicaments genèrics són més econòmics que el medicament original (aproximadament un 40%) ja que no requereixen amortitzar els costos d'investigació al haver expirat la patent del medicament original, anomenat medicament de referència. La política d'ús de medicaments genèrics i la seva irrupció al mercat, conjuntament amb el sistema de preus de referència, ha sigut un dels fets més importants que han passat en les últimes dècades, i han suposat un estalvi econòmic important que ha ajudat a sostenir el sistema sanitari tal i com el coneixem. De totes maneres, a Espanya, encara existeix una desconfiança cap als medicaments genèrics i la seva presència al mercat encara està lluny a la d'altres països europeus (101).

Per una altre banda, en els darrers anys s'han comercialitzat nous principis actius que han desplaçat els tractaments convencionals utilitzats durant molts anys i que són objecte de força polèmica, tant en aspectes clínics, com de seguretat, com econòmics (102,103). El Servei Català de Salut, basant-se en

dictàmens de diverses comissions avaluadores de fàrmacs, elabora anualment un llistat de medicaments anomenats novetats terapèutiques o nous medicaments amb valor afegit limitat. Aquest nom ha estat objecte de diverses crítiques, i avui en dia se'ls es prefereix definir com a medicaments amb alternatives terapèutiques més adequades (MATMA's). Aquest grup de medicaments, són fàrmacs comercialitzats en els darrers cinc anys i classificats com a categoria C (existeixen alternatives terapèutiques més adequades) o D (alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent) pel Servei Català de Salut. A l'annex 8.5 es mostren els MATMA's o novetats terapèutiques de l'any 2.012, utilitzades per al present estudi.

1.6. Sostenibilitat del sistema i despesa farmacèutica

L'augment en la prevalença de patologies cròniques que hem comentat, ha provocat un augment de l'ús de recursos sanitaris, especialment de l'ús de fàrmacs i de la despesa farmacèutica. En aquest sentit, durant les últimes dècades, la despesa sanitària i especialment la despesa farmacèutica, ha experimentat un increment molt superior al increment del producte interior brut (PIB) i al dels pressuposts sanitaris (104). Un grup de gran importància en aquest aspecte són les persones majors de 65 anys, ja que representen el 17% de la població actual i, en canvi, són responsables del 70% de la despesa farmacèutica (105). Aquests fets han contribuït a posar en perill la sostenibilitat del sistema sanitari públic del país que, per una altra banda, es veu amenaçat per la important crisi econòmica i financera que estem patint actualment. Per tot això, urgeix la necessitat de implementar estratègies que contribueixin a una major eficiència del sistema.

Com hem explicat anteriorment, la medicació potencialment inadequada, és aquella prescripció amb una relació benefici/risc desfavorable, i per tant el risc que esdevingui una RAM és superior al benefici que aporta el fàrmac. Fins i tot la més lleu de les RAM presenta implicacions econòmiques, ja sigui pel consum d'altres fàrmacs, l'increment d'ingressos hospitalaris i/o de consultes mèdiques. En ocasions les reaccions adverses ocasionades per fàrmacs són mal interpretades, no s'associen a un medicament determinat i es consideren com un problema nou de salut, pel qual es prescriu un nou fàrmac per pal·liar la simptomatologia de l'efecte advers. Aquest fenomen conegut com a prescripció en cascada tot i presentar una prevalença baixa, pot tenir repercussions econòmiques importants (106). Pel que fa als ingressos hospitalaris, aproximadament un 6% són deguts a reaccions adverses dels medicaments (107). En la gent gran aquesta proporció és més elevada i pot oscil·lar entre el 6 i el 12% dels ingressos (108). Pel que fa als costos associats a l'increment de les visites mèdiques i els ingressos hospitalaris per reaccions adverses medicamentoses en la gent gran, es va estimar en un estudi realitzat a Canadà,

en més de 35 milions de dòlars anuals (109).

A aquests costos li hem de sumar els costos que venen dels propis fàrmacs que es consideren inadequats, i per tant no són necessaris. S'estima que entre la gent major de 70 anys aproximadament el 10% de la despesa farmacèutica, són prescripcions potencialment inadequada (110). Per tant, les PPI's tenen unes conseqüències econòmiques importants i qualsevol estratègia orientada a disminuir-la pot suposar un estalvi econòmic, especialment si aquesta estratègia és econòmica i fàcil d'utilitzar.

2. Hipòtesi i Objectius

2.1. Hipòtesis

- Hi ha una elevada proporció de medicació inadequada entre aquella que prenen els ancians polimedicats de la comunitat.
- La incorporació d'un farmacèutic especialista en els equips d'atenció primària que revisi la medicació dels pacients majors de 70 anys polimedicats que viuen a la comunitat permet millorar l'adequació de la prescripció en termes de:
 - Discontinuació la medicació innecessària o inadequada
 - Ajust de dosi en aquella medicació que ho requereixi
 - Canvi d'un medicament per una alternativa més segura o cost-efectiva
 - Inici de nous tractaments per a condicions clíniques no tractades
- Les recomanacions efectuades per el farmacèutic especialista tenen una àmplia acceptació per part dels metges d'atenció primària
- La intervenció d'estudi permet augmentar l'adherència al tractament farmacològic dels pacients
- La intervenció d'estudi és segura i no comporta un major risc per a la salut ni un augment del consum de recursos sanitaris
- La intervenció d'estudi permet generar un estalvi en la despesa farmacèutica prou important com per que compensi la inversió realitzada

2.2. Objectius

2.2.1. Objectiu general

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'impacte econòmic de la intervenció d'un farmacèutic especialista integrat en els equips d'atenció primària orientada a millorar l'adequació del tractament farmacològic prescrit a les persones ancianes polimedicades que viuen a la comunitat.

2.2.2. Objectius primaris

- Conèixer la proporció de medicació potencialment inadequada en ancians polimedicats que viuen en la comunitat.

- Determinar l'efecte de la intervenció d'estudi (orientada a millorar l'adequació del tractament farmacològic en ancians polimedicats) en termes de:
 - Nombre de medicaments
 - Discontinuat per considerar-se inadequats
 - Amb canvi de dosis per considerar-se inadequada
 - Substituïts per considerar-se inadequats
 - Iniciats per considerar-se necessaris

 - Nombre de pacients en els que:
 - S'ha discontinuat algun medicament per inadequat
 - S'ha ajustat la dosis d'algun dels medicaments per inadequada
 - S'ha canviat algun dels medicaments per una alternativa més cost-efectiva
 - S'ha iniciat un nou tractament per una indicació no tractada

- Conèixer el percentatge d'acceptació per part dels metges d'atenció primària de les recomanacions efectuades pel farmacèutic especialista.
- Determinar l'efecte de la intervenció d'estudi en termes de millora del compliment terapèutic (adherència al tractament).
- Determinar la seguretat de la intervenció d'estudi en termes de:
 - Mortalitat
 - Consum de recursos sanitaris
- Conèixer l'impacte de la intervenció d'estudi en la despesa farmacèutica i estimar el possible retorn econòmic de la inversió feta amb la intervenció d'estudi.

2.2.3. Objectius secundaris

- Conèixer la taxa de reinici de la medicació discontinuada.
- Conèixer quins són els grups de fàrmacs que més freqüentment es consideren inadequats.
- Conèixer si la intervenció comporta algun canvi en la qualitat de vida autopercebuda.
- Conèixer si la intervenció d'estudi és capaç de reduir el nombre de novetats terapèutiques i augmentar el nombre d'EFG.

3. Material i Mètodes

3.1. Disseny

S'ha realitzat un assaig clínic aleatoritzat, obert, multicèntric i amb dues branques d'intervenció paral·leles. L'assaig clínic va ser registrat a la base de dades de clinicaltrials.gov amb el numero d'identificador NCT02275572 sota l'acrònim REMEI.

3.2. Població i àmbit d'estudi

La població d'estudi va incloure ancians de la comunitat no institucionalitzats, de 70 anys o més, que rebien 8 o més medicaments, i eren residents a la ciutat de Mataró o al poble d'Argentona. En aquest projecte han participat tots els centres d'atenció primària de la ciutat de Mataró i del poble d'Argentona. Aquestes àrees bàsiques de salut (ABS) pertanyen a diferents proveïdors de salut, l'Institut Català de la Salut (ICS) i el Consorci Sanitari del Maresme (CSdM). Han participat l'ABS La Riera, ABS Rocafonda, ABS Cerdanyola, ABS Gatassa, ABS Ronda Prim (per part de l'Institut Català de la Salut, ICS) i ABS Argentona, ABS Cirera-Molins i ABS Mataró Centre (per part del Consorci Sanitari del Maresme, CSdM). Tant els dispositius assistencials d'atenció primària de l'ICS com del CSdM disposen des de fa anys d'un equipament modern amb històries clíniques informatitzades i amb ordinadors connectats al sistema d'informació (intranet de la institució) en cadascuna de les consultes. Les ABS van ser els centres operatius de reclutament dels pacients.

En el moment d'iniciar l'estudi, l'any 2012, segons dades publicades a l'Institut Nacional d'Estadística elaborades a partir del padró municipal, la ciutat de Mataró presentava una població de 123.367 habitants dels quals 13.878 (11.2%) tenien 70 anys o més. En el cas del poble d'Argentona, hi havia una població de 11.877 habitants dels quals 1.276 (10.7%) tenien 70 anys o més.

El CSdM gestiona l'hospital de Mataró, l'únic hospital de la ciutat i el de referència per al poble d'Argentona (a 6 Km de distància). El CSdM disposa d'un sistema d'informació complet amb un registre de consultes a urgències, a consultes externes, ingressos hospitalaris, motiu d'ingrés, entre d'altres. El CSdM disposa, a més, de la unitat de recerca amb un equip de professionals amb àmplia experiència en l'organització i gestió de projectes d'investigació, així com en el maneig de bases de dades i anàlisi de dades. En aquesta unitat es va centralitzar la gestió i l'anàlisi estadística de les dades, així com la gestió econòmica i administrativa del projecte.

3.3. Mostra d'estudi

3.3.1. Criteris de selecció

Han sigut candidats a participar totes les persones registrades en els centres d'atenció primària participants a l'estudi (pràcticament el 100% de la població adscrita) i que complien els següents criteris de selecció.

3.3.1.1. Criteris d'inclusió

- Persones de 70 anys o més
- Que rebien de forma habitual o crònica 8 o més medicaments, exceptuant les pomades administrades per via tòpica i medicaments sense recepta
- Residents habituals a la ciutat de Mataró o al poble d'Argentona
- Que van donar el seu consentiment informat i per escrit a participar en l'estudi.

3.3.1.2. Criteris d'exclusió

- Esperança de vida estimada inferior a 6 mesos
- Càncer actiu
- Participació en qualsevol altre assaig clínic o programa específic per a l'avaluació de la medicació en població anciana
- Persones institucionalitzades en residències geriàtriques
- Persones en el programa d'atenció domiciliària (ATDOM)
- Intervenció quirúrgica programada per als propers 6 mesos.

3.3.2. Mostreig i reclutament

A partir de la base de dades d'usuaris atesos de les ABS, els subjectes que es visitaven en la consulta dels metges d'Atenció Primària que participaven a l'estudi i que complien amb els criteris de selecció van ser preseleccionats. Es van

seleccionar aleatòriament 10 pacients de la quota de cadascun dels 54 metges que van participar a l'estudi (540 pacients) i se'ls va citar telefònicament per a una visita de reclutament a l'ABS amb la seva infermera.

En la visita de reclutament la infermera habitual de cada pacient va comprovar que el pacient complia amb tots els criteris d'inclusió i cap d'exclusió. Va informar al pacient verbalment, va entregar el full d'informació i va obtenir el consentiment informat per escrit (del pacient o del seu representant legal). També va omplir les dades basals del quadern de recollida de dades (QRD). Es pot consultar el model de full d'informació, el consentiment informat i el QRD en els annexes 8.6, 8.7 i 8.8 respectivament. El període de reclutament va durar entre febrer i maig de 2012 (4 mesos).

3.3.3. Justificació de la grandària de la mostra

Per a l'estimació de la grandària de la mostra es va considerar com a variable principal el nombre de medicaments prescrits als pacients després de 12 mesos. Acceptant un risc alfa de 0.05 i un risc beta de 0.1 en un contrast bilateral, es va estimar que es necessitaven 254 subjectes per grup (508 subjectes en total) per detectar com estadísticament significativa una diferència de 1.25 medicament entre els dos grups (mínima diferència a detectar que vam considerar clínicament rellevant), assumint una desviació estàndard màxima de 4 unitats (lleugerament superior a la observada en la nostre sèrie de pacients polimedicats) i una taxa de pèrdues de seguiment del 15% als 12 mesos.

3.4. Assignació al grup d'intervenció

Degut a la variabilitat en els hàbits de prescripció dels diferents metges, es va decidir no aleatoritzar metges a realitzar una de les dues branques sinó que es van aleatoritzar subjectes ancians que entrin a participar a l'estudi. Per cada metge de família es va generar un grup de 10 sobres tancats i opacs en els que en el seu dors figurava el número d'identificació del pacient a l'estudi (assignat de forma correlativa segons estricte ordre cronològic de reclutament) i en el seu interior hi havia una targeta amb el mateix número d'identificació i la branca d'intervenció (cas/control) al que aquest subjecte havia estat assignat. Aquesta assignació es va realitzar mitjançant un llistat de nombres aleatoris generat per un programa estadístic específic, que va donar 5 casos i 5 controls per a cada metge.

Aquesta estratègia va comportar que cada metge reclutés 5 ancians en cadascuna de les branques d'estudi, per tant el metge va realitzar ambdues intervencions de forma oberta (no emmascarada).

3.5. Intervenció d'estudi

La intervenció d'estudi va incloure la participació del farmacèutic i el metge de família responsable del pacient. Va constar de tres fases consecutives en el temps. En cadascuna d'elles es van recollir les dades necessàries per al posterior anàlisi.

- Fase I: La primera fase de la intervenció va consistir en la revisió de la medicació per part de farmacèutic especialista. Aquesta revisió es va realitzar des de el servei de farmàcia de l'Hospital de Mataró a partir dels recursos informàtics que permetien consultar la recepta electrònica dels pacients inclosos en el grup intervenció (OMI-AP® o ECAP®). Amb la recepta electrònica impresa, el farmacèutic especialista va aplicar l'algorisme *Good Palliative-Geriàtric Practice* (GP-GP) a cada un dels medicaments que tenia prescrit el pacient. En aquesta fase i per tal de respondre totes i cadascuna de les preguntes de l'algorisme, el farmacèutic va utilitzar diverses eines:
 - Per tal de determinar si hi havia un consens basat en l'evidència per utilitzar o no utilitzar cada un dels medicaments, el farmacèutic va utilitzar els criteris de Beers i/o els criteris STOPP-START, que es poden consultar als annexes 8.3 i 8.4 respectivament.
 - Per a determinar les possibles reaccions adverses va fer servir la fitxa tècnica de cada medicament, el catàleg de medicaments del Col·legi Oficial de Farmacèutics (BOT plus®) i/o l'aplicació informàtica Lexi-Interact®.
 - Per a consultar les dosis habituals de cada medicament i determinar la possible reducció de dosi, el farmacèutic va consultar el BOT plus® i el Geriatric Dosage Handbook (lexicomp, 17th edition, 2012).

A la figura 8, es presenta l'adaptació de l'algorisme GP-GP utilitzat en el nostre estudi.

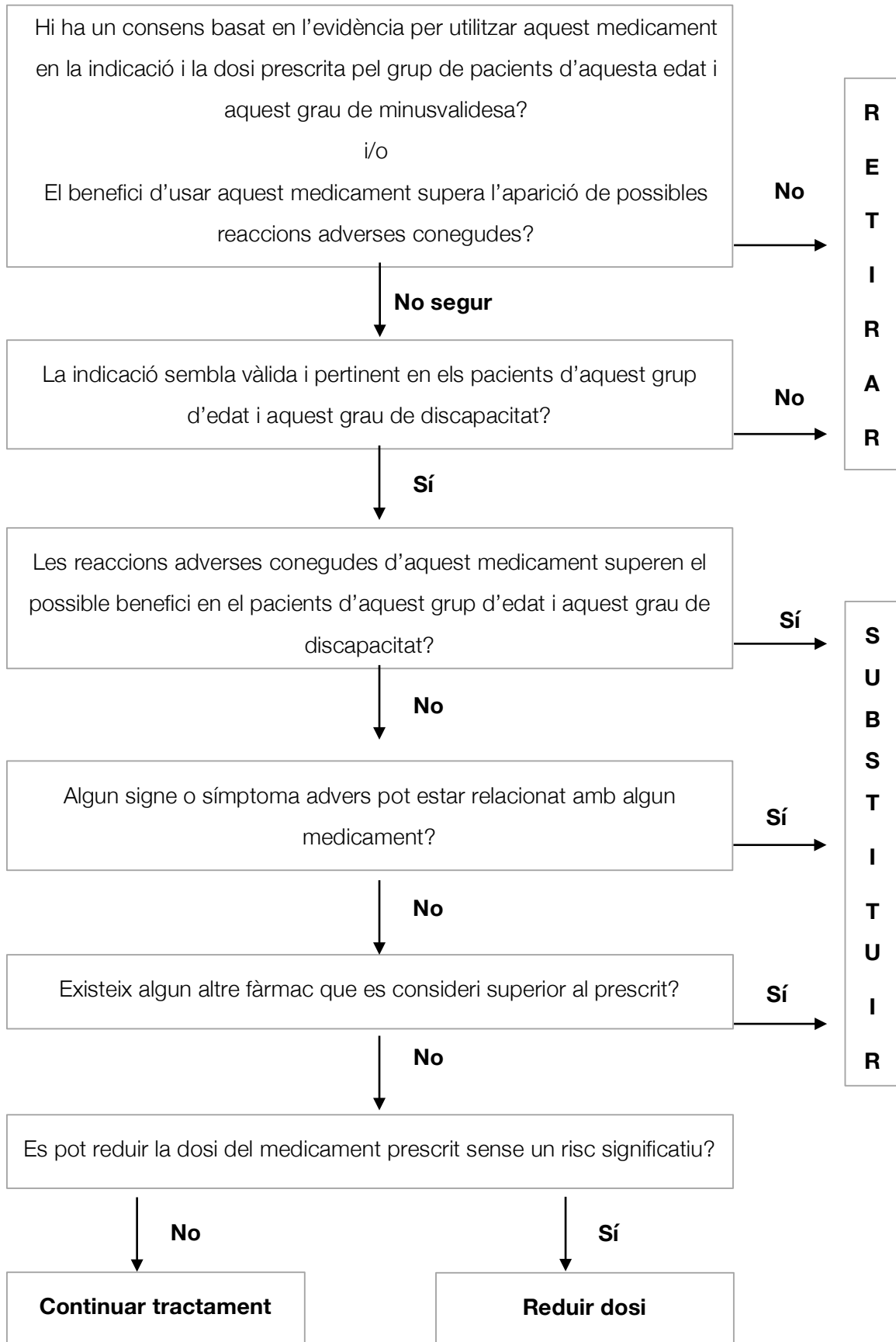


Figura 8. Adaptació algorisme GP-GP

- Fase II: En una segona fase, el farmacèutic especialista va presentar al metge de capçalera responsable del pacient, les recomanacions per a cada medicament després de l'aplicació de l'algorisme GP-GP i mútuament van consensuar i decidir quines recomanacions es presentaven al pacient per a la seva aplicació.
- Fase III: Finalment, el metge responsable va presentar al pacient les recomanacions que havien consensuat amb el farmacèutic i es va prendre la decisió final sobre el pla de medicació.

A la figura 9 es mostra de forma esquemàtica les tres fases de la intervenció.

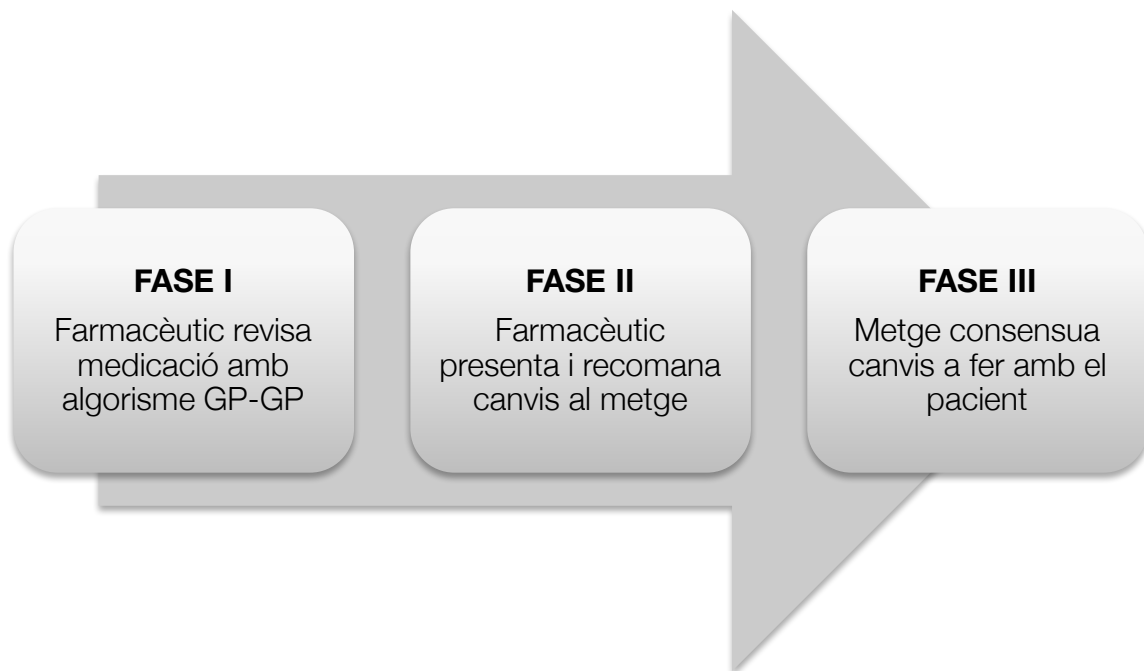


Figura 9. Fases de la intervenció d'estudi

3.6. Intervenció control

Aquest estudi pretenia millorar la prescripció de medicaments en la gent gran de la comunitat en el nostre context on, malgrat existir una important consciència en relació a la prescripció de medicaments, encara hi ha possibilitats de millora. El que es pretenia, doncs, era millorar la pràctica clínica habitual, per això, el grup control va seguir els tractaments i els procediments habituals de control de la medicació per part del metge de capçalera, sense la participació de cap farmacèutic.

3.7. Mesures del resultat clíniques

3.7.1. Mesures de l'adequació de la medicació

- Proporció de pacient amb almenys una recomanació de medicació potencialment inadequada als 3, 6 i 12 mesos, considerats com potencialment inadequats.
 - Proporció de pacients amb almenys una recomanació de discontinuació
 - Proporció de pacients amb almenys una recomanació de canvi de dosi
 - Proporció de pacients amb almenys una recomanació de substitució
 - Proporció de pacients amb almenys una recomanació d'inici de tractament

- Proporció de pacients amb almenys un canvi en el tractament als 3, 6, i 12 mesos, considerats com inadequats.
 - Proporció de pacients en què s'ha discontinuat almenys un medicament
 - Proporció de pacients en què s'ha modificat la dosi d'almenys un medicament
 - Proporció de pacients en els quals s'ha substituït almenys un medicament
 - Proporció de pacients en els quals s'ha iniciat almenys un medicament

- Proporció de medicaments amb canvis als 3, 6 i 12 mesos
 - Proporció de medicaments discontinuats
 - Proporció de medicaments amb una modificació de la dosi
 - Proporció de medicament substituïts per una altre

- Mitjana de medicaments canviats per pacient als 3, 6 i 12 mesos
 - Mitjana de medicaments canviats per pacient
 - Mitjana de medicaments per pacient amb una modificació de la dosi

- Mitjana de medicaments per pacient substituïts per una altre
- Proporció de medicaments reiniciats (després de la retirada) als 3, 6 i 12 mesos

Les fonts d'informació pel registre de la medicació va ser l'història clínica informatitzada (OMI-AP® per el CSdM o ECAP® per a l'ICS) i la base de dades de registre de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA) per al registre de medicació citostàtica, antiretrovirals, eritropoetines, entre d'altres.

3.7.2. Mesures de l'efecte de la intervenció

- Nombre de medicaments prescrits en el moment de la intervenció i als 3, 6 i 12 mesos
- Qualitat de vida autopercebuda (segons el qüestionari EuroQol 5D) basal i als 6 mesos.
- Adherència al tractament (valorat amb el test de Morisky-Green) basal i als 6 mesos

Les fonts d'informació del nombre de medicaments va ser l'història clínica informatitzada (OMI-AP® per el CSdM o ECAP® per al ICS) i la base de dades de registre de la MHDA per al registre de medicació citostàtica, antiretrovirals, eritropoetines, entre d'altres. La informació de la qualitat de vida i l'adherència al tractament va ser obtinguda directament del pacient, a través dels qüestionaris entregats per el metge de capçalera en la visita presencial dels 6 mesos a l'ABS.

3.7.3. Mesures de seguretat de la intervenció

- Mortalitat als 3, 6 i 12 mesos
- Taxa de consultes als dispositius assistencials als 3, 6 i 12 mesos
 - Nombre de visites a atenció primària

- Nombre de visites a consultes externes hospitalàries
- Nombre de proves complementàries realitzades
- Nombre de visites a urgències hospitalàries
- Nombre d'hospitalitzacions

Per al registre del nombre d'hospitalitzacions, consultes externes hospitalàries, proves complementàries, consultes a urgències així com la mortalitat es va utilitzar el sistema d'informació de l'Hospital de Mataró (GIC®).

3.8. Altres variables d'estudi

3.8.1. Característiques del metge prescriptor

- Edat
- Sexe
- Anys d'experiència en l'especialitat
- ABS

3.8.2. Característiques del pacient

- Sociodemogràfiques
 - Edat
 - Sexe
 - Nivell d'estudis (sense estudis, primaris, secundaris o universitaris)
 - Suport familiar (viu sol, amb parella, amb parella i fills, amb fills, amb cuidador)
- Comorbiditats segons consta a la història clínica del pacient
 - Artrosi/reumatisme
 - Cardiopatia isquèmica / insuficiència cardíaca
 - Vasculopatia perifèrica
 - Accident vascular cerebral
 - Malaltia de Parkinson
 - Demència
 - Depressió
 - Càncer
 - Bronquitis crònica / malaltia pulmonar obstructiva crònica
 - Asma
 - Diabetis
 - Úlcera gastroduodenal
 - Reflux gastroesofàgic

- Hepatopatia
- Insuficiència renal crònica
- Síndrome prostàtica
- Dispèpsia
- Hipertensió
- Hiperuricèmia
- Dislipèmia
- Altres

- Exploració física
 - Pes
 - Alçada
 - Índex de massa corporal
 - Tensió arterial sistòlica i diastòlica

3.9. Temps de seguiment

Es va considerar que 12 mesos de seguiment eren suficients per valorar la consolidació de la reducció o canvi de la medicació i els possibles efectes adversos derivats de la intervenció d'estudi, així com l'impacte econòmic de la intervenció. A part de la visita d'intervenció i dels canvis en la medicació que metges i el farmacèutic van consensuar segons els criteris del GP-GP i les guies basades en la millor evidència científica disponible, el pacient va seguir el procediment clínic habitual i podia ser atès pel metge de família o a qualsevol dispositiu sanitari como ho venia fent habitualment. Així mateix, el metge responsable, va seguir els controls que fossin necessaris segons la seva pràctica clínic habitual i/o les recomanacions de les guies o els protocols del centre. En totes les visites de control es van avaluar els signes i símptomes de les malalties de base i tota la medicació del pacient i qualsevol canvi va ser anotat en els QRD's.

3.10. Procediment de treball

Cribratge preliminar

A partir de les bases de dades de les ABS (OMI-AP® o ECAP®) es va treure un llistat de 10 ancians de 70 anys o més polimedicats (8 medicaments o més) de cada una de les quotes del metges participants.

3.10.1. Visita de reclutament

A partir del llistat amb els pacient preseleccionats, la infermera habitual del pacient va realitzar la visita basal de reclutament en la que va realitzar totes i cadascuna de les següents tasques:

- Es va comprovar que el pacient complia amb tots els criteris de selecció establerts
- Es va informar sobre l'estudi (objectius, procediments, visites, ...)
- Es va obtenir el consentiment informat per escrit
- Es van registrar les dades de la visita basal que consten al QRD
- Va assignar el pacient a una de les dues branques d'intervenció,
- Va avisar el farmacèutic sobre la identificació dels pacients assignats al grup intervenció.

3.10.2. Revisió de la medicació per part del farmacèutic

Un farmacèutic especialista va aplicar per a cada medicament dels individus assignats al grup intervenció l'algorisme GP-GP i va utilitzar les eines necessàries per tal de determinar la seva potencial inadequació. Posteriorment va exposar al metge les seves recomanacions i es van consensuar els canvis a fer tenint en compte el context i les circumstàncies personals del pacient. Les recomanacions efectuades pel farmacèutic es van considerar com medicació potencialment inadequada.

3.10.3. Visita d'intervenció (només en els individus assignats al grup intervenció).

El metge va proposar els canvis acordats amb el farmacèutic i es va arribar a un acord final amb el pacient. El metge va registrar els canvis efectuats a la història clínica i el farmacèutic va registrar en els QRD's tots els canvis en la medicació crònica efectuats. Tots els medicaments canviats van ser considerats com a medicació inadequada.

3.10.4. Visita de control de seguretat abans del mes.

Aquesta visita la va fer el metge per tal de valorar possibles signes o símptomes derivats del canvi de medicació. Aquesta visita es considera extra, ja que no era rutinària i és deguda a la intervenció. Es va realitzar només als individus del grup intervenció en els que se'ls hi va fer algun canvi en la seva medicació crònica habitual.

3.10.5. Control dels 3 mesos

Aquest control va ser realitzat pel farmacèutic. La informació es va obtenir a partir de les dades que constaven a l'OMI-AP® o a l'ECAP® sobre medicació i consum de recursos, així com a partir del GIC® pel que fa a consultes a l'hospital o hospitalitzacions.

3.10.6. Control dels 6 mesos

Aquest control va ser presencial a l'ABS. El metge va fer un seguiment de l'evolució del pacient i va avaluar possibles efectes adversos així com administrar els qüestionaris de qualitat de vida i de compliment terapèutic. El farmacèutic va registrar als QRDs la medicació, el consum de recursos durant els últims tres mesos i la mortalitat.

3.10.7. Control dels 12 mesos

Aquest control va ser realitzat pel farmacèutic a partir de les dades que constaven a l'OMI-AP® o a l'ECAP® sobre medicació i consum de recursos, així com a partir del GIC® pel que fa a consultes a l'hospital o hospitalitzacions.

3.11. Avaluació econòmica

S'ha realitzat una anàlisi de cost conjuntament amb l'assaig clínic i s'han valorat els costos entre les dues branques.

3.11.1. Mesures del resultat

- Nombre de fàrmacs prescrits anual i mensuals per pacient
- Despesa anual i mensual en medicaments dispensats al pacient
- Proporció d'EFG dispensades
- Proporció de prescripcions en novetats terapèutiques dispensades
- Diferència entre el consum de fàrmacs els 12 mesos previs i els 12 mesos posteriors a la intervenció
- Estimació d'hores en recursos humans emprats (farmacèutic i metge) i aplicació de les tarifes.

3.11.2. Perspectiva

L'estudi adopta la perspectiva del Servei Català de Salut, que finança el sistema de salut pública al nostre país. No s'han considerat els costos o beneficis més enllà d'aquest punt de vista. Tampoc s'han tingut en compte els guanys o pèrdues de productivitat resultants de la intervenció, donat que la població d'estudi va ser de 70 anys i majors

3.11.3. Horitzó temporal

S'ha considerat un horitzó temporal d'un any després de la intervenció.

3.11.4. Elements de cost

S'han tingut en compte els costos directes atribuïbles a la intervenció del farmacèutic especialista en relació amb la pràctica clínica habitual.

Els elements de cost considerats han estat l'ús de recursos humans i el consum de medicaments, és a dir la despesa farmacèutica. En relació amb els recursos humans, es va estimar que la intervenció de l'estudi requeria una mitjana de 30 minuts d'un farmacèutic per pacient (avaluació de medicaments i discussió amb el metge) i 20 minuts d'un metge per pacient (discussió amb el seu farmacèutic i una visita addicional amb el pacient). La valoració monetària del temps d'aquests professionals va ser possible utilitzant les taules salarials per a cada categoria professional del primer conveni col·lectiu de treball dels hospitals d'aguts, centres d'atenció primària, centres sociosanitaris i centres de salut mental, concertats amb el Servei Català de la Salut publicada en el Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya (111). El cost per hora del facultatiu és de 32,44 €/hora (tant per metges com per farmacèutic especialista) incloent les contribucions a la seguretat social.

En relació a la despesa en fàrmacs, només es van considerar els costos de medicaments dispensats i retirats a la oficina de farmàcia. Per tant, és el cost real en la despesa farmacèutica des de la perspectiva de l'agent finançador. Els preus dels medicaments, el nombre de receptes dispensades, nombre de medicaments genèrics dispensats i el nombre de novetats terapèutiques es van obtenir de la base de dades administrativa de farmàcia del Servei Català de la Salut. També es va obtenir el nombre de medicaments dispensats en els 12 mesos anteriors a la intervenció utilitzant les mateixes fonts de dades.

3.11.5. Anàlisi de sensibilitat

S'ha realitzat una anàlisi de sensibilitat considerant tres escenaris de costos:

- Escenari 1: Basal (30 minuts farmacèutic i 20 minuts de temps de metge)
- Escenari 2: Optimista (20 minuts a 15 minuts farmacèutic metge)
- Escenari 3: Conservador (40 minuts i 30 minuts farmacèutic metge per pacient).

3.12. Gestió i anàlisi de les dades

Totes les dades van ser registrades als QRD's i posteriorment en una base de dades electrònica per a la seva depuració i anàlisi estadístic. Els QRD's no es van moure de l'ABS corresponent fins que es va finalitzar el cas. Es va guardar en un lloc segur (tancat amb clau), prèviament establert, i en el que només hi tenia accés el metge, la infermera i el farmacèutic. Cada metge tenia una carpeta amb els QRD's dels seus pacients.

3.12.1. Anàlisi de dades dels resultats clínics

Les principals característiques dels pacients han sigut analitzades de forma descriptiva, utilitzant mitjanes i desviacions estàndards per a les variables quantitatives i percentatges per a les variables qualitatives.

L'adequació del tractament s'ha analitzat en termes de "recomanacions" pel que fa a medicaments potencialment inadequats i en canvis realment efectuats (una vegada consensuats amb el metge). Les recomanacions i els canvis s'han expressat com a percentatges del total de medicament prescrits i també com a mitjanes per pacient. L'eficàcia de la intervenció es va avaluar mitjançant una anàlisi per intenció de tractar. Per els dos grups, les variables contínues es van comparar mitjançant la prova de la t d'Student o la U de Mann-Whitney i les variables categòriques es van comparar mitjançant la prova de chi-quadrat o la prova exacta de Fisher. En el cas de l'anàlisi per dades aparellades, realitzat en l'anàlisi del test de Morisky-Green i en la qualitat de vida es va realitzar una t-student per a dades aparellades. En tots els casos la significació estadística es va establir en un valor de $p < 0,05$.

3.12.2. Anàlisi dades dels resultats econòmics

A diferència dels resultats clínics, en els resultats econòmics s'ha calculat la diferència entre els grups d'estudi en el consum de medicaments abans dels 12

mesos i 12 mesos després de la intervenció. Les variables contínues es van descriure mitjançant l'ús de mitjanes o medianes (en el cas de distribució no normal) i desviacions estàndard:

- Despesa total en medicaments 12 mesos després de la intervenció
- Increment de medicament 12 mesos abans i després de la intervenció
- Nombre total de receptes 12 mesos després de la intervenció
- Increment de receptes 12 mesos abans front 12 mesos després de la intervenció

Les comparacions basals i de seguiment entre els grups van ser avaluats pel t-test o la prova de Mann Whitney. En el cas de la comparació pre/post estratificat per control/intervenció es va realitzar una t-student per a dades aparellades en aquelles variable que seguien una distribució normal i el test de Wilcoxon per aquelles que no la seguien. En qualsevol cas, la significació estadística es va establir en un valor de $p < 0,05$.

3.13. Aspectes ètics i legals

3.13.1. Consideracions generals

La versió final del protocol d'estudi, el full d'informació al pacient i el full de consentiment informat van ser aprovats pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC 05/12) del centres abans d'incloure cap pacient en l'estudi. A l'annex 8.9 s'adjunta el dictamen amb l'aprovació del CEIC. L'estudi no va començar fins a l'aprovació escrita en poder de l'investigador. L'investigador principal va ser el responsable de notificar al CEIC de qualsevol modificació del protocol, així com els esdeveniments adversos greus que es van produir.

L'estudi es va dur a terme seguint rigorosament les recomanacions ètiques internacionals per a investigació clínica recollides en la Declaració d'Hèlsinki, les normes de bona pràctica clínica i seguint les recomanacions de l'AEMyPS en matèria d'assajos clínics. No va existir una compensació econòmica per als investigadores ni per el centre.

L'assaig clínic va ser registrat a la base de dades de clinicaltrials.gov amb el numero d'identificador NCT02275572 sota l'acrònim REMEI.

3.13.2. Informació al pacient i obtenció del consentiment

L'investigador principal es va assegurar que el subjecte revés una informació verbal i escrita adequada quant a la naturalesa, propòsit i possibles riscos de l'estudi. Els subjectes van ser informats que la seva participació era voluntària i de la seva total llibertat per retirar-se en qualsevol moment de l'estudi. També es va garantir que poguessin realitzar les preguntes oportunes i se'ls hi va donar temps per que consideressin la seva decisió.

L'investigador va obtenir de cadascun dels pacients o dels seus representants legals el consentiment informat firmat i datat abans d'incloure'l a l'assaig. Els consentiments informats firmats van ser conservats per l'investigador

principal. El pacient va rebre una còpia firmada del mateix. No es van realitzar modificacions al model de consentiment informat.

3.13.3. Confidencialitat de les dades

Tot el personal sanitari que va participar a l'estudi (investigador principal, investigadores col·laboradors, personal auxiliar) es van comprometre a guardar rigorós secret professional en relació amb la identitat del subjectes que van participar a l'assaig i amb els resultats obtinguts en el mateix. En el annex 8.10 s'adjunta el compromís de confidencialitat que va signar el personal sanitari involucrat a l'estudi.

Totes los dades recollides en aquest projecte van ser registrades de forma codificada i dissociada, tal i com marca la Llei 41/2002 de 14 de novembre bàsica reguladora de la autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica i Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de Protecció de Dades de Caràcter Personal. Els noms dels pacients no van ser registrats, excepte en la fulla de consentiment informat i en el registre d'identificació del pacient. En el consentiment informat es va explicar que totes les dades van ser emmagatzemades en una base de dades informatitzada mantenint-se la confidencialitat d'acord amb l'establert amb la llei de protecció de dades de caràcter personal 15/99. En aquesta base de dades, els subjectes es van identificar únicament per un codi numèric. Amb la finalitat de protegir la confidencialitat de la informació:

- Les dades que podien identificar el pacient s'han mantingut separades de la resta de la informació en els diferents qüestionaris de l'estudi.
- L'anàlisi de la informació s'ha realitzat sempre de forma agregada i mai individual.
- Tots els investigadors implicats en el projecte s'han compromès a complir les normes necessàries per a preservar la confidencialitat de la

informació facilitada pels participants per la qual van firmar un document de confidencialitat per a tal fi (annex 8.10)

- Los dades personals es van desvincular de les dades clíniques amb la finalitat de protegir la identitat dels participants.
- Totes las bases de dades informàtiques del projecte van ser accessibles únicament als investigadors del projecte, d'acord amb la legislació vigent sobre protecció de dades de caràcter individual.

4. Resultats

4.1. Descripció de la mostra i comparabilitat dels grups d'estudi

Un total de 530 pacients que complien els criteris de selecció de l'estudi van ser reclutats per a participar, dels quals, 27 (5,09%) varen rebutjar a participar. Els 503 pacients restants, que sí acceptaren participar i signaren el consentiment informat, varen ser assignat aleatòriament a un dels grups d'estudi: 252 van ser aleatoritzats al grup intervenció i 251 al grup control. Després del seguiment als 3,6 i 12 mesos, 242 pacients en el grup d'intervenció (96,03%) i 246 pacients en el grup control (98,01%) varen finalitzar l'estudi. En la figura 10 es mostra el diagrama de flux del reclutament i seguiment dels participants a l'estudi.

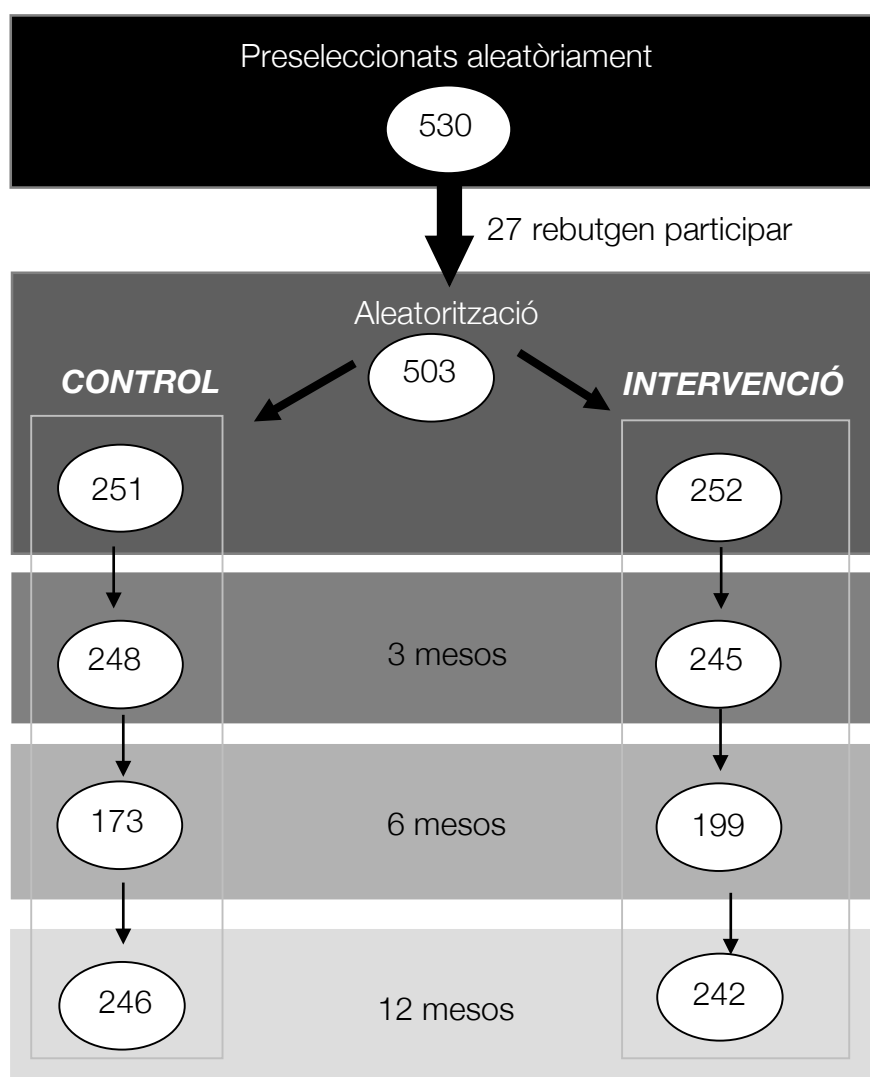


Figura 10. Diagrama de flux REMEI

A l'inici de l'estudi, no es van observar diferències entre els grups en edat, sexe ni índex de massa corporal (IMC). Tampoc es van observar diferències en la mitjana del nombre de medicaments prescrits per pacient, que va ser de 10,8 (2,52) en el grup d'intervenció i 10,9 (2,65) en el grup control (Taula 4).

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--|--------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Edat [mitjana(DT)] | 78,78 (5,46) | 79,16 (5,50) | 0,438 |
| Sexe (Dona) | 144 (57,37%) | 152 (60,31%) | 0,502 |
| IMC [mitjana(DT)] | 29,82 (4,57) | 29,83 (4,64) | 0,979 |
| Nº Medicaments per pacient [mitjana(DT)] | 10,91 (2,65) | 10,79 (2,52) | 0,912 |

Taula 4. Variables demogràfiques, antropomètriques i nombre de medicaments dels grups d'estudi

Pel que fa a variables de caire més social, com el nivell d'estudis i el suport familiar, tampoc es van observar diferències entre ambdós grups (Taula 5).

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Suport Familiar | | | 0,709 |
| - Viu sol | 50 (19,9%) | 59 (23,4%) | |
| - Viu amb la parella | 126 (50,2%) | 127 (50,4%) | |
| - Viu amb la parella i els fills | 22 (8,8%) | 21 (8,3%) | |
| - Viu amb els fills | 42 (16,7%) | 38 (15,1%) | |
| - Viu amb cuidador (>4h al dia) | 7 (2,8%) | 3 (1,2%) | |
| - Viu en residència | 4 (1,6%) | 4 (1,6%) | |

| Nivell d'estudis | 0,706 | |
|---------------------------------|-------------|-------------|
| - Sense Estudis | 106 (42,2%) | 105 (41,8%) |
| - Primaris (EGB o similar) | 115 (45,8%) | 110 (43,6%) |
| - Secundaris (Batxillerat o FP) | 24 (9,6%) | 29 (11,5%) |
| - Universitaris | 6 (2,4%) | 8 (3,2%) |

Taula 5. Variables socials dels grups d'estudi [n(%)]

En la Taula 6 es mostren els pacients reclutats a cada ABS.

| ABS | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) |
|----------------|--------------------------------|------------------------------------|
| La Riera | 39 (15,5%) | 39 (15,5%) |
| Mataró Centre | 35 (13,9%) | 36 (14,3%) |
| Rocafonda | 9 (3,6%) | 10 (4,0%) |
| Cirera Molins | 50 (19,9%) | 49 (19,4%) |
| Ronda Cerdanya | 23 (9,2%) | 30 (11,9%) |
| Gatassa | 30 (12,0%) | 29 (11,5%) |
| Ronda Prim | 28 (11,2%) | 25 (9,9%) |
| Argentona | 37 (14,7%) | 34 (13,5%) |

Taula 6. Pacient reclutats per centre participant [n(%)]

Tots dos grups van ser similars pel que fa a malalties cròniques. Les comorbiditats més freqüents van ser la hipertensió, l'artrosi i la dislipèmia. No es van observar diferències entre els grups, excepte en el cas de a la depressió, que va ser més freqüent en el grup d'intervenció (Taula 7).

| | Grup Control n=251 | Grup Intervenció n=252 | Valor p |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Accident vascular cerebral | 33 (13.2%) | 28 (11.1%) | 0.474 |
| Artrosi | 187 (74.8%) | 197 (78.5%) | 0.330 |
| Asma | 27 (10.8%) | 18 (7.1%) | 0.152 |
| Bronquitis crònica / MPOC | 52 (20.8%) | 59 (23.4%) | 0.481 |
| Càncer | 19 (7.6%) | 15 (6.0%) | 0.463 |
| Cardiopatia isquèmica / Ins. cardíaca | 134 (53.6%) | 127 (50.6%) | 0.501 |
| Demència | 13 (5.2%) | 22 (8.7%) | 0.120 |
| Depressió | 68 (27.2%) | 90 (35.7%) | 0.040 |
| Diabetis | 100 (40.0%) | 104 (41.3%) | 0.772 |
| Dislipèmia | 166 (67.8%) | 170 (68.5%) | 0.850 |
| Dispèpsia | 44 (17.7%) | 57 (22.7%) | 0.161 |
| Hepatopatia | 15 (6.0%) | 16 (6.3%) | 0.871 |
| Hiperuricèmia | 58 (23.5%) | 53 (21.3%) | 0.557 |
| Hipertensió (HTA) | 208 (83.2%) | 205 (81.3%) | 0.587 |
| Malaltia Parkinson | 5 (2.0%) | 7 (2.8%) | 0.568 |
| Malaltia per reflux gastroesofàgic | 39 (15.6%) | 48 (19.0%) | 0.308 |
| Malaltia renal crònica | 44 (17.7%) | 31 (12.3%) | 0.092 |
| Síndrome prostàtica (només homes) | 57 (51.9%) | 56 (56.0%) | 0.554 |
| Úlcera gastoduodenal | 17 (6.8%) | 20 (8.0%) | 0.626 |
| Vasculopatia perifèrica | 80 (32.0%) | 73 (29.0%) | 0.461 |

Taula 7. Comorbiditats dels pacients inclosos a l'estudi [n(%)]

Els medicaments es van classificar en 15 grups terapèutics segons la seva indicació principal i l'escala Anatòmica-Terapèutica-Química (ATC). La taula 8 recull el total de prescripcions per a cada grup a l'inici de l'estudi, sense observar-se diferències en ambdós grups. Destaquen el grup d'altres tractaments, els antihipertensius, els analgèsics i els IBP's com els fàrmacs més prescrits en els pacients d'estudi.

| | Grup Control (n=2.738) | Grup Intervenció (n=2.709) | Valor p |
|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| Analgèsics (AINE's, opiacis, altres) | 252 (9,20%) | 231 (8,53%) | 0,391 |
| Antiagregants i Anticoagulants | 162 (5,92%) | 172 (6,35%) | 0,534 |
| Antidepressius | 78 (2,85%) | 93 (3,43%) | 0,244 |
| ADOs i Insulina | 152 (5,55%) | 157 (5,80%) | 0,725 |
| Antihipertensius | 490 (17,9%) | 478 (17,64%) | 0,832 |
| Antipsicòtics | 2 (0,07%) | 7 (0,26%) | 0,107 |
| Benzodiazepines | 123 (4,49%) | 112 (4,13%) | 0,548 |
| Corticoides | 15 (0,55%) | 15 (0,55%) | > 0,999 |
| Fàrmacs per l'osteoporosi | 122 (4,46%) | 115 (4,35%) | 0,739 |
| Hipocolesterolemiant | 173 (6,32%) | 187 (6,90%) | 0,413 |
| Inhaladors | 123 (4,49%) | 131 (4,84%) | 0,563 |
| IBPs i antiàcids | 226 (8,25%) | 229 (8,45%) | 0,807 |
| Laxants | 42 (1,53%) | 38 (1,40%) | 0,736 |
| Teràpia cardíaca | 109 (3,98%) | 138 (5,09%) | 0,051 |
| Altres tractaments | 669 (24,43%) | 606 (22,37%) | 0,073 |

Taula 8 Total de fàrmacs prescrits per pacient classificats en grups per a cada grup [n (%)]

4.2. Adequació de la medicació

A continuació es descriuen els resultats de la intervenció d'estudi en el grup intervenció. Abans de la intervenció la mitjana (DT) de medicaments per pacient en el grup intervenció era de 10,79 (2,52) i després de la intervenció era de 10,03 (2,63) amb una diferència estadísticament significativa ($p < 0,001$).

4.2.1. Total de medicaments adequats

El total de medicaments prescrits en el grup intervenció va ser de 2.709. D'aquests, el farmacèutic especialista va identificar 718 (26,5%; IC 95% 23,3-29,7) medicaments com a potencialment inadequats, i va fer recomanacions de discontinuació, canvi de dosi, substitució per un medicament més cost-efectiu o d'inici de tractament segons cada cas. Globalment el grau d'acceptació de les recomanacions efectuades per part del metge de família responsable del pacient va ser del 80,9%. En la taula 9 es mostren les recomanacions realitzades, els canvis finalment efectuats i el grau d'acceptació per a cada tipus d'inadequació.

| | Prescripcions (n) | Potencialment inadequats [n(%)] | Canvis realitzats [n(%)] | Percentatge d'acceptació |
|------------------|-----------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Discontinuació | 2709 | 356 (12,9 %) | 250 (9,2%) | 70,2 % |
| Canvi de dosi | 2709 | 176 (6,4 %) | 187 (6,9 %) | 106,2 % |
| Substitució | 2709 | 127 (4,6 %) | 85 (3,1 %) | 66,9 % |
| Inici tractament | 2709 | 59 (2,2 %) | 59 (2,2 %) | 100 % |
| Total | 2709 | 718 (26,5 %) | 581 (21,4 %) | 80,9 % |

Taula 9. Recomanacions, canvis i grau d'acceptació dels medicaments revisats en el grup intervenció (n=252)

Dels 718 medicaments identificats pel farmacèutic com a medicaments potencialment inadequats, i després de la discussió amb els metges responsables de cada pacient, es van realitzar 581 canvis, el que significa que el 21,4% (IC95% 18,1-24,7) de les prescripcions van ser qualificats com a realment inadequades. En altres paraules, un de cada quatre (26,5%; IC 95% 23,3-29,7) medicaments es va considerar com a medicament potencialment inadequat i finalment un de cada cinc (21,4%; IC95% 18,1-24,7) medicaments es va considerar com a inadequat.

La discontinuació de tractament va ser la recomanació o canvi realitzat més habitual. Aproximadament, una de cada dues potencials inadequacions o inadequacions van ser de discontinuació de tractament (Figura 11).

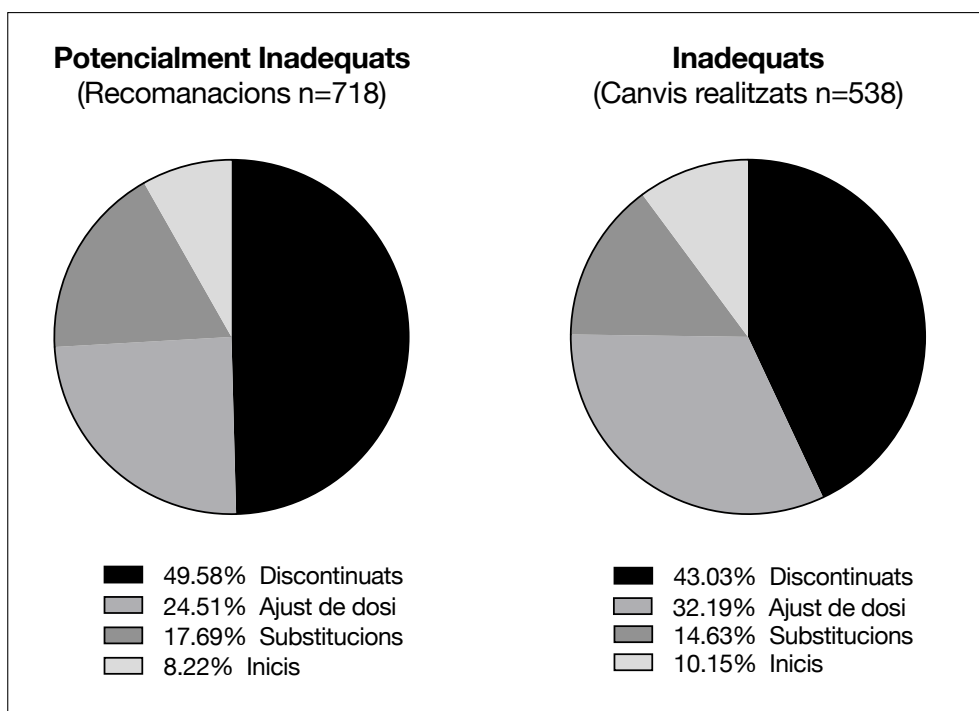


Figura 11. Recomanacions (Potencialment inadequats) i Canvis realitzats (Inadequats)

4.2.2. Pacients amb recomanacions o canvis realment efectuats

En el 95,6% (n=241) dels pacients el farmacèutic va realitzar alguna recomanació de discontinuar el medicament, canviar la dosi, substituir per una alternativa més cost-efectiva o iniciar de tractament. Finalment es va realitzar algun canvi en el 80,6% (n=203) del pacients. En la taula 10 es mostren els resultats del nombre i percentatge de pacient amb alguna recomanació i els

canvis realment efectuats. Tal i com succeeix en l'anàlisi per nombre de medicaments, la discontinuació va ser la recomanació o el canvi més realitzat.

| | Pacients | Pacients amb recomanacions efectuades | Pacients amb canvis realment efectuats |
|------------------|-----------------|--|---|
| Discontinuació | 252 | 197 (78,2 %) | 146 (57,9 %) |
| Canvi de dosis | 252 | 121 (48,0 %) | 118 (46,8 %) |
| Substitució | 252 | 103 (40,87%) | 72 (28,6 %) |
| Inici tractament | 252 | 51 (20,2%) | 51 (20,2%) |
| Total | 252 | 241 (95,6 %) | 203 (80,6 %) |

Taula 10. Recomanacions i canvis realment efectuat per pacient [n(%)]

4.2.3. Mitjana de recomanacions per pacient

La mitjana (DT) de recomanacions efectuades per pacient va ser de 2,62 (1,49) i es van realitzar 2,07 (1,64) canvis per pacient. En la taula 11 es mostren les mitjanes (DT) de les recomanacions i canvis realment efectuats per pacient segons el tipus d'inadequació.

| | Mitjana de recomanacions per pacient | Mitjana de canvis per pacient |
|------------------|---|--------------------------------------|
| Discontinuació | 1.41 (1,28) | 0,99 (1,17) |
| Canvi de dosis | 0,70 (0,88) | 0,74 (0,98) |
| Substitució | 0,57 (0,72) | 0,34 (0,58) |
| Inici tractament | 0,23 (0,50) | 0,23 (0,50) |
| Total | 2,62 (1,49) | 2,07 (1,64) |

Taula 11. Mitjanes recomanacions i canvis per pacient [mitjana(DT)]

4.2.4. Tipus de medicaments adequats

La taula 12 recull per al grup intervenció el nombre de recomanacions efectuades i els canvis realment realitzats per a cada grup de medicaments. Els resultats es presenten a la taula ordenats de major a menor percentatge de canvis realitzats per tal d'observar quin són els grups de medicaments més implicats en la inadequació. Destaquen les benzodiazepines, els IBPs i els analgèsics, com els tres grups de fàrmacs amb més inadequació, és a dir de canvis realitzats.

| | Total | Recomanacions | Canvis | Acceptació |
|------------------------------|--------------|----------------------|---------------|-------------------|
| | (n) | [n (%)] | [n (%)] | % |
| Benzodiazepines | 112 | 37 (33,0%) | 37 (33,0%) | 100,0% |
| IBPs i antiàcids | 229 | 124 (54,1%) | 73 (31,9%) | 58,9% |
| Analgèsics | 231 | 72 (31,2%) | 72 (31,2%) | 100,0% |
| Fàrmacs per l'osteoporosi | 115 | 36 (31,1%) | 34 (29,6%) | 94,4% |
| Antipsicòtics | 7 | 2 (28,6%) | 2 (28,6%) | 100,0% |
| Antidepressius | 93 | 27 (29,0%) | 26 (28,0%) | 96,3% |
| Altres tractaments | 606 | 181 (29,9%) | 145 (23,9%) | 80,1% |
| Hipocolesterolemiant | 187 | 41 (21,9%) | 31 (16,6%) | 75,6% |
| Antihipertensius | 478 | 87 (18,2%) | 76 (15,9%) | 87,4% |
| ADOs i Insulina | 157 | 29 (18,5%) | 25 (15,9%) | 86,2% |
| Inhaladors | 131 | 15 (11,5%) | 19 (14,5%) | 126,7% |
| Corticoides | 15 | 2 (13,3%) | 2 (13,3%) | 100,0% |
| Antiagregants/Anticoagulants | 172 | 35 (20,3%) | 22 (12,8%) | 62,9% |
| Laxants | 38 | 3 (7,9%) | 4 (10,5%) | 133,3% |

| | | | | |
|------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------|
| Teràpia cardíaca | 138 | 27 (19,6%) | 13 (9,4%) | 48,1% |
| Total | 2709 | 718 (26,5%) | 581 (21,4%) | 80,9% |

Taula 12. Recomanacions, canvis i percentatge d'acceptació de les recomanacions efectuades per a cada grup de medicaments

En la taula 13 es mostren el tipus de canvi realitzat (discontinuació, ajust de dosi, substitució de medicament o inici de tractament) per a cada grup de medicaments, ordenat segons el grau d'inadequació, igual que en la taula anterior.

| Grup de medicaments | Discontinuats | Canvi dosi | Substituïts | Iniciats |
|--------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| (n) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Benzodiazepines (37) | 8 (21,6%) | 12 (32,4%) | 12 (32,4%) | 5 (13,5%) |
| IBPs i antiàcids (73) | 38 (52,1%) | 29 (39,7%) | 6 (8,2%) | - |
| Analgèsics (72) | 31 (43,1%) | 21 (29,2%) | 8 (11,1%) | 12 (16,7%) |
| Fàrmacs per l'osteoporosi (34) | 21 (61,8%) | 4 (11,8%) | 5 (14,7%) | 4 (11,8%) |
| Antipsicòtics (2) | 2 (100%) | - | - | - |
| Antidepressius (26) | 8 (30,8%) | 5 (19,2%) | 7 (26,9%) | 6 (23,1%) |
| Altres tractaments (145) | 76 (52,4%) | 51 (35,2%) | 11 (7,6%) | 7 (4,8%) |
| Hipocolesterolemiant (31) | 15 (48,4%) | 11 (35,5%) | 2 (6,5%) | 3 (9,7%) |
| Antihipertensius (76) | 19 (25,0%) | 23 (30,3%) | 20 (26,3%) | 14 (18,4%) |
| ADOs / Insulina (25) | 6 (24,0%) | 7 (28,0%) | 10 (40,0%) | 2 (8,0%) |
| Inhaladors (19) | 5 (26,3%) | 8 (42,1%) | 4 (21,1%) | 2 (10,5%) |
| Corticoides (2) | - | 2 (100%) | - | - |
| Antiagregants/Anticoag. (22) | 8 (36,4%) | 13 (59,1%) | - | 1 (4,5%) |

| | | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Laxants (4) | 2 (50,0%) | 1 (25,0%) | - | 1 (25,0%) |
| Teràpia cardíaca (13) | 11 (84,6%) | - | - | 2 (15,4%) |
| Total (n=581) | 250 (43,0%) | 187 (32,2%) | 85 (14,6%) | 59 (10,2%) |

Taula 13. Tipus de canvi realitzat segons grup de medicaments [n(%)]

A la figura 12, observem els canvis realitzats en termes absoluts. Destaca que, de les 581 inadequacions, els grups de medicaments que van ser objecte d'un major nombre de canvis era el grup d'altres tractaments, seguit dels antihipertensius, els IBP's i els analgèsics. Com s'ha comentat anteriorment (Taula 8), aquests grups són els més prescrits als pacients de l'estudi.

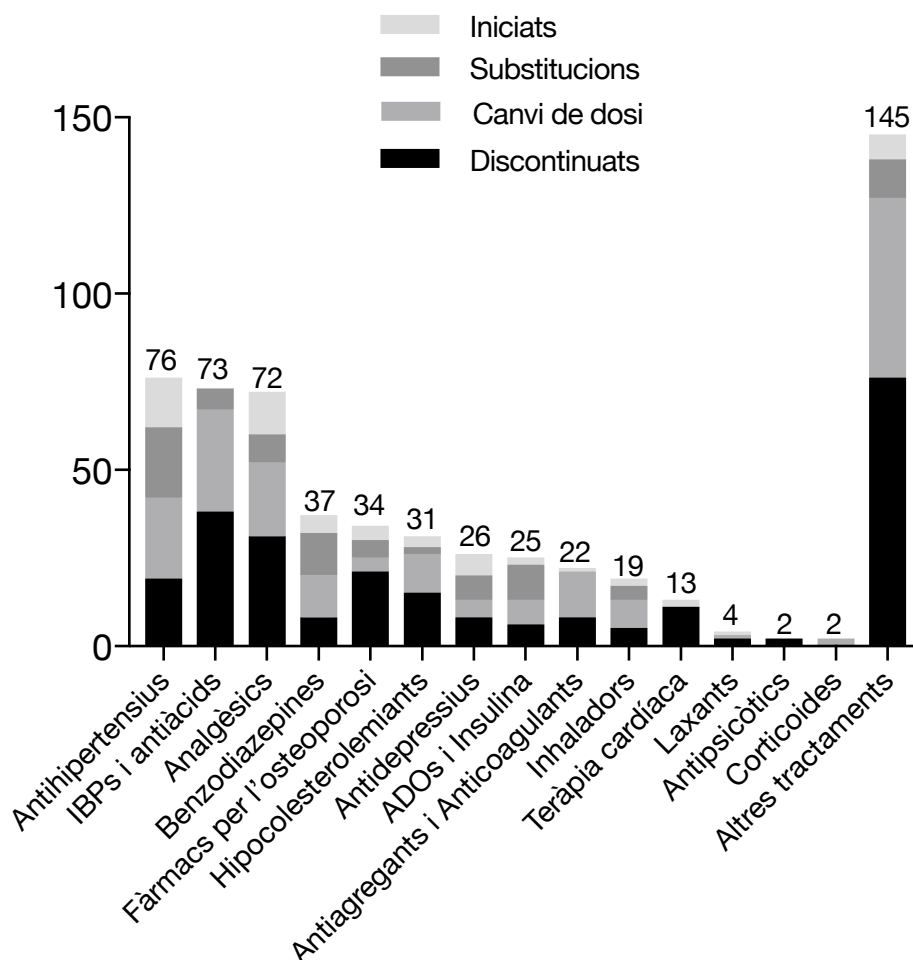


Figura 12. Nombre de canvis en termes absoluts (n)

4.2.5. Resum principals resultats adequació de la medicació

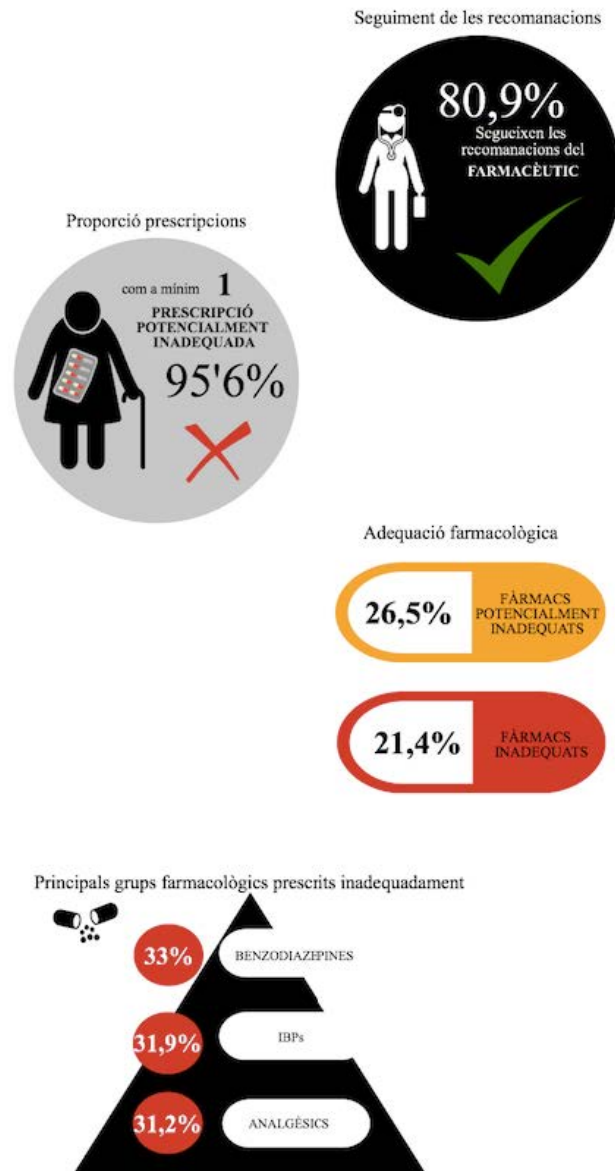
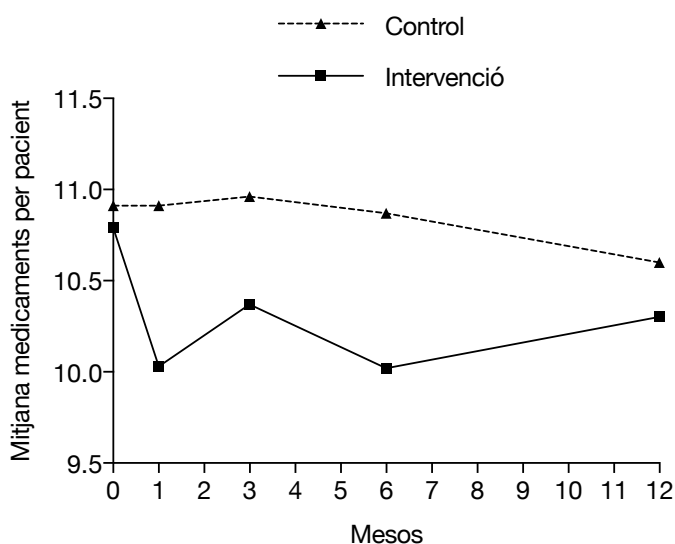


Figura 13. Infografia principals resultats adequació medicació

4.3. Efectivitat en la millora de l'adequació

4.3.1. Canvi en la mitjana de medicaments prescrits

Tal com s'ha descrit anteriorment, després de la intervenció, el nombre de medicaments prescrits als subjectes del grup d'intervenció es va reduir a una mitjana de 10,03 (2,63) medicaments per pacient. A la figura 14 es mostra l'evolució en la mitjana del nombre de medicaments prescrits per pacient als 3, 6 i 12 mesos de la intervenció en ambdós grups, observant-se diferències estadísticament significatives després de la intervenció, als 3 i 6 mesos.

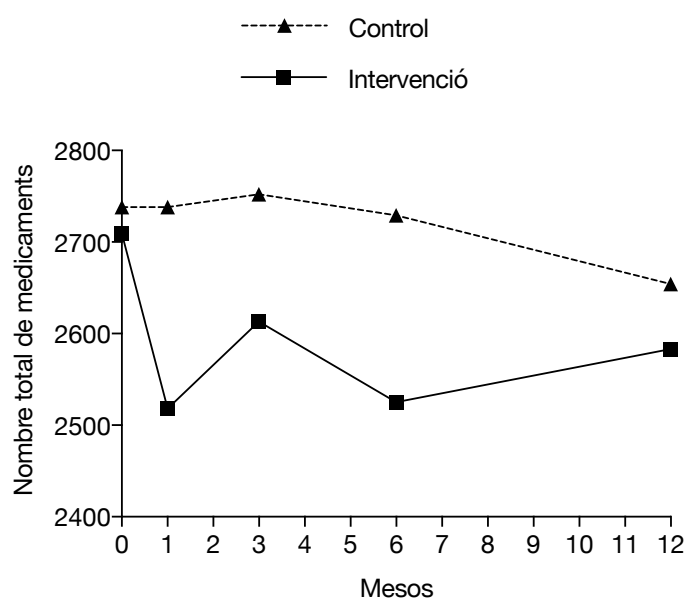


| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------|
| Basal | 10,91 (2,65) | 10,79 (2,53) | 0,912 |
| Intervenció | 10,91 (2,65) | 10,03 (2,63) | 0,001 |
| 3 mesos | 10,96 (2,75) | 10,37 (2,74) | 0,036 |
| 6 mesos | 10,87 (2,82) | 10,02 (2,68) | 0,001 |
| 12 mesos | 10,60 (2,96) | 10,30 (3,01) | 0,220 |

Figura 14. Evolució de la mitjana de medicaments per pacient durant 12 mesos [mitjana(DT)]

4.3.2. Canvi en el nombre absolut de medicaments prescrits

El nombre absolut de medicaments dels pacient del grup intervenció va baixar de 2.709 a 2.518 (-7,05%), tenint en compte les 250 discontinuacions i els 59 inicis de tractament. En la figura 14 es presenta l'evolució en el nombre de medicaments en ambdós grups al llarg dels 12 mesos de seguiment així com la reducció de medicació en cada grup respecte el valor inicial o basal. En la figura s'observa una evolució similar i congruent amb la la figura anterior (Figura 15).



| | Grup Control (n=251) | | Grup Intervenció (n=252) | |
|--------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| | Nombre medicaments | Reducció medicació respecte Basal | Nombre medicaments | Reducció medicació respecte Basal |
| Basal | 2.738 | | 2.709 | - |
| Intervenció | 2.738 | - | 2.518 | -7,05% |
| 3 mesos | 2.752 | +0,51% | 2.613 | -3,54% |
| 6 mesos | 2.729 | -0,32% | 2.525 | -6,79% |
| 12 mesos | 2.654 | -2,00% | 2.583 | -4,65% |

Figura 15. Evolució del total de medicaments prescrits durant 12 mesos

4.3.2.1. Nombre de medicaments discontinuats

Tenint en compte els 59 medicament afegits, el percentatge de medicaments discontinuats va ser superior en el grup intervenció i es va mantenir superior durant els 12 mesos de seguiment, amb una diferència estadísticament significatives entre el dos grups d'estudi (Taula 14).

| | Grup Control (n=2.738) | Grup Intervenció (n=2.709) | Valor p |
|--------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Intervenció | - | 250 (9,06%) | - |
| 3 mesos | 106 (3,87%) | 320 (11,60%) | < 0,001 |
| 6 mesos | 213 (7,77%) | 491 (17,80%) | < 0,001 |
| 12 mesos | 514 (18,77%) | 679 (24,61%) | < 0,001 |

Taula 14. Evolució medicaments discontinuats durant 12 mesos

4.3.2.2. Nombre de medicaments amb canvi de dosi

Els medicaments en el que va ser necessari un canvi de dosi, també va ser superior en el grup intervenció i es va mantenir significativament superior durant els 12 mesos de seguiment (Taula 15).

| | Grup Control (n=2.738) | Grup Intervenció (n=2.758) | Valor p |
|--------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Intervenció | - | 187 (6,78%) | - |
| 3 mesos | 45 (1,64%) | 243 (8,81%) | < 0,001 |
| 6 mesos | 78 (2,84%) | 273 (9,89%) | < 0,001 |
| 12 mesos | 92 (3,36%) | 287 (10,41%) | < 0,001 |

Taula 15. Evolució medicaments amb canvi de dosi durant 12 mesos

4.3.2.3. Nombre de medicaments substituïts

Durant els 12 mesos de seguiment, també es va mantenir estadísticament superior en el grup intervenció, els medicaments els quals es van substituir per una alternativa més cost-efectiva (Taula 16).

| | Grup Control (n=2.738) | Grup Intervenció (n=2.758) | Valor p |
|--------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Intervenció | - | 85 (3,08%) | - |
| 3 mesos | 49 (1,79%) | 124 (4,49%) | < 0,001 |
| 6 mesos | 78 (2,84%) | 168 (6,09%) | < 0,001 |
| 12 mesos | 161 (5,88%) | 239 (8,67%) | < 0,001 |

Taula 16. Evolució medicaments substituïts durant 12 mesos

4.3.3. Pacients amb algun canvi efectuat

En 203 pacients (80,6%) es va realitzar algun canvi que podia ser de discontinuació, canvi de dosi, substitució o inici de tractament. Es va observar que en el grup en el que es va realitzar la intervenció, les diferències es mantenen als 3, 6 i 12 mesos, tant pel que fa a medicaments discontinuats, com a medicaments que van requerir un canvi en la seva dosificació com als medicaments que es van substituir per una alternativa més cost-efectiva (Taules 17,18 i 19 respectivament).

4.3.3.1. Pacients amb medicaments discontinuats

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Intervenció | - | 146 (57,93%) | - |

| | | | |
|-----------------|--------------|---------------|-------------------|
| 3 mesos | 65 (25,89%) | 165 (65,47%) | < 0,001 |
| 6 mesos | 111 (44,22%) | 194 (76,98 %) | < 0,001 |
| 12 mesos | 189 (75,29%) | 215 (85,31%) | 0,008 |

Taula 17. Nombre de pacients amb medicaments discontinuats [n(%)]

4.3.3.2. Pacients amb medicaments amb canvi de dosi

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Intervenció | - | 118 (46,82%) | - |
| 3 mesos | 40 (15,94%) | 136 (53,97%) | < 0,001 |
| 6 mesos | 63 (25,10%) | 145 (57,53%) | < 0,001 |
| 12 mesos | 69 (27,49%) | 152 (60,31%) | < 0,001 |

Taula 18. Nombre de pacients amb medicaments amb canvi de dosi [n(%)]

4.3.3.3. Pacients amb medicaments substituïts

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Intervenció | - | 72 (28,57%) | - |
| 3 mesos | 42 (16,73%) | 91 (36,11%) | < 0,001 |
| 6 mesos | 63 (25,10%) | 109 (43,25%) | < 0,001 |
| 12 mesos | 109 (43,42%) | 137 (54,36%) | 0,017 |

Taula 19. Nombre de pacients amb medicaments substituïts [n(%)]

4.3.4. Comparació de la mitjana de canvis pacient

Per a cada pacient es van realitzar una mitjana de 2,07 (1,64) canvis. La mitjana de discontinuacions per pacient (Taula 20), canvi de dosi (Taula 21) o canvi de medicament (Taula 22) va ser superior en el grup intervenció respecte el grup control als 3, 6 i 12 mesos (Taulas 20, 21 i 22).

4.3.4.1. Mitjana de discontinuacions per pacient

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Intervenció | - | 0,99 (1,17) | - |
| 3 mesos | 0,42 (0.90) | 1,27 (1,29) | < 0,001 |
| 6 mesos | 0,85 (1.27) | 1,95 (1,67) | < 0,001 |
| 12 mesos | 2,05 (1.91) | 2,69 (1,98) | < 0,001 |

Taula 20. Mitjana de medicaments discontinuats per pacient [mitjana (DT)]

4.3.4.2. Mitjana de canvis de dosi per pacient

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Intervenció | - | 0,74 (0,98) | - |
| 3 mesos | 0,18 (0,43) | 0,96 (1,15) | < 0,001 |
| 6 mesos | 0,31 (0,58) | 1,08 (1,22) | < 0,001 |
| 12 mesos | 0,37 (0,65) | 1,14 (1,25) | < 0,001 |

Taula 21. Mitjana de canvis de dosi de medicaments per pacient [mitjana (DT)]

4.3.4.3. Mitjana de substitucions per pacient

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Intervenció | - | 0,34 (0,58) | - |
| 3 mesos | 0,19 (0,46) | 0,49 (1,15) | < 0,001 |
| 6 mesos | 0,31 (0,59) | 0,67 (0,97) | < 0,001 |
| 12 mesos | 0,64 (0,85) | 0,95 (1,16) | 0,005 |

Taula 22. Mitjana de substitucions de medicaments per pacient [mitjana (DT)]

4.3.5. Reinicis de medicació

Es van registrar tots els reinicis de la medicació que va ser discontinuada en el moment de la intervenció, així com els reinicis de la medicació que s'havia discontinuat durant els 12 mesos de seguiment, tenint en compte els medicaments discontinuats acumulats. A la taula 23 es mostra el percentatge de la medicació reiniciada respecte els discontinuats als 3, 6 i 12 mesos.

| | Grup Control | Grup Intervenció |
|-------------------|---------------------|-------------------------|
| 0-3 mesos | - | 30 (12,0%) |
| 0-6 mesos | 6 (5,7%) | 51 (15,9%) |
| 0-12 mesos | 24 (11,3%) | 88 (17,9%) |

Taula 23. Reinicis de medicació acumulats [n (%)]

4.3.6. Inicis de tractament i nous medicaments afegits

En el moment de la intervenció es van afegir 59 medicaments en el grup intervenció per les recomanacions del farmacèutic. Als 3, 6 i 12 mesos, es van

registrar qualsevol tractament iniciat, sense trobar-se diferències entre el grup control i el grup intervenció (Figura 16).

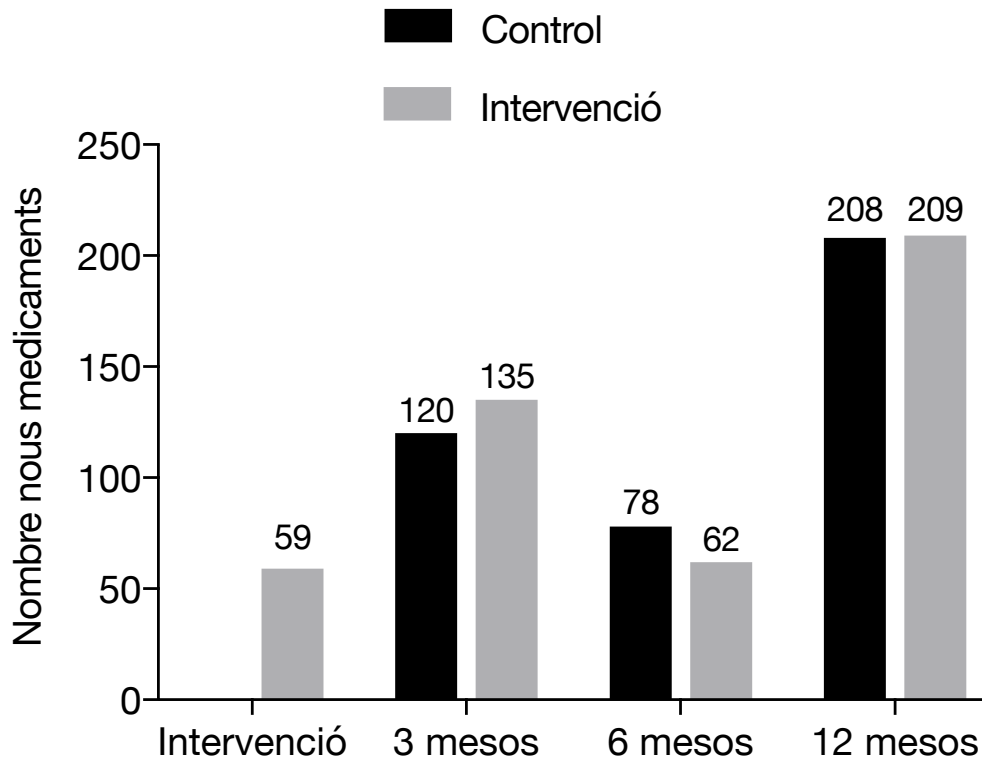
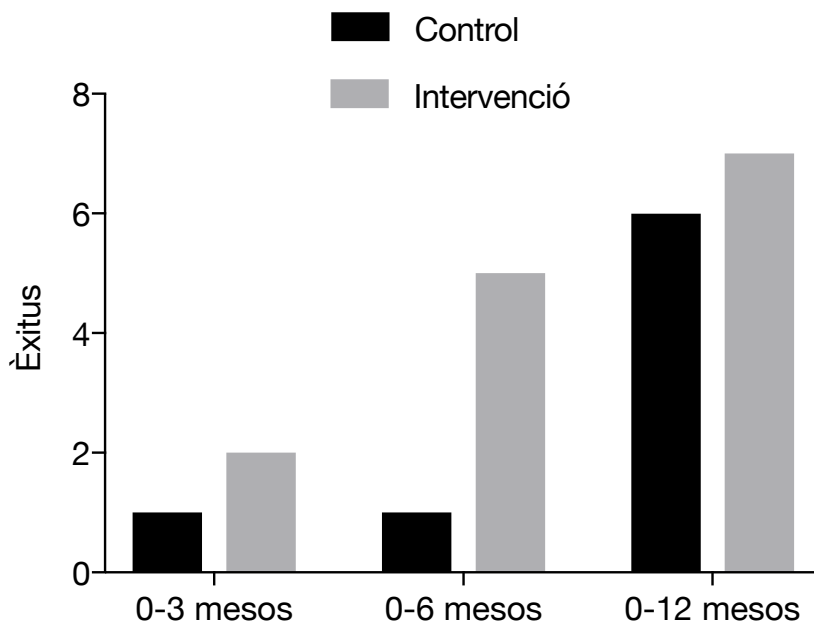


Figura 16. Nous medicaments afegits als 0,3,6 i 12 mesos

4.4. Resultats en la seguretat de la intervenció

4.4.1. Mortalitat

No es van observar diferències entre el grup control i intervenció en la mortalitat acumulada als 3, 6 i 12 mesos (Figura 17).



| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------|---------|
| 0-3 mesos | 1 (0,39%) | 2 (0,79%) | 1,000 |
| 0-6 mesos | 1 (0,39%) | 5 (1,98%) | 0,216 |
| 0-12 mesos | 6 (2,39%) | 7 (2,78%) | 0,784 |

Figura 17. Nombre d'èxitus acumulat als 3, 6 i 12 mesos [n (%)]

Es van registrar totes les causes de mortalitat dels pacients inclosos en el grup intervenció i cap d'elles es va relacionar causalment amb el canvi de medicaments. La taula 24 mostra per a cada pacient del grup intervenció la causa d'èxitus i la intervenció realitzada (medicament implicat i canvi efectuat).

| | Causa d'èxitus | Medicament | Canvi realitzat |
|------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Pacient 1 | Càncer pàncrees | Àcid acetil salicílic | Canvi de dosi |
| | | Clorazepat dipotàssic | Substitució (Lorazepam) |
| Pacient 2 | Xoc sèptic | Losartan | Discontinuació |
| | | Enalapril | Canvi de dosi |
| | | Glibenclàmida | Substitució (Gliclazida) |
| Pacient 3 | Infecció respiratòria | Omeprazol | Discontinuació |
| Pacient 4 | Insuficiència Cardíaca | Tamsulosina | Discontinuació |
| | | Solifenacina | Discontinuació |
| | | Paracetamol | Inici tractament |
| Pacient 5 | Insuficiència Cardíaca | Repaglinida | Canvi de dosi |
| | | Bisoprolol | Canvi de dosi |
| | | Furosemida | Inici tractament |
| | | Citalopram | Inici tractament |
| Pacient 6 | Infart Agut Miocardi | Pregabalina | Canvi de dosi |
| Pacient 7 | Diarrea i deshidratació | Diazepam | Discontinuació |
| | | Prednisona | Canvi de dosi |

Taula 24. Causes mortalitat i intervencions realitzades del grup intervenció

4.4.2. Consum de recursos sanitaris

La mitjana (DT) per pacient de visites realitzades a les ABS durant tot l'any de seguiment va ser de 24,0 (16,8) en el grup intervenció i de 23,0 (14,1) en el grup control, sense observar-se diferències estadísticament significatives entre ambdós grups ($p=0,670$). Durant els tres primers mesos, el nombre de visites a les àrees bàsiques de salut va ser estadísticament superior en el grup intervenció respecte el grup control ($p<0,001$). No es van observar diferències als 3-6 mesos i als 6-12 mesos (Figura 18).

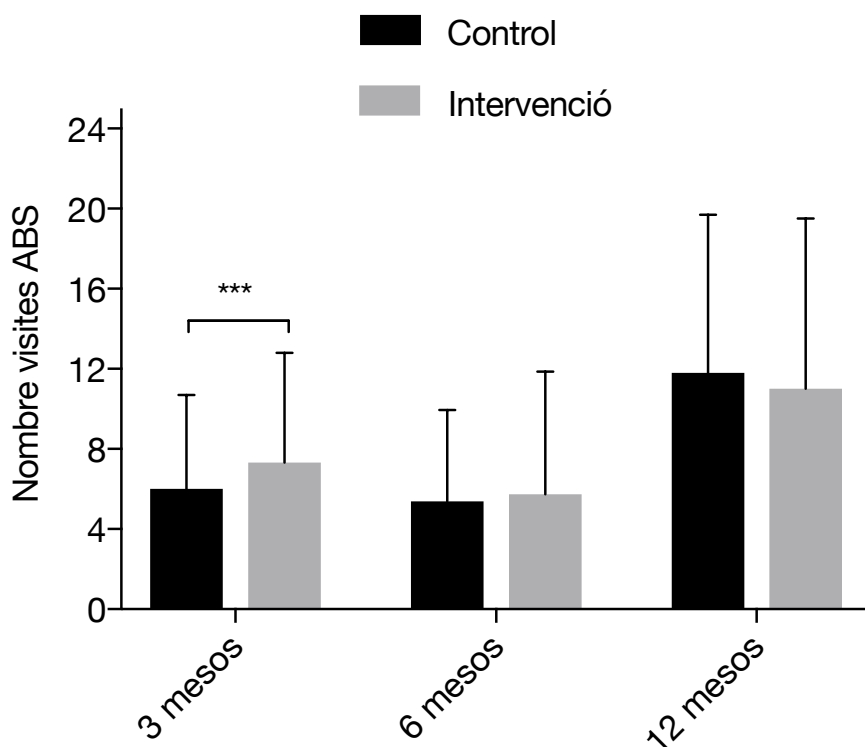


Figura 18. Mitjana de visites acumulades a l'ABS [mitjana (DT)]

Desagregant les dades entre visites urgents, programades per a control d'infermeria i programades pel metge/ssa, es van observar diferències entre els grups d'estudi. La mitjana de visites programades pel metge/ssa en els tres primers mesos ($p<0,001$) va ser superior en el grup intervenció. En canvi, la

mitjana de visites per control d'infermeria als 12 mesos va ser superior en el grup control ($p=0,040$) (Figura 19).

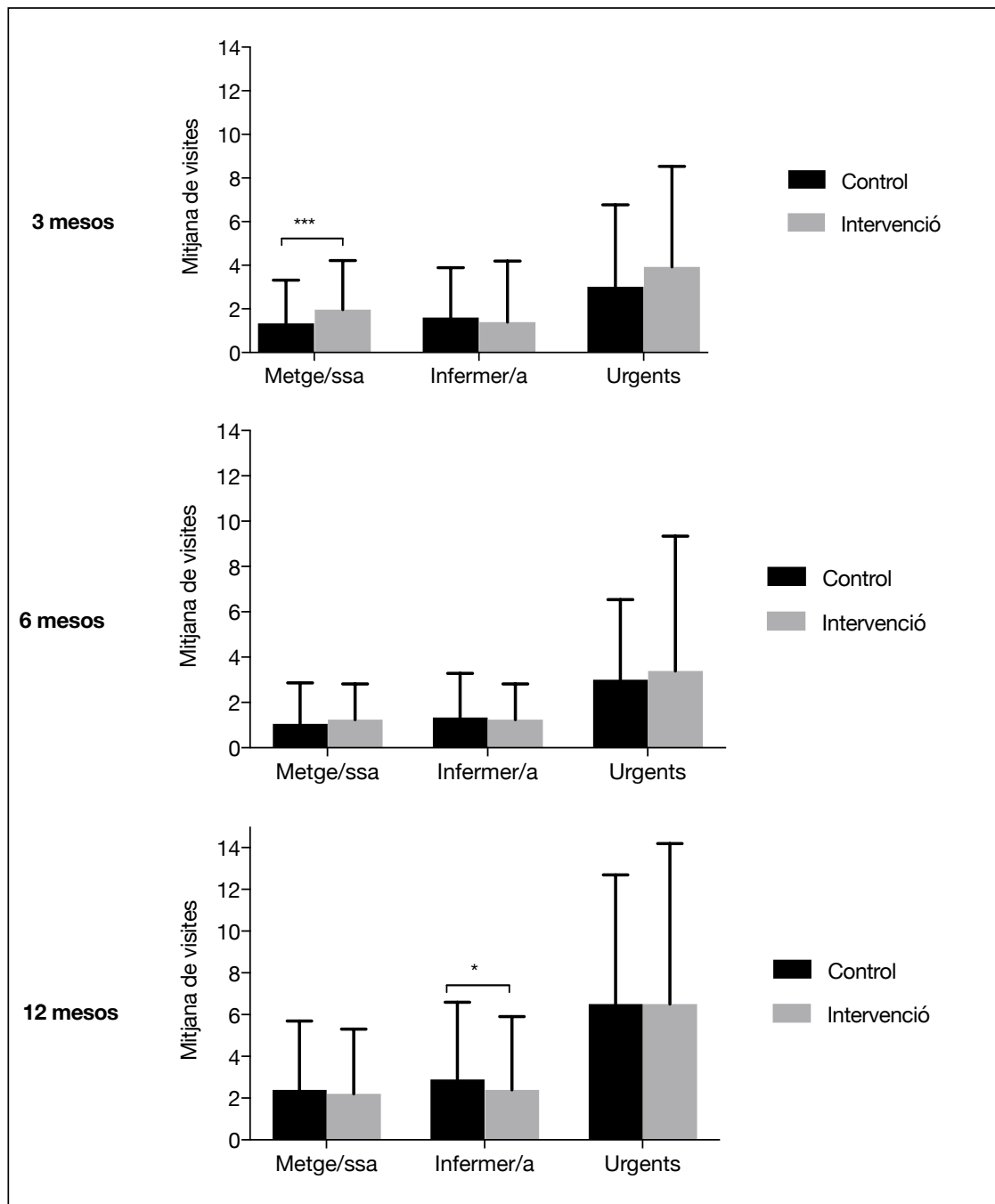


Figura 19. Mitjana visites programades pel metge/ssa, infermer/a o urgents als 3, 6 i 12 mesos [mitjana (DT)]

Els pacients que van requerir hospitalització als 3 i 6 mesos va ser semblant en els dos grups d'estudi, sense trobar-se diferències significatives. Als

12 mesos més pacients van causar hospitalització en el grup control que en el grup intervenció ($p=0,043$) (Figura 20).

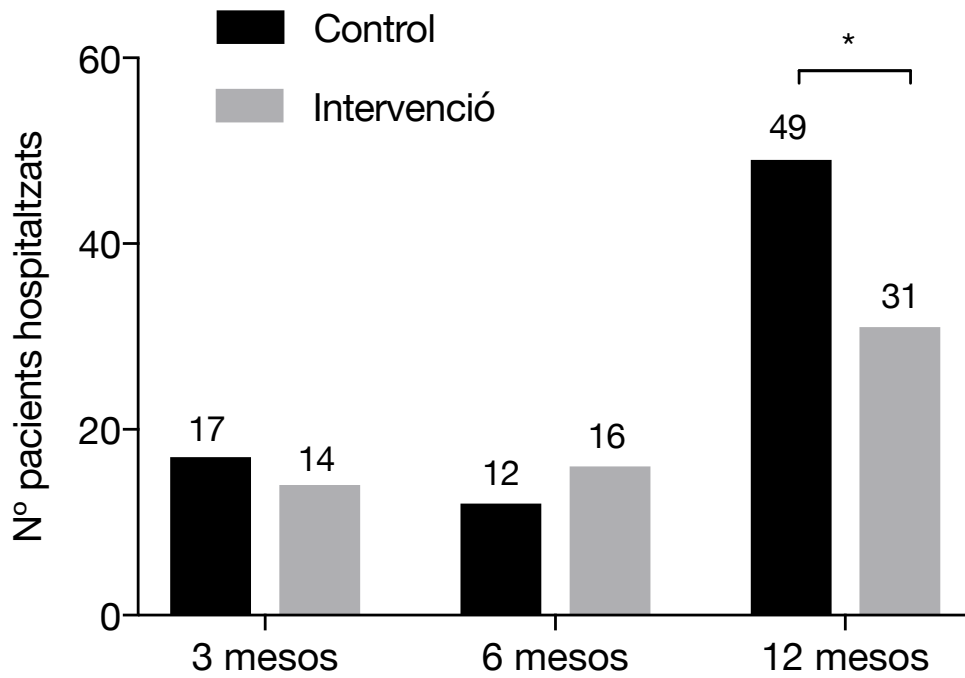


Figura 20. Pacients hospitalitzats als 3, 6 i 12 mesos (n)

Als 12 mesos, el grup control també presenta una mitjana per pacient superior al grup intervenció tant d'ingressos hospitalari ($p=0,044$) com de consultes al servei d'urgències de l'hospital ($p=0,023$) (Figura 21).

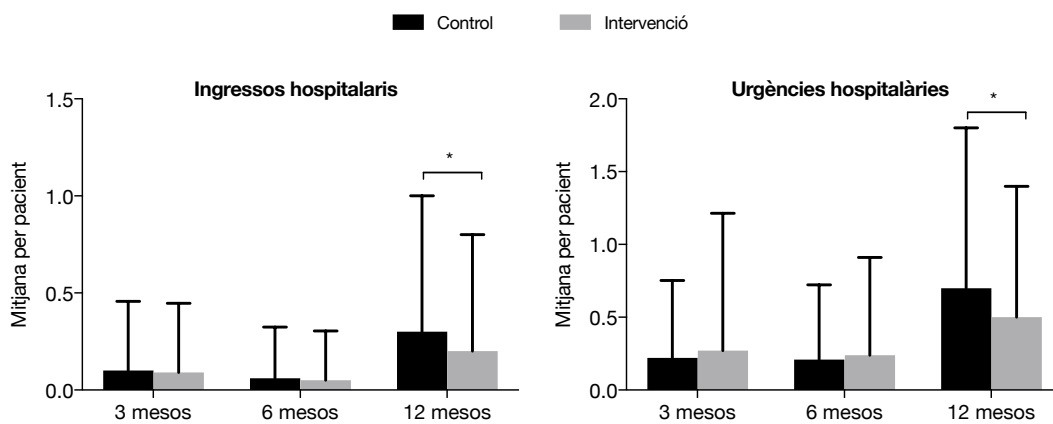


Figura 21. Mitjana per pacient d'ingressos i urgències hospitalàries

No es van trobar diferències en la mitjana per pacient de consultes externes hospitalàries o visites a l'hospital per a proves complementàries als 3, 6 i 12 mesos (Figura 22).

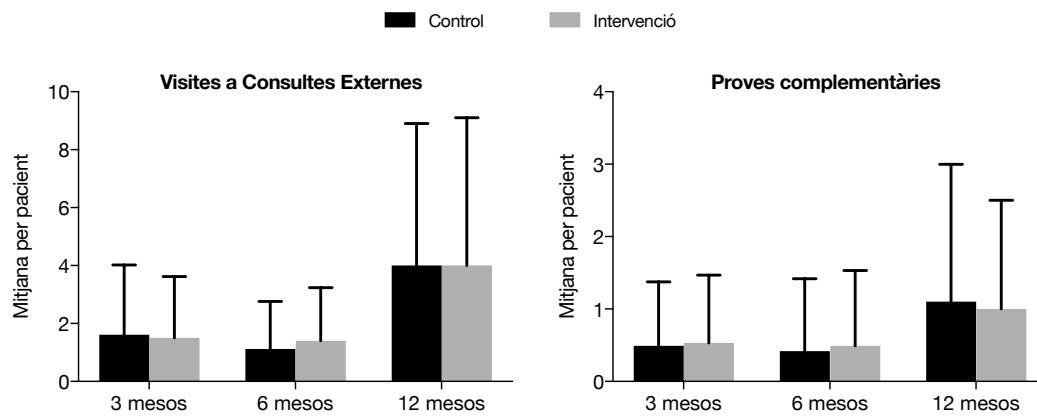


Figura 22. Mitjana per pacient de visites a consultes externes i proves complementàries realitzades

4.5. Impacte econòmic de la intervenció

Per a l'anàlisi de l'impacte econòmic, s'han exclòs tots el pacients que van ser èxits (6 en el grup control i 7 en el grup intervenció).

4.5.1. Comparació de la despesa farmacèutica entre els grups d'estudi

A la taula 25 es compara la despesa farmacèutica en els 12 mesos anteriors a la intervenció. No s'observen diferències entre els dos grups en el nombre de receptes de medicaments ni en la despesa en medicaments. Així mateix el percentatge de prescripcions de medicaments genèrics i de novetats terapèutiques era similar en els dos grups abans de la intervenció, indicant que els dos grups eren originalment comparables.

| | Grup Control (n=245) | Grup Intervenció (n=245) | Valor p |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Despesa farmacèutica anual | | | |
| per pacient | 1.380,7 € | 1.296,0 € | 0,275 |
| Mitjana (DT) | (874,4 €) | (839,0 €) | |
| Nombre de prescripcions anual | | | |
| per pacient | 134,3 | 127,9 | 0,228 |
| Mitjana (DT) | (50,4) | (43,6) | |
| Percentatge de prescripcions | | | |
| d'especialitats genèriques | 40,6 % | 39,1 % | 0,299 |
| % (DT) | (16,4) | (15,8) | |
| Percentatge de prescripcions | | | |
| de novetats terapèutiques | 0,68 % | 0,90 % | 0,972 |
| % (DT) | (2,27) | (2,68) | |

Taula 25. Comparació entre els grups d'estudi 12 mesos **PRE**-intervenció

Dotze mesos després de la intervenció d'estudi, es va observar una menor despesa farmacèutica i un menor nombre de prescripcions en el grup intervenció respecte el grup control (Taula 26).

| | Grup Control (n=245) | Grup Intervenció (n=245) | Valor p |
|--|--------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Despesa farmacèutica anual | | | |
| per pacient | 1.211,3 € | 1.062,3,7 € | 0,010 |
| Mitjana (DT) | (824,4 €) | (802,7 €) | |
| Nombre de prescripcions anual | | | |
| per pacient | 118,5 | 109,1 | 0,013 |
| Mitjana (DT) | (43,1) | (40,6) | |
| Percentatge de prescripcions d'especialitats genèriques (EFG) | | | |
| | 45,5 % | 46,3 % | 0,585 |
| % (DT) | (17,2) | (17,1) | |
| Percentatge de prescripcions de novetats terapèutiques | | | |
| | 1,4 % | 1,1 % | 0,064 |
| % (DT) | (3,0) | (3,2) | |

Taula 26. Comparació entre grups d'estudi 12 mesos **POST**-intervenció

4.5.2. Reducció de la despesa farmacèutica en cada grup d'estudi

A l'anàlisi comparatiu dels 12 mesos abans i 12 mesos després de la intervenció, ambdós grups van presentar una reducció significativa en la despesa farmacèutica. En el grup intervenció, la despesa farmacèutica anual va disminuir de 317.520 € (abans de la intervenció) a 260.263 € (després de la intervenció). Això suposa una diferència de 57.257 €. De la mateixa manera, la despesa total

de medicaments anual en el grup control va disminuir de 338.271 € a 296.768 €, que es tradueix en una reducció de 41.503 €.

En la taula 27 es presenten els resultats en el grup intervenció 12 mesos abans i després de la intervenció. Destaca una disminució en la mitjana per pacient de la despesa de 233,7€ (1.296,0€ Pre-intervenció vs 1.062,3€ Post-intervenció; $p < 0,001$). També s'observa una disminució significativa en el nombre de prescripcions i un augment significatiu en el percentatge de medicaments EFG. Per altre banda no hi ha diferències en el percentatge de novetats terapèutiques prescrites (Taula 27).

GRUP INTERVENCIÓ (n=245)

| | 12 mesos PRE Intervenció | 12 mesos POST Intervenció | Valor p |
|---------------------------------|---------------------------------------|--|------------------|
| Despesa farmacèutica | | | |
| per pacient | 1.296,0 € | 1.062,3 | <0,001 |
| Mitjana (DT) | (839,0 €) | (802,7 €) | |
| Nombre de prescripcions | | | |
| per pacient | 127,9 | 109,1 | <0,001 |
| Mitjana (DT) | (43.6) | (40.6) | |
| Especialitats Genèriques | | | |
| per pacient | 39,1 % | 46,3 % | <0,001 |
| % (DT) | (15.8) | (17.1) | |
| Novetats terapèutiques | | | |
| per pacient | 0,9 % | 1,1 % | 0,366 |
| % (DT) | (2,68) | (3.2) | |

Taula 27. Comparació PRE vs. POST intervenció en el grup **INTERVENCIÓ**

En la taula 28 es presenten els resultats en el grup control 12 mesos abans i després de la intervenció, en la que destaca una disminució en la mitjana per pacient de la despesa farmacèutica de 169,4€ (1.380,7€ Pre-intervenció vs 1.211,3€ Post-intervenció; $p < 0,001$). També s'observa una disminució significativa en el nombre de prescripcions i un augment significatiu en el percentatge de medicaments EFG i novetat terapèutiques prescrites (Taula 28).

| GRUP CONTROL (n=245) | | | |
|---------------------------------|-------------|-------------|------------------|
| | 12 mesos | 12 mesos | |
| | PRE | POST | Valor <i>p</i> |
| | Intervenció | Intervenció | |
| Despesa farmacèutica | | | |
| per pacient | 1.380,7 € | 1.211,3 € | <0,001 |
| Mitjana (DT) | (874.4 €) | (824.4 €) | |
| Nombre de prescripcions | | | |
| per pacient | 134,3 | 118,5 | <0,001 |
| Mitjana (DT) | (50.4) | (43.1) | |
| Especialitats Genèriques | | | |
| per pacient | 40.6 % | 45,5 % | <0,001 |
| % (DT) | (16.4) | (17.2) | |
| Novetats terapèutiques | | | |
| per pacient | 0.7 % | 1.4 % | <0,001 |
| % (DT) | (2.27) | (2.99) | |

Taula 28. Comparació PRE vs. POST intervenció en el grup **CONTROL**

Tot i que s'observa una disminució en la despesa farmacèutica en ambdós grups, aquesta va ser significativament major en el grup intervenció que en el grup control. De la mateixa manera, l'augment en la prescripció d'EFG va ser major i l'augment en la prescripció de novetats terapèutiques va ser menor en el grup intervenció respecte el grup control tal i com es resumeix en la taula 29. En el grup intervenció la reducció percentual de la despesa farmacèutica va ser del 14,3%, mentre que en el grup control va ser del 7,7%.

En altres paraules, el percentatge de reducció de la despesa farmacèutica atribuïble a la intervenció va ser del 6,6% per pacient.

| | Grup Control (n=245) | Grup Intervenció (n=245) | Valor p |
|--|--------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Reducció percentual per pacient de la despesa farmacèutica | -7,7 % | -14,3 % | 0,041 |
| Mitjana (DT) | (42,7) | (40,8) | |
| Reducció percentual per pacient del nombre de prescripcions | -8,9 % | -12,5 % | 0,091 |
| Mitjana (DT) | (23,4) | (22,0) | |
| Increment percentual per pacient d'especialitats genèriques | +5,1 % | +7,4 % | 0,025 |
| Mitjana (DT) | (10,6) | (11,7) | |
| Increment percentual per pacient de novetats terapèutiques | +0,69 % | +0,19 % | 0,007 |
| Mitjana (DT) | (2,43) | (2,96) | |

Taula 29. Reducció/Increment percentual en despesa, prescripcions, EFG i novetats [Mitjana (DT)]

4.5.3. Evolució del consum de medicaments

En la figura 23 es representa l'evolució en la mediana del cost en medicaments dispensats per pacient durant 12 mesos abans de la intervenció i 12 mesos després de la intervenció per ambdós grups.

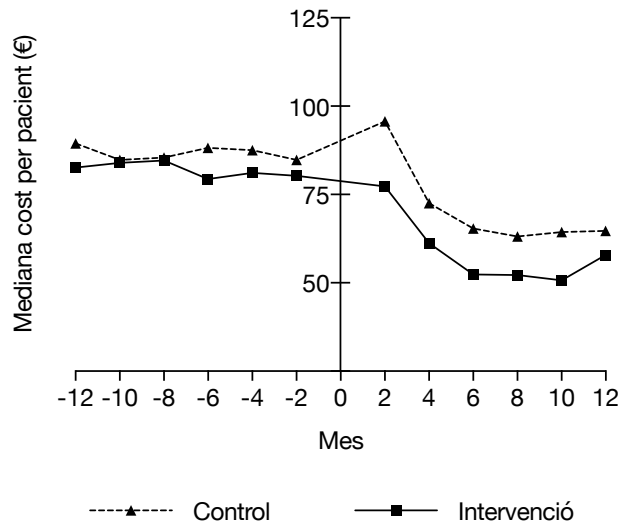


Figura 23. Evolució de la mediana de despesa en medicaments (€)

De la mateixa manera, la figura 24 mostra l'evolució de la mediana de receptes dispensades per pacient, observant-se com s'eixampla la diferència entre ambdós grups a partir del moment de la intervenció (mes 0).

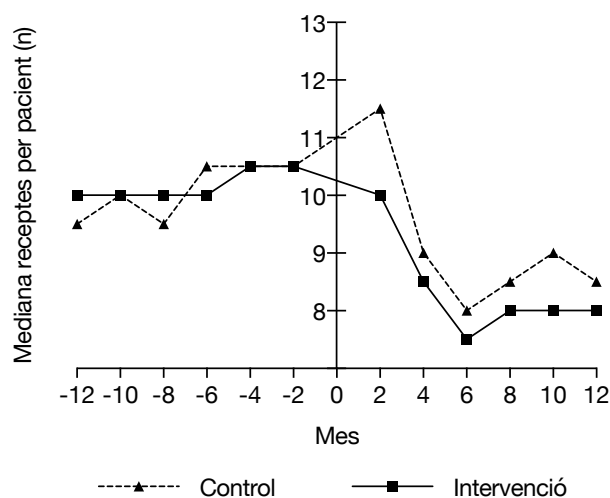


Figura 24. Evolució de la mediana de receptes per pacient (n)

A partir del moment de la intervenció el percentatge en medicaments genèrics dispensats en el grup d'intervenció va superar el del grup control i es va mantenir pràcticament sense canvis al llarg de l'any de seguiment (Figura 25).

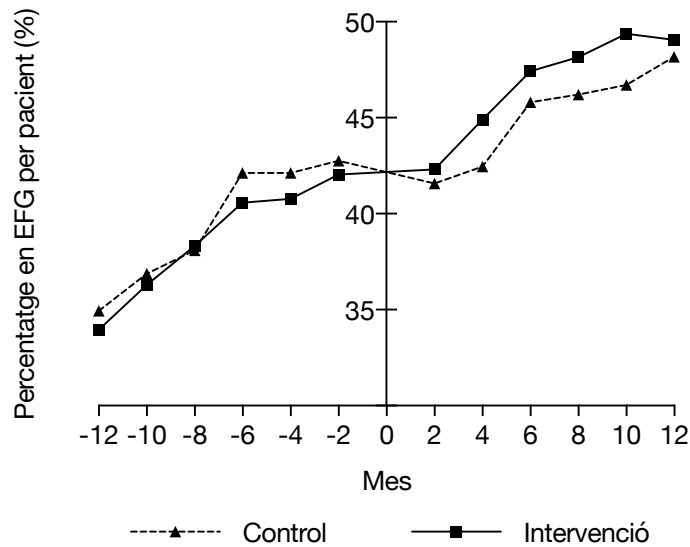


Figura 25. Evolució del percentatge en medicament genèrics per pacient (%)

Finalment, pel que fa a la dispensació de novetats terapèutiques, mostra un patró força més ascendent, sobretot en els últims 4 mesos de l'estudi, que apunta a una major penetració de nous productes com a opcions terapèutiques (Figura 26).

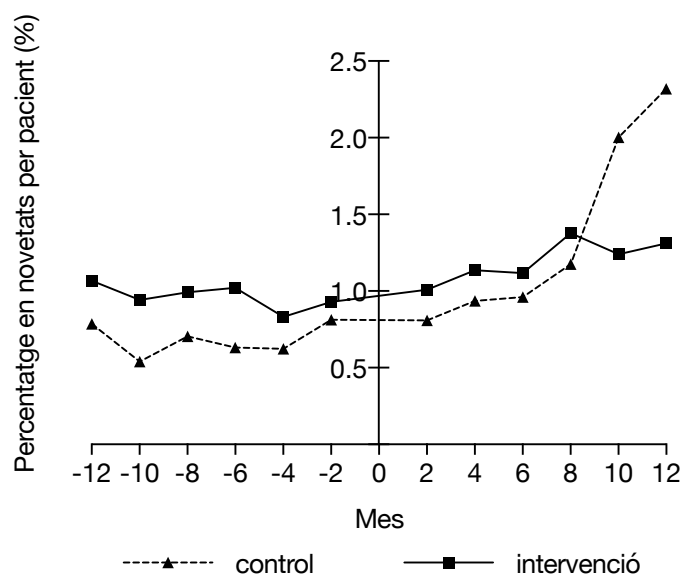


Figura 26. Evolució del percentatge en novetats terapèutiques per pacient (%)

4.5.4. Eficiència de la intervenció d'estudi

Com hem comentat anteriorment la despesa farmacèutica va disminuir en ambdós grups. En el grup d'intervenció la disminució va ser de 57.257€, el que suposa un reducció de 233,7 € per pacient a l'any. En el grup control la reducció va ser de 41.503, que es tradueix en 169,4 € per pacient durant un període d'un any. La diferència entre aquestes reduccions en costos per pacient és de 64,30€. En altres paraules, 64,30€ per pacient a l'any, seria la reducció en la despesa farmacèutica atribuïbles a la intervenció d'estudi.

Tenint en compte el temps del farmacèutic i del metge en la intervenció de cada pacient (30 minuts pel farmacèutic i 20 minuts pel metge) i el cost en recursos humans d'aquests professionals (32,44€/hora), el cost de la intervenció va ser de 27,03€ per pacient (50 minuts totals de professional). Això suposa uns estalvis anuals per pacient de 37,27 €, atribuïbles a la intervenció d'estudi (Figura 27).

| | Grup Control | Grup Intervenció |
|---|---------------------|-------------------------|
| Cost de la intervenció per pacient (Cost de 32,44€/hora) | 0 € | 27,03 € |
| Reducció de despesa farmacèutica anual per pacient | -169,40 € | -233,70 € |
| Diferència entre cost d'intervenció i la reducció de la despesa | -169,40 € | -206,67 € |
| Estalvis anuals per pacient atribuïble a la intervenció d'estudi | | -37,27 € |

Figura 27. Impacte econòmic de la intervenció d'estudi

Les taules 30 i 31, mostren l'escenari optimista i conservador respectivament, de l'anàlisi de sensibilitat, en la que s'observa que l'estalvi anual per pacient presenta un marge entre 45,38 € i 26,45 € per pacient.

| ESCENARI OPTIMISTA | Control | Intervenció |
|--|----------------|--------------------|
| Cost anual de la intervenció per pacient (Cost de 32,44€/hora) | 0 € | 18,92 € |
| Reducció de la despesa farmacèutica anual per pacient | -169,40 € | -233,70 € |
| Diferència entre cost d'intervenció i la reducció de la despesa farmacèutica | -169,40 € | -214,78 € |
| Estalvis anuals per pacient atribuïble a la intervenció d'estudi | | -45,38 € |

Taula 30. Anàlisi de sensibilitat. Escenari optimista (20 minuts farmacèutic i 15 minuts de metge)

| ESCENARI CONSERVADOR | Control | Intervenció |
|--|----------------|--------------------|
| Cost anual de la intervenció per pacient (Cost de 32,44€/hora) | 0 € | 37,85 € |
| Reducció de la despesa farmacèutica anual per pacient | -169,40€ | -233,70€ |
| Diferència entre cost d'intervenció i la reducció de la despesa farmacèutica | -169,40€ | -195,85€ |
| Estalvis anuals per pacient atribuïble a la intervenció d'estudi | | -26,45 € |

Taula 31. Anàlisi de sensibilitat. Escenari conservador (40 minuts farmacèutic i 30 minuts metge)

En altres paraules, amb un estalvi anual per pacient de 64,30€ i amb un cost de la intervenció per pacient de 27,03€, podem dir que per cada € invertit en el programa, hi ha un retorn de 2,38 € per pacient a l'any (des de 1,7€ a 3,4€ l'escenari utilitzat).

4.5.5. Principals resultats avaluació econòmica

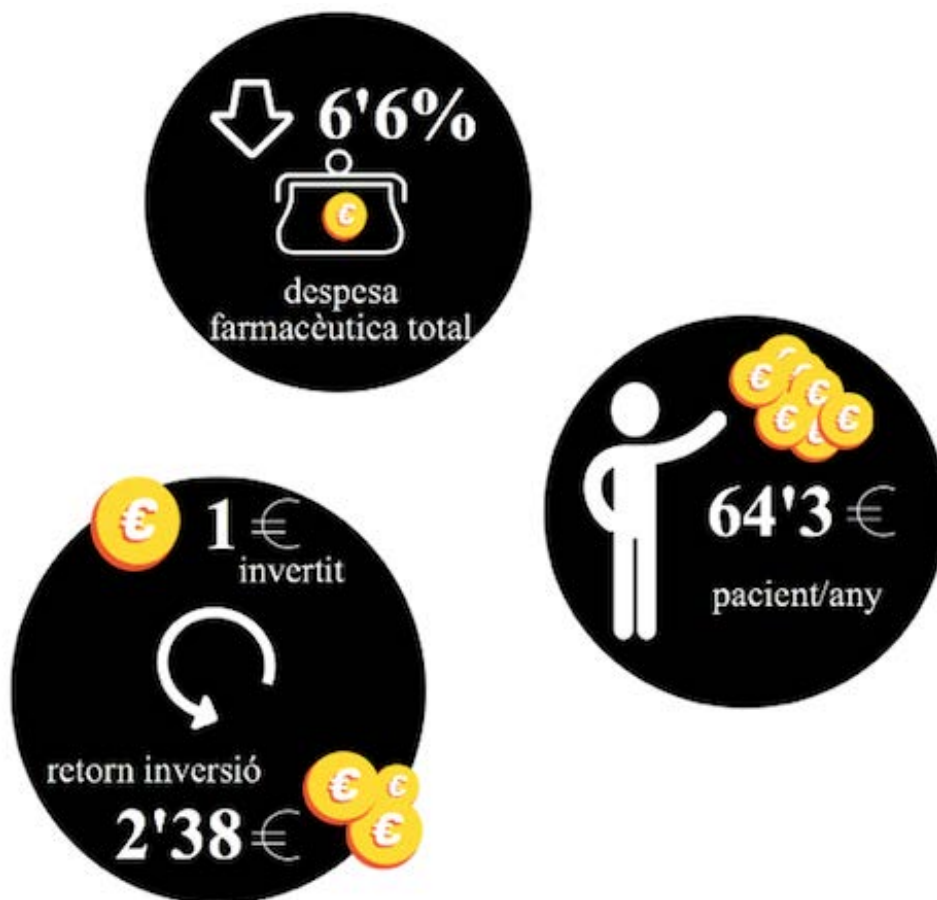


Figura 28. Infografia resultats avaluació econòmica

4.6. Adherència i Qualitat de vida

Abans de la intervenció no es van trobar diferències en l'adherència a la medicació, amb una adherència a la medicació mitja del 60.4% de la població participant (Taula 32).

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|--|--------------------------------|------------------------------------|----------------|
| S'oblida vostè alguna vegada de prendre els medicaments? | 59 (23.5%) | 57 (22.6%) | 0.813 |
| Pren els medicaments a l'hora indicada? | 231 (92.8%) | 223 (89.9%) | 0.258 |
| Quan es troba bé, deixa alguna vegada de prendre la medicació? | 33 (13.1%) | 27 (10.7%) | 0.400 |
| Si alguna vegada es troba malament, deixa de prendre la medicació? | 25 (10.0%) | 24 (9.5%) | 0.857 |
| Adherència | 150 (60.2%) | 154 (61.8%) | 0.713 |

Taula 32. Test Morisky-Green abans de la intervenció [n(%)]

Als 6 mesos de la intervenció l'adherència al tractament el grup on el farmacèutic va realitzar la intervenció va presentar una major adherència al tractament respecte el valor inicial ($p < 0,001$), mentre el grup control no van haver-hi diferències significatives (Taula 33).

| | Inicial | Mes 6 | Valor p |
|----------------------------|----------------|--------------|------------------|
| Control (n=223) | 131 (58.7%) | 143 (64.12%) | 0.189 |
| Intervenció (n=220) | 134 (60.9%) | 168 (76.4%) | <0.001 |

Taula 33. Morisky-Green per dades aparellades abans i 6 mesos post intervenció [n (%)]

En el que respecte a la qualitat de vida autopercebuda, tampoc es van observar diferències en ambdós grups abans de la intervenció (Taula 34).

| | Grup Control (n=251) | Grup Intervenció (n=252) | Valor p |
|---|------------------------------------|--|--------------------|
| Mobilitat | | | |
| -No tinc problemes per caminar | 63 (25.2%) | 75 (29.8%) | 0.201 |
| -Tinc alguns problemes per caminar | 185 (74.0%) | 177 (70.2%) | |
| -He d'estar al llit | 2 (0.8%) | 0 (0%) | |
| Cura personal | | | |
| -No tinc problemes amb la cura personal | 169 (67.6%) | 168 (66.9%) | 0.662 |
| -Tinc problemes per rentar-me o vestir-me | 77 (30.8%) | 76 (30.3%) | |
| -Soc incapaç de rentar-me o vestir-me | 4 (1.6%) | 7 (2.8%) | |
| Activitats quotidianes (AQ) | | | |
| -No tinc problemes per a realitzar les AQ | 107 (42.8%) | 116 (46.0%) | 0.304 |
| -Tinc alguns problemes per realitzar les AQ | 114 (45.6%) | 99 (39.3%) | |
| -Soc incapaç de realitzar les meves AQ | 29 (11.6%) | 37 (14.7%) | |
| Dolor / Malestar | | | |
| -No tinc dolor o malestar | 51 (20.7%) | 63 (25.0%) | 0.072 |
| -Tinc un dolor o malestar moderat | 167 (67.9%) | 147 (58.3%) | |
| -Tinc molt dolor o malestar | 28 (11.4%) | 42 (16.7%) | |
| Ansietat / Depressió | | | |
| -No estic ansiós ni deprimat | 111 (44.2%) | 111 (44.0%) | 0.486 |
| -Estic moderadament ansiós o deprimat | 118 (47.0%) | 111 (44.0%) | |
| -Estic molt ansiós o deprimat | 22 (8.8%) | 30 (11.9%) | |

| Comparació de salut 12 mesos / avui | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------|
| -Millor | 113 (45.0%) | 122 (48.4%) | 0.745 |
| -Igual | 93 (37.1%) | 87 (34.5%) | |
| -Pitjor | 45 (17.9%) | 43 (17.1%) | |
| L'estat de salut avui (mitjana (DT)) | 61.90 (18.602) | 59.51 (19.113) | 0.100 |

Taula 34. EuroQoL-5D abans de la intervenció [n (%)]

La intervenció no va provocar cap diferència en la percepció subjectiva de la qualitat de vida d'acord a EuroQoL-5D, que, als 6 mesos, es va mantenir pràcticament estable en els dos grups, amb un canvi de la puntuació basal (en una escala de 0-100) de -2.09 punts en el grup d'intervenció i de 0,67 punts en el grup de control ($p = 0,324$). En l'anàlisi de dades aparellades, no es van observar diferències significatives abans i 6 mesos després de la intervenció (Taula 35).

| | Inicial | Mes 6 | Valor p |
|-------------------------------|----------------|--------------|----------------|
| Control (n=228) | 61.58 (18.6) | 62.25 (20.3) | 0.792 |
| Intervenció (n=222) | 59.95 (19.7) | 57.86 (21.9) | 0.164 |

Taula 35. Estat de salut inicial i 6 mesos després de la intervenció [mitjana (DT)]

5. Discussió

5.1. Característiques de la població

La població estudiada consisteix en una mostra de mida considerable (n=503) d'ancians de la comunitat residents a la població de Mataró i d'Argentona. La població de Mataró tenia 125.517 habitants l'any 2.016 distribuïts en 11 barris. Per a l'estudi han participat tots els centres d'atenció primària de la població de Mataró. La població d'Argentona amb 12.051 habitants l'any 2.106, només disposa d'un centre d'atenció primària que també ha participat a l'estudi. Aquest fet, ens ha permès incloure una mostra aleatoritzada de la població de tots els barris de Mataró i de la població d'Argentona, que es pot considerar representativa dels ancians polimedocats.

La majoria dels participants va néixer, a la dècada dels anys 30, i per tant la seva infància es va desenvolupar en un context polític i social marcat per la guerra civil espanyola i les dificultats econòmiques de la postguerra. En aquesta època l'índex d'escolarització era molt baix i concorda amb el baix nivell educatiu observat en el nostre estudi, on el 86,7% presentaven un nivell educatiu baix (sense estudis o primaris), dades semblants a d'altres treballs realitzats sobre l'analfabetisme a Catalunya (112).

En el nostre treball, les patologies cròniques més freqüents van ser la hipertensió, l'artrosi i la dislipèmia. Entre les altres comorbiditats destaca una major proporció de pacients amb el diagnòstic de depressió en el grup intervenció respecte el grup control (27,2% vs. 35,7%; $p=0,040$). Tot i aquesta diferència significativa, l'impacte que pot tenir a l'estudi, pot ser petit, ja que no s'observen diferències en quant a nombre de fàrmacs antidepressius que prenen en el grup control versus el grup intervenció (2,85% vs. 3,43% respectivament; $p=0,244$). La depressió pot influir en el nombre de visites als recursos assistencials, a un major consum recursos i a una menor adherència als tractaments. En qualsevol cas, el fet d'haver més depressió en el grup intervenció en general podria anar en contra dels beneficis observats de la intervenció.

5.2. Adequació de la medicació

5.2.1. Prevalença medicació inapropiada

Els nostres resultats indiquen que més d'una quarta part (26,5%; IC95% 23,3-29,7) dels medicaments prescrits a les persones grans polimedicades que viuen a la comunitat són potencialment inadequats. Es va identificar almenys una medicació potencialment inadequada en el 95,6% (IC95% 95,5-95,6) dels pacient inclosos a l'estudi. Aquests resultats corroboren la hipòtesi que la medicació potencialment inapropiada en les persones majors residents a la comunitat és d'una prevalença molt alta.

Actualment, existeix una creixent preocupació respecte la inadequació de medicaments com a problema de salut pública, donat el seu potencial impacte sobre la morbiditat, la mortalitat, el nombre d'ingressos hospitalaris i l'ús de recursos sanitaris (65). Segons una revisió sistemàtica de 19 estudis, la prevalença d'almenys una prescripció de medicament potencialment inadequat en ancians que viuen a la comunitat, varia entre l'11,5% i el 62,5%, amb els percentatges que varien en funció dels criteris utilitzats, la població d'estudi i el país (113).

El percentatge en la nostra població del 95,6%, és significativament més alt que en la revisió sistemàtica citada, probablement a causa de les diferències en la població d'estudi, ja que els autors inclouen estudis amb gent gran en general, mentre que nosaltres incloem persones grans que específicament prenen 8 o més i medicaments. A més, els nostres resultats mostren que la població inclosa prenia una mitjana de més de 10 medicaments per pacient. En aquest sentit, Pugh et al, en un estudi realitzat a partir de bases de dades administratives, analitza 1.096.361 ancians majors de 65 anys, conclouent que els homes que tenien prescrits 10 o més medicaments presentaven 8,2 vegades més probabilitats de rebre almenys un medicament inadequat que els que prenia de 1 a 3 medicaments (IC 95%; 8,0-8,4), mentre que les dones tenien 9,6 vegades més probabilitats (IC 95%; 8,2-11,2) (114). En un estudi similar aquesta mateixa

probabilitat és triplicava quan l'ancià passava de prendre 4-6 medicaments a 10 o més (115). Així doncs, la població escollida pel nostre estudi és el subtipus de població on l'impacte de la intervenció pot ser més gran. Caldria veure aquest impacte en termes de cost-efectivitat en altres grups d'edat més jove o sense tant polimediació on possiblement l'efecte seria més petit.

Amb aquesta alta prevalença en medicaments inadequats, hi ha una clara oportunitat de millora de la prescripció en la població d'edat avançada, sobretot en els pacients polimedcats, per al quals es necessiten uns criteris clars de prescripció de medicaments així com recomanacions especials per aquesta població d'edat avançada que estiguin basades en la millor evidència científica. També són necessaris programes d'ajuda a prescripció, basats en la formació dels professionals de la salut i en la difusió i aplicació de criteris i llistes de medicaments inadequats per al població d'edat avançada. En aquest sentit la presència del farmacèutic especialista pot contribuir en gran mesura, tal i com es demostra en el nostre estudi.

5.2.2. Millora de la prescripció

La intervenció de l'estudi ha generat una millora en la prescripció en el 21,4% dels fàrmacs prescrits en total, el que representa una mitjana de 2,07 canvis de medicació per pacient. El farmacèutic va recomanar canvis en el 26,5% (IC 95% 23,3-29,7) del medicaments considerats com potencialment inadequats, traduint-se en una acceptació del 80,9%. Dels fàrmacs prescrits en el grup d'intervenció, el 9,2% s'han discontinuat, el 3,2% s'ha substituït per una alternativa més adequada, en el 6,9% s'ha ajustat la dosi i s'han iniciat un 2.2% de medicaments per indicacions no tractades.

Aquests resultats són comparables amb altres estudis publicats en la literatura científica de similar característiques, basats en les recomanacions d'un farmacèutic i que han generat una reducció de la medicació. En la taula 36 es resumeixen els nostres resultats amb aquests estudis de similars característiques (Taula 36) .

| | Neuner-Jehle et al. (116) | Garfinkel et al. (74) | Zermanky et al. (117) | Roberts et al. (118) | Campins et al. |
|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| País | Alemania | Israel | Regne Unit | Austràlia | Catalunya |
| Tipus de pacient | C | C | I | I | C |
| % reducció medicació | 9 % | 46 % | - | 14,8 % | 9,2 % |
| Reducció de medicaments | - | 4,2 | - | - | 0,99 |
| Canvis per pacient | - | - | 3,1 | - | 2,07 |
| Percentatge d'acceptació | 75 % | 81 % | 76,6 % | - | 80,9% |

Taula 36. Comparació estudis reducció medicació inapropiada. C: comunitari; I: Institucionalitzat

En l'estudi de Neuner-Jehle et al., la implementació de l'algorisme GP-GP, va resultar en un 13% dels medicaments canviats i un 9% discontinuats, amb un grau d'acceptació del 75% (116). Tot i que la mostra és més petita, 63 persones d'edat avançada que viuen en la comunitat, mostra uns resultats força semblants als observats per nosaltres. En contraposició, l'estudi de Garfinkel et al. (74), realitzat en ancians de 70 anys o més que viuen a la comunitat, i utilitzant el mateix algorisme GP-GP, va donar lloc uns resultats molt superiors al nostres, en la que aconseguix una reducció del 46% dels medicaments. Les diferències en

el context sociocultural i organitzatiu en els models d'atenció de salut en els diferents països poden influir en els hàbits de prescripció i explicar les diferències pel que fa al percentatge de recomanacions, canvis realment efectuats i grau d'acceptació dels medicaments potencialment inadequats. Gran part dels estudis basats en la reducció de la medicació en la gent gran, s'han realitzat en pacients institucionalitzats. Tot i aquesta diferència, certs treballs mostren resultats semblants al nostre, com Zermanky et al., que en un assaig clínic aleatoritzat realitzat a 661 ancians institucionalitzats del Regne Unit i basat en una intervenció farmacèutica, mostra una mitja de 3,1 canvis per pacient amb una acceptació del 76,6% de les recomanacions del farmacèutic (117). Finalment, un altre estudi, realitzat també en pacients institucionalitzats mostra una reducció del 14,8% del total de medicaments (118).

Analitzant el percentatge d'acceptació per a cada tipus de recomanació efectuada (discontinuació, canvi de dosi, substitució o inici de tractament), destaca el fet totes les recomanacions d'inici de tractament van ser àmpliament acceptades. En canvi, les recomanacions de discontinuació, tot i ser el canvi més freqüent proposat pel farmacèutic, van tenir una acceptació del 70,2%. Aquesta menor acceptació, pot ser deguda a que tot i estar recomanat, en determinades ocasions es va preferir reduir la dosi del tractament enlloc de discontinuar-lo, per en un futur i segons la tolerància del pacient acabar aturant la medicació. Aquest fet va provocar que moltes recomanacions de discontinuació van acabar suposant una reducció de dosi i per aquest mateix motiu s'observa un grau d'acceptació de les recomanacions de canvi de dosis major del 100% (106,2%). És a dir, globalment es van ajustar més dosis de medicaments de les pròpies recomanacions d'ajust de dosi. En el que respecte a les substitucions per una alternativa més cost-efectiva, són les que van presentar una acceptació més baixa, del 66,9%. En determinades ocasions, la recomanació no va ser acceptada ja que l'alternativa que es va oferir havia estat prescrita amb anterioritat al pacient i s'havia substituït per falta d'eficàcia.

5.2.3. Medicaments relacionats amb inadequació

Els grups de medicaments en els que es van detectar més medicacions potencialment inadequades van ser el inhibidors de la bomba de protons i antiàcids (54,1%) seguit de les benzodiazepines (33,0%) i els analgèsics com els AINE's i els opiacis (31,2%). Aquest resultat concorden en part amb la bibliografia, en la que destaca els AINE's i les benzodiazepines com els grups de fàrmacs més relacionats amb ús inapropiat en la gent gran (119). Primejdie et al (120), analitzant dues cohorts de 345 prescripcions de pacients ambulatoris i de 91 pacients institucionalitzats, detecta, els AINE's i les benzodiazepines com els medicaments més relacionat amb la inadequació, en primer i segon lloc respectivament. En la cohort ambulatoria detecta un 56,66% d'AINE's potencialment inadequats i un 26,66% de benzodiazepines inadequades, mentre que en la cohort de pacients institucionalitzats detecta un 35,63% d'AINE's inadequats i un 24,13% de benzodiazepines. Recentment s'ha publicat una revisió sistemàtica que agrupa totes els medicaments identificats com a medicació potencialment inadequada en 14 criteris publicats en els darrers 10 anys. Conclou que les benzodiazepines, els AINE's, els antihistamínics i els antipsicòtics són els fàrmacs més reportats com a inadequats (121).

Els analgèsics i els opiacis són fàrmacs altament prescrits en la gent gran, això pot ser degut a que les persones grans experimenten múltiples problemes mèdics relacionats amb el desgast, i per tant amb el dolor (122). En aquest grup de població, l'ús d'AINE's és especialment problemàtic, ja que el risc de sagnat és més gran i la prevalença de la malaltia renal és alta. En el que respecte als opiacis, els ancians són més vulnerables als seus efectes adversos (somnolència, hipotensió postural, vertigen o augment del risc de caigudes). Per altre banda, l'ús de benzodiazepines està molt estès en el nostre medi, especialment entre la gent gran amb problemes per conciliar el són (123). El seu ús perllongat, especialment les d'acció llarga, s'associen a riscos importants com sedació excessiva, confusió, caigudes, dependència i tolerància (124).

En el nostre treball, destaquen per sobre dels AINE's i les benzodiazepines, els inhibidors de la bomba de protons i antiàcids com els fàrmacs més relacionats

amb la inadequació. L'ús d'IBP's en el tractament del reflux gastroesofàgic o de l'úlcer pèptica té una duració clarament definida d'un màxim de 12 setmanes. En ocasions, aquests tractaments són continuats per períodes de temps més perllongats o inclús de forma indefinida (125). Aquest ús crònic i inadequat d'IBP's s'ha relacionat amb diferents esdeveniments adversos com l'augment en la prevalença de fractures osteoporòtiques, les pneumònies adquirides en la comunitat i les infeccions per *Clostridium difficile*, així com dèficits de vitamines i minerals com la B12 o el Magnesi (126–128). Recentment, s'ha publicat una excel·lent revisió sistemàtica sobre l'ús d'IBP's, on s'estima que el grau d'inadequació en l'ús d'aquests fàrmacs oscil·la entre el 20 i el 82% (129). En la nostra població d'estudi, el grau d'inadequació és del 54,1%, xifra que es situa aproximadament a la meitat d'aquesta revisió.

5.3. Efectivitat de la intervenció

5.3.1. Efectes en la reducció del nombre de medicaments

Tenint en compte la nova medicació afegida per indicacions no tractades, la intervenció ha demostrat una reducció del 7% del nombre total inicial de fàrmacs en el grup intervenció (dels 2.709 medicaments inicials als 2.518 després de la intervenció). Tot i que la prescripció farmacològica és un fenomen dinàmic i evidentment varia al llarg del temps, la reducció ocasionada per la intervenció, es va mantenir constant durant tot l'any de seguiment respecte el valor inicial o basal. Als 3, 6 i 12 mesos, la reducció en medicaments del grup en el que el farmacèutic havia participat va ser del 3,5%, el 6,8% i el 4,6% respectivament, superior al grup control, en el que els 3 primers mesos va augmentar un 0,5% i després va disminuir un 0,3% i un 2,0% als 6 i 12 mesos respectivament.

El nombre de medicaments discontinuats, amb ajust de dosis o substituïts per una alternativa més cost-efectiva, es va mantenir significativament més alt en el grup en el que es va realitzar la intervenció que en el control, als 3, 6 i 12 mesos. De la mateixa manera el nombre de pacients en els que s'havia realitzar algun canvi i la mitjana de canvis per pacient, també es van mantenir més alts als 3, 6 i 12 mesos en el grup intervenció respecte el grup control. Tot i que podem afirmar que els efectes de la intervenció es van mantenir al llarg de l'any de seguiment, als 12 mesos s'observa un descens en la magnitud de l'efecte respecte als 3 i 6 mesos, diluint-se així l'efecte i amb una tendència a tornar als valors basals, en la que no existia una diferència significativa entre grups. Aquest fenomen, es confirma analitzant la mitjana de medicaments per pacient. En aquesta variable, abans de realitzar la intervenció no hi havia diferències entre els dos grups (10,91 grup control i 10,79 grup intervenció; $p=0,912$). En canvi, després de la intervenció la mitjana de medicament per pacient en el grup on es va realitzar la intervenció, es va reduir en gairebé 1 medicament, observant-se una diferència significativa respecte el grup control ($p<0,001$). Aquesta diferència es manté estadísticament significativa als 3 i 6 mesos entre ambdós grups, però no s'observa als 12 mesos, tot i que la tendència és clara.

La intervenció d'estudi va consistir en una única entrevista amb el metge responsable de cada pacient per tal d'adequar els medicaments que el farmacèutic havia considerat com a potencialment inadequat. Als 3, 6 i 12 mesos només es va realitzar un seguiment dels canvis efectuats i no es va realitzar una nova revisió de la medicació. Aquestes dades, en la que s'observa una dilució de l'efecte als 12 mesos, ens fan creure que, probablement, la intervenció farmacèutica hauria de ser periòdica, i caldria fer una reforç de la intervenció, amb una nova revisió de la medicació entre els 6 i 12 mesos aproximadament. En aquest sentit, Hanlon et al. en un treball basat en una intervenció farmacèutica en 208 ancians polimedicats de la comunitat, realitza una intervenció de reforç als 6 i 12 mesos de la randomització. Aconsegueix que la reducció de la medicació inapropiada observada del 24% als 3 mesos, es mantingui constant als 12 mesos (130). Un altre estudi, en la que no es realitza aquest reforç no troba diferències significatives als 12 mesos en la mitjana per pacient de medicaments inadequats (131). En un assaig clínic aleatoritzat finlandès de 174 ancians polimedicats de la comunitat amb un any de seguiment, observa que als 3 mesos d'haver realitzat la intervenció el nombre de de medicaments tornava al valor basal (132). Aquest estudi, conclou que existeix una gran dificultat en reduir la medicació inapropiada en els ancians polimedicats de la comunitat i segurament fa necessari un seguiment més estret d'aquesta població.

Finalment, en el nostre estudi el percentatge de medicaments que s'havien retirat i van ser reiniciats va ser del 12%. Aquesta dada, és més alta en comparació amb un altre estudi semblant que reporta un taxa del 2% (74). En aquest treball no s'especifica en quin moment es va calcular aquest percentatge de reinicis, fet que pot alterar la comparació respecte el nostre valor definit com el percentatge de reinicis de medicació als 3 mesos.

5.3.2. Efectes en l'adherència i qualitat de vida

Als 6 mesos de a intervenció d'estudi es va observar un augment en la adherència a la medicació en relació al grup control, sense provocar cap canvi en la qualitat de vida. Inicialment el 60,9% dels pacient eren adherents, i als 6 mesos

ho eren el 76,4% ($p < 0,001$). És conegut que un augment en el nombre de medicaments està associat amb una disminució de l'adherència (133,134). L'adequació i la reducció de la medicació inapropiada, té un benefici potencial en la millora de l'adherència dels pacients a la medicació a través de diferents mecanismes, tot i que l'evidència científica no està clara (135). Recentment ha sortit publicada una revisió sistemàtica d'assajos clínics aleatoritzats sobre estratègies orientades a augmentar l'adherència i millorar els resultats en salut en la gent d'edat avançada (136). El resultat d'aquesta revisió mostra la controvèrsia existent sobre les intervencions farmacèutiques en aquest aspecte, posant de manifest que hi ha estudis que demostren un augment en l'adherència com és el cas del nostre estudi (137,138), i altres en els que no observen diferències en la adherència després de la intervenció farmacèutica (139,140).

5.4. Seguretat de la intervenció

5.4.1. Mortalitat

El nostre estudi no va revelar cap efecte de la intervenció als 3, 6 o 12 mesos en la mortalitat acumulada. Tots els casos d'èxits van ser analitzats i discutits i cap d'ells es va relacionar amb els canvis en la medicació. Aquests resultats suggereixen que la intervenció d'estudi és segura. L'evidència de l'impacte de les intervencions farmacèutiques i de la revisió de la medicació sobre resultats en salut és motiu de controvèrsia. A diferència del nostre estudi, Garfinkel et al. en un estudi no aleatoritzat realitzat en llars d'avis i basat en l'algorisme GP-GP va observar una disminució significativa de la taxa anual de la mortalitat en el grup en el que havia aplicat l'algorisme en comparació amb el grup control (73). En un metanàlisi de 22 assajos clínics que va incloure 11.700 pacients suggereix que la revisió i adequació de la medicació liderada per un farmacèutic no té cap efecte en la mortalitat global (RR= 0,96, 95% CI 0.82, 1.13, $p = 0.65$) (141).

5.4.2. Consum de recursos en Atenció Primària

Als 12 mesos de la intervenció, la nostra intervenció no ha implicat cap diferència en el nombre de visites per pacient als centres d'atenció primària (23,0 en el grup control vs. 24,0 en el grup intervenció; $p=0,670$). En el 3 primers mesos després de la intervenció, es va observar un augment en la mitjana per pacient del nombre de visites programades als centres d'atenció primària pel metge de capçalera en el grup en el que es va realitzar la intervenció (1,33 en el grup control vs. 1,97 en el grup intervenció; $p<0,001$). Aquesta diferència no s'observa en la mitjana per pacient del nombre de visites realitzades per control d'infermeria ni en les catalogades com d'atenció urgent. Aquest fet és degut al propi disseny de l'estudi, ja que 1 mes després de la visita d'intervenció es va concertar una visita de seguretat extra amb el metge responsable, per tal de veure les possibles conseqüències de la reducció de la medicació. Als 6 mesos no s'observa cap

diferència en la mitjana per pacient de visites en qualsevol de les tres categories (programades, urgents o per infermeria). Als 12 mesos la mitjana de visites per pacient per control d'infermeria és lleugerament superior en el grup control (2,9 grup control vs. 2,4 grup intervenció; $p=0,04$). Aquests resultats suggereixen que, tot i la reducció en el nombre de medicaments, la intervenció de l'estudi és segura i no genera demanda sanitària addicional.

5.4.3. Consum de recursos en Atenció Especialitzada

La intervenció d'estudi no ha suposat cap diferència en el nombre de visites a consultes externes de l'hospital ni ha generat un augment en la quantitat de proves i exploracions complementàries realitzades als 3, 6 i als 12 mesos. En relació amb l'atenció aguda hospitalària, als 12 mesos, s'observa una reducció en el nombre de pacients que han causat hospitalització (49 en el grup control vs. 31 en el grup intervenció; $p=0,043$). En el mateix sentit, la mitjana per pacient d'ingressos hospitalaris i de consultes al servei d'urgències va ser significativament més alta en el grup control respecte el grup intervenció.

Tot i aquestes dades, és difícil atribuir aquest efecte a la intervenció d'estudi. En aquest sentit, aconseguir una reducció en el nombre de visites a l'hospital i en ingressos hospitalaris basant-se en l'adequació de la medicació potencialment inadequada, probablement sigui un resultat difícil d'assolir, especialment a curt-mitjà termini, pels molts altres factors que ho determinen. A més, només es van registrar el nombre d'ingressos i de consultes a urgències, sense tenir present el motiu d'ingrés i desconeixem aquells episodis motivats específicament per la medicació o els seus efectes secundaris. Confirmar una disminució dels ingressos hospitalaris i visites al servei d'urgències a partir de la revisió de la medicació en atenció primària, probablement, requeriria una intervenció més sostinguda en el temps, així com un període de seguiment més gran i una major mida de la mostra, ja que la incidència dels problemes relacionats amb les drogues que requereixin hospitalització és relativament petita.

En aquest sentit, alguns estudis han estimat que aproximadament el 6-7% de les hospitalitzacions dels ancians són a causa dels problemes relacionats amb

els fàrmacs i que aproximadament el 60% d'aquests ingressos hospitalaris podrien evitar-se si els medicaments estiguessin prescrits de forma adequada, o dit d'una altra manera, si no existís la medicació inadequada (142). En un assaig clínic en 359 ancians demostra un efecte de les avaluacions de la medicació per un farmacèutic en la reducció significativa del cost, el nombre de medicaments i en el nombre de caigudes, sense trobar diferències en el nombre d'hospitalitzacions (143). Aquests resultats es confirmen en una revisió sistemàtica de 20 assaigs controlats aleatoris (16 dels quals es va centrar en les persones d'edat avançada), en la que demostra una falta d'evidència per suggerir que les intervencions farmacèutiques tenen un benefici en la reducció de ingressos hospitalaris no planificats en la població de més edat (97).

5.5. Cost de la intervenció

5.5.1. Reducció de la despesa farmacèutica

Els nostres resultats revelen que la intervenció d'un farmacèutic especialista, centrat en l'avaluació de tots els medicaments de la gent gran polimedicada residents a la comunitat, és responsable d'una reducció del 6,6% en la despesa en medicaments. També assenyala un augment en la proporció de medicaments genèrics prescrits i una reducció en la proporció de novetats terapèutiques.

La reducció en la despesa total de medicaments és en gran mesura una conseqüència de la disminució en el nombre de medicaments prescrits, que representa el 9,2% de les receptes inicials totals. A més, els canvis i ajust de dosi van representar el 6,9% i les substitucions de medicaments per alternatives més cost-efectives el 3,1% de les prescripcions inicials. L'augment en l'ús de medicaments genèrics, tot i ser un bon indicador de qualitat de la prescripció, va tenir un impacte limitat en l'estalvi de costos de fàrmacs. Aquest aspecte és degut a que la regulació espanyola dels medicaments no permet diferències en els preus finançats amb fons públics entre els medicaments genèrics i no genèrics. És a dir, quan un medicament exhaureix la seva patent i surten comercialitzats els medicaments genèrics, suposa una baixada de preus tant pel que fa al nou medicament genèric comercialitzat, com en el preu del medicament original. Finalment, cal assenyalar que si bé la prescripció de novetats terapèutiques és només un petit percentatge de la prescripció de medicaments en general, el grup de control mostra un augment de més de tres vegades, en comparació amb el grup d'intervenció. Donat l'alt preu d'aquests nous fàrmacs, les petites diferències en la proporció de prescripcions d'aquests fàrmacs, pot tenir un impacte econòmic molt rellevant.

Tot i la reducció significativa en la prescripció de medicaments i la despesa farmacèutica observada en el nostre estudi com a resultat de la intervenció realitzada, és rellevant la reducció en la despesa farmacèutica observada en el

grup control durant el període de seguiment. Aquest fet es pot atribuir en part al disseny de l'estudi, ja que va ser un assaig clínic aleatoritzat obert, amb un possible efecte contagi de la intervenció al control. Els metges prescriptors que van rebre recomanacions del farmacèutic pel que fa als pacients en el grup d'intervenció també van visitar els pacients en el grup control. Com s'ha comentat a material i mètodes, el disseny obert del nostre treball va fer que cada metge reclutés 5 ancians en cadascuna de les branques d'estudi. En conseqüència, el grup de control s'ha pogut beneficiar indirectament de la intervenció i possiblement ha diluït el veritable efecte de la intervenció. D'altra banda, la disminució de la prescripció de fàrmacs en el grup de control també pot ser explicada per altres mesures concomitants proposades pel Servei Català de la Salut per controlar la despesa en medicaments en l'àmbit de l'atenció primària durant el període d'estudi a causa de la crisi econòmica en què estaven involucrats Catalunya i Espanya.

5.5.2. Eficiència de la intervenció

La reducció en la despesa farmacèutica atribuïbles a la nostre intervenció d'estudi és de 64,30€ per pacient a l'any, mentre que el cost derivat de la intervenció és de 27,03€ (18,92€ - 37,85€). Donat que la disminució en la despesa en medicaments és més gran que el cost derivat de la intervenció, la intervenció del farmacèutic sembla ser una alternativa rendible provocant un retorn d'aproximadament 2,38 € per cada euro invertit, amb un rang que oscil·la entre 1,7 i 3,4€ segons l'escenari escollit. Aquest escenari, dependrà en gran mesura de l'habilitat del farmacèutic en la revisió de la medicació. En el nostre estudi el temps mig dedicat per pacient va ser de 30 minuts pel farmacèutic i 20 minuts pel metge, que es tradueix amb un retorn de 2,38€. Inicialment és probable que l'escenari conservador sigui el més real, però amb el temps i la pràctica adquirida és possible que ens trobem en un escenari més proper a l'optimista.

Aquests resultats són consistents amb altres resultats d'estudis previs que van avaluar l'impacte econòmic de les intervencions farmacèutiques. A la taula 37 es

resumeix i es compara el nostre estudi diferents estudis centrats en l'avaluació econòmica de les prestacions farmacèutiques.

| Autor | Tipus | Retorn per \$ o € invertit |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|
| Shumock GT et al. (144) | Revisió sistemàtica articles 1.996-2.000 | 4 \$ |
| Pérez A et al. (145) | Revisió sistemàtica articles 2.001-2.005 | 4,8 \$ |
| Touchette DR et al (146) | Revisió sistemàtica articles 2.006-2.010 | - |
| Brennan AT et al (147) | Pacients amb Diabetis 2.012 | 3 \$ |
| Campins L et al | Ancians comunitat | 2,38 € (1,7€-3,4€) |

Taula 37. Comparació estudis impacte econòmic serveis farmacèutics

En una sèrie de revisions sistemàtiques realitzades pel Col·legi Americà de Farmàcia Clínica (ACCP), es va avaluar el valor econòmic de l'atenció farmacèutica. La primera revisió realitzada per Shumock GT et al., va revisar tots els articles publicats des de l'any 1.996 fins el 2.000 (144). Aquesta revisió va arribar a la conclusió que per cada dòlar (\$) invertit en serveis de farmàcia clínica, s'aconseguien 4\$ de retorn ja fos en forma de reducció de costos o altres beneficis econòmics. La segona revisió per Pérez A et al., incloïa articles publicats entre l'any 2.001 al 2.005 (145) i va mostrar resultats similars, en els que per cada dòlar invertit s'aconseguien 4,81\$ en reducció de costos i altres beneficis econòmics. En la revisió més recent sobre el tema (146) a partir d'estudis publicats entre l'any 2.006 al 2.010, no va poder proporcionar una relació

cost/benefici de la mateixa manera que en les revisions anteriors, ja que el nombre d'articles publicats entre aquestes dates va ser només de 3 amb un rang i fluctuava entre 1,05\$ i 25,95\$ per cada dòlar invertit. Una diferència important entre el nostre estudi i els altres estudis publicats inclosos en aquestes revisions és que aquests últims es centraven en condicions clíniques específiques. Per exemple, Brennan AT et al. demostra un rendiment de la inversió de 3\$ a cada dòlar invertit utilitzant un programa de farmàcia integrat per millorar la prescripció de medicaments i adherència en els pacients amb diabetis (147). Altres intervencions farmacèutiques que han demostrat ser rendibles s'han centrat en patologies com el VIH (148), la depressió (149) o la hipertensió (150)..

Malgrat aquesta evidència, existeixen pocs estudis centrats en l'avaluació econòmica d'una intervenció farmacèutica orientada a la l'adequació de la medicació en general, especialment en la reducció de les prescripcions potencialment inapropiades, en les persones grans polimedicades que viuen a la comunitat (92). Denneboom et al, amb una metodologia semblant al nostre estudi, calcula el cost del farmacèutic i del metge d'atenció primària en l'adequació de la medicació d'ancians de la comunitat polimedicats i ho compara amb els estalvis generats en medicaments 9 mesos després de la intervenció (151). El resultat final és un augment de la despesa en 14,22€ per pacient, molt lluny del nostre estalvi generat de 37,27€ per pacient. Són varis els motius d'aquesta diferència. En primer lloc, el cost/hora calculat pel farmacèutic i pel metge. En el nostre entorn, el cost/hora del personal facultatiu és de 32,44€/hora, mentre que a l'estudi de Denneboom et al. realitzat a Holanda ascendeix a 50€/hora. Un altre motiu és el la diferència en la reducció anual de la despesa en medicaments per pacient. Mentre el nostre treball aconseguim una reducció de 233,7€ per pacient, la intervenció de l'autor holandès provoca una reducció de 7,79€ per pacient a l'any. Per aquests motius, es fa difícil comparar estudis econòmics realitzats en entorns diferents, ja que el contextos econòmics i organitzatius poden ser radicalment diferents.

5.6. Limitacions

- Pel que fa a l'avaluació clínica, els resultats no van ser avaluats de forma cega o emmascarada. No obstant això, les principals mesures del resultat, com per exemple el nombre de medicaments prescrits, el nombre de consultes a urgències o centres d'atenció primària, el nombre d'hospitalitzacions o el nombre d'èxits no es van veure afectats, al ser mesures molt objectives.
- Una segona limitació és el possible efecte que ja s'ha comentat de contagi del grup intervenció cap al grup control. El disseny obert i no emmascarat del nostre estudi va fer que cada metge reclutés 5 ancians en cadascuna de les branques d'estudi. Aquest aspecte podria fer que el grup control es beneficiés indirectament de les recomanacions efectuades pel farmacèutic en el grup intervenció. En tot cas, aquesta limitació diluiria l'efecte de la intervenció però en cap cas augmentaria el seu efecte.
- En tercer lloc, el càlcul de la grandària de la mostra es va estimar per a la mesura de l'objectiu principal, però l'estudi tenia limitat poder estadístic per a determinar els objectius secundaris. Tot i això la mostra estudiada de 503 pacients ancians polimedicats de la comunitat en el que s'ha realitzat un assaig clínic controlat i aleatoritzat d'una intervenció farmacèutica basada en l'adequació de la medicació, és de les més grans publicades a la literatura.
- Una altre limitació que es podria considerar és la manca d'una intervenció periòdica, amb recordatoris del farmacèutic sobre l'adequació de la medicació en els pacients del grup intervenció. Aquesta falta de recordatoris podrien ser considerats un defecte o una mancança en el disseny de la intervenció d'estudi i segurament hagués provocat un major duració de l'efecte de la intervenció al llarg del temps.

- Finalment, una limitació en l'avaluació econòmica de l'estudi és l'exclusió dels pacients que van ser èxits per a l'anàlisi. Aquesta exclusió pot portar a una subestimació de la despesa total de medicaments però no altera les comparacions entre grups a causa de la quantitat equilibrada de morts en ambdós grups.

5.7. Medicalització i reflexió final

Els nostres resultats revelen que 1 de cada 4 medicaments que pren la gent gran polimedicada que viu a la comunitat són potencialment inadequats. Això significa que una gran quantitat de medicaments prescrits en aquesta població, no són necessaris i per tant no afegeixen valor a la pràctica clínica ni a la salut del pacient, podent comportar més riscos i costos que beneficis. En certa mesura podem dir, que estem medicalitzant en excés.

La medicalització, tal i com senyala Peter Conrad en el seu llibre sobre la medicalització de la societat (152), es pot descriure bàsicament com un procés múltiple i variat, per el qual problemes no mèdics passen a ser definits i tractats com a problemes mèdics, ja sigui sota el nom de malalties, síndromes o desordres. Alguns exemples citats pel mateix autor del llibre són la medicalització de situacions com l'alopecia, la disfunció testicular a partir dels 50 anys o l'augment en l'ús de l'hormona de creixement entre d'altres. Aquesta medicalització de la societat i inclús de la vida, és un dels problemes que actualment contribueixen a la massificació de les consultes dels metges d'atenció primària, especialistes i dels serveis d'urgències, fet que contribueix a la dificultat per a proporcionar una atenció de qualitat i que pot acabar amb la frustració d'una bona part dels professionals sanitaris.

La medicina paternalista o autocràtica realitzada en els darrers anys, possiblement ha contribuït a desenvolupar una societat amb menys capacitat de resolució i tolerància davant problemes relacionats amb la salut, contribuint d'aquesta manera a la medicalització. Existeixen múltiples actors que participen en el procés de la medicalització, des de la pròpia societat i els professionals sanitaris, a la indústria farmacèutica, els mitjans de comunicació i la l'administració sanitària, com polítics i gestors sanitaris. La indústria farmacèutica és segurament un dels més importants. És conegut, l'important poder econòmic que representa aquest sector, i per tant la força que pot exercir en determinades ocasions. Segons l'informe "Evaluate Pharma", el valor del mercat farmacèutic creix anualment aproximadament un 6,3% i s'estima que l'any 2.022 les ventes de

medicaments arribaran als 1,12 bilions de dollars (153). En aquest sentit, i per tal de continuar aquesta tendència de creixement constant, la indústria farmacèutica ha estat relacionada amb un concepte recentment introduït a la literatura científica, el “disease mongering” o promoció de malalties (154). Es refereix a la pràctica que presumiblement realitza la indústria farmacèutica ampliant el límits diagnòstics o cridant l’atenció de trastorns aparentment inofensius i promocionant la seva necessitat del tractament amb l’únic objectiu d’augmentar les vendes de medicaments. Aquesta expressió va ser difosa per la periodista especialitzada en salut i escriptora científica, Lynn Payer, que va definir el concepte com “intentar convèncer a la gent que està essencialment bé de que està malalta, i a la gent que està malalta de que està molt malalta” (155). Alguns exemples que s’ha relacionat amb aquest terme són el dèficit de testosterona, la disfunció erèctil o la síndrome de les cames inquietes entre d’altres (156–158). Tot i que és un tema força conflictiu i complex, existeix una creixent preocupació sobre aquest tema i el seu impacte en la medicalització de la vida.

Els mitjans de comunicació també contribueixen en certa mesura a la medicalització de la societat. Avui en dia la salut està de moda, la salut “ven”. Per aquest motiu sovint apareixen notícies relacionades amb el món de la salut, on els beneficis de certs medicaments i/o la rellevància social de certs símptomes són exagerats com a conseqüència d’una interpretació poc crítica d’estudis o assajos clínics que han estat realitzats amb una metodologia discutible o amb biaixos importants. Aquests estudis requereixen d’una visió experta per tal de discernir sobre la seva veracitat i reproductibilitat. Per aquest motiu i per tal de donar el rigor científic que la medicina necessita, seria necessària la presència de professionals de salut experts que treballin conjuntament amb els periodistes especialistes en salut, encarregats de donar a conèixer la notícia. També té un paper molt important la pròpia administració sanitària, com les agències avaluadores de medicaments, encarregades d’exercir la funció de control sobre els medicaments en benefici dels pacients. En determinades ocasions, aquestes agències autoritzen la comercialització de nous medicaments tot i observar que no aporten cap tipus de benefici o millora sobre l’arsenal terapèutic actual i en canvi els efectes adversos a llarg termini són desconeguts. Paral·lelament, resulta

força contradictori que l'administració sanitària, acabi restringint o inclús penalitzant l'ús d'aquests nous medicaments, traslladant el problema al professional sanitari.

Per tot això es necessita un urgent reflexió sobre cap on ens porta la situació actual, les conseqüències de la medicalització i quin paper tenim els professionals sanitaris per reconduir aquesta situació. En aquest sentit, en els darrers anys ha agafat importància el concepte de prevenció quaternària, definit històricament pel metge de família belga Marc Jamouille, que ho va definir com el conjunt de mesures adoptades per prevenir, disminuir i/o alleugerir el dany causat per les activitats relacionades amb la salut (159). Així doncs, la prevenció quaternària consisteix en evitar l'activitat mèdica innecessària, ja sigui des de el punt de vista del cribatge, del diagnòstic, del seguiment com del tractament i per tant del sobretractament. Amb tot això, no pot ser més actual la màxima atribuïda al metge grec Hipòcrates, que deia que el primer i més important en medicina és no fer mal, "*primum non nocere*".

Finalment, el nostre estudi revela que la presència d'un farmacèutic especialista en atenció primària adequant la medicació d'ancians polimedicats de la comunitat és efectiva, segura i eficient. La figura del farmacèutic d'atenció primària existeix i està consolidada. La majoria de les seves funcions es basen en la promoció de l'ús racional de medicaments i el valor econòmic dels mateixos, però la vessant clínica està poc desenvolupada. Segons una enquesta d'àmbit nacional realitzada al serveis de farmàcia d'atenció primària, només el 10% realitzen seguiment farmacoterapèutic dels pacients i només el 27% tenen accés a la història clínica (160). En aquest sentit el reconeixement de l'especialitat d'atenció primària en el marc de la Formació Sanitària Especialitzada probablement donaria les eines necessàries i encoratjaria la farmàcia clínica dins d'aquest àmbit. Tot i que recentment s'ha deixat en suspens la creació d'aquesta especialitat, treballs com el nostre justifiquen la necessitat d'un farmacèutic especialista no només en els hospitals sinó també en els centres d'atenció primària.

6. Conclusions

1. Un de cada quatre medicaments prescrits a les persones grans polimedicades que viuen a la comunitat són potencialment inadequats segons l'avaluació d'un farmacèutic especialista utilitzant criteris àmpliament acceptats.
2. En el nostre entorn, en el 95% dels ancians polimedicats de la comunitat s'ha identificat almenys una medicació potencialment inadequada i s'ha proposat una mitjana de 2,62 canvis per pacient.
3. Els grups de medicaments en els que s'ha identificat més medicacions potencialment inadequades són els inhibidors de la bomba de protons i antiàcids (54,1%) seguit de les benzodiazepines (33,0%) i els analgèsics com AINE's i opiacis (31,2%).
4. En el nostre entorn, les recomanacions del farmacèutic especialista són acceptades per el metge d'atenció primària en més del 80% dels casos.
5. Un de cada cinc medicaments prescrits a les persones grans polimedicades que viuen a la comunitat són inadequats i van ser canviats. Un 9,2% de les prescripcions es van discontinuar, en un 6,9% es va ajustar la dosi, en un 3,1% es va substituir i es van iniciar un 2,2% de nous medicaments. Aquests canvis representen una mitjana de 2,07 canvis per pacient.
6. El nombre de medicaments discontinuats, amb ajust de dosi i substituïts va ser superior en el grup intervenció respecte del grup control tant als 3, com als 6 i 12 mesos.

7. La intervenció d'estudi no ha comportat un increment ni en el consum de recursos sanitaris ni en la mortalitat als 12 mesos, per la qual cosa considerem que pot tractar-se d'una intervenció segura.
8. Els pacients del grup intervenció han mostrat una millor adherència a la medicació respecte el grup control.
9. La intervenció d'estudi és responsable d'una reducció del 7% de la despesa farmacèutica anual dels ancians polimedicats que viuen a la comunitat, que suposa un estalvi de 64,3€ per pacient cada any.
10. La intervenció ha generat un augment en la proporció de medicaments genèrics prescrits i una reducció en la proporció de novetats terapèutiques.
11. La incorporació d'un farmacèutic especialista als equips d'atenció primària és una alternativa factible i rendible, capaç de generar un retorn de 2,38 € per euro invertit.
12. El conjunt de resultats d'aquesta tesi doctoral conclouen que la intervenció d'un farmacèutic especialista integrat en els equip d'atenció primària i centrat en l'adequació de la medicació de la gent gran polimedicada resident a la comunitat és eficaç, segura i eficient.

7. Bibliografia

1. Institut d'Estadística de Catalunya. Nascuts vius [Internet]. [cited 2016 Mar 25]. Available from: <http://www.idescat.cat/pub/?id=naix&n=364>
2. Institut d'Estadística de Catalunya. Evolució recent de la natalitat a Catalunya. Dossiers Idescat. 2009;1-8.
3. Institut d'Estadística de Catalunya. Fills per dona [Internet]. [cited 2016 Mar 25]. Available from: <http://www.idescat.cat/economia/inec?tc=3&id=8709>
4. Institut d'Estadística de Catalunya. Esperança de vida al néixer [Internet]. Available from: <http://www.idescat.cat/economia/inec?tc=3&id=8717>
5. Institut d'Estadística de Catalunya. Grups d'edat i envelliment [Internet]. [cited 2016 Mar 25]. Available from: <http://www.idescat.cat/pub/?id=inddt&n=915>
6. Institut d'Estadística de Catalunya. Projeccions de població 2013-2051: principals resultats. 2014;55. Available from: <http://www.idescat.cat/cat/idescat/publicacions/cataleg/pdfdocs/pp2013-2051pr.pdf>
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase>
8. Hughes SG. Prescribing for the elderly patient: Why do we need to exercise caution? *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(6):531-3.
9. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.
10. Ritschel WA. Identification of populations at risk in drug testing and therapy: Application to elderly patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1993;18(1):101-11.
11. Bender AD. Effect of age on intestinal absorption: implications for drug absorption in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1968 Dec;16(12):1331-9.
12. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug therapy: drug disposition in old

- age. *N Engl J Med*. 1982 May 6;306(18):1081–8.
13. Oskvig RM. Special problems in the elderly. *Chest*. 1999;115(2):158–64.
 14. Veering BT, Burm a G, Souverijn JH, Serree JM, Spierdijk J. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29(2):201–6.
 15. Woodhouse KW, James OF. Hepatic drug metabolism and ageing. *Br Med Bull*. 1990 Jan;46(1):22–35.
 16. Wynne HA, Yelland C, Cope LH, Boddy A, Woodhouse KW, Bateman DN. The association of age and frailty with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoclopramide. *Age Ageing*. 1993 Sep;22(5):354–9.
 17. Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):540–4.
 18. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes in Clinical Implications. 1998;35(1):49–64.
 19. Tumer N, Scarpace PJ, Lowenthal DT. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1992;32:271–302.
 20. Gregory C, McKenna P. Pharmacological management of schizophrenia in older patients. *Drugs Aging*. 1994 Oct;5(4):254–62.
 21. Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 8:29–41.
 22. Kruse WH. Problems and pitfalls in the use of benzodiazepines in the elderly. *Drug Saf*. 5(5):328–44.
 23. Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):611–20.
 24. Pan HY, Hoffman BB, Pershe RA, Blaschke TF. Decline in beta adrenergic receptor-mediated vascular relaxation with aging in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986 Dec;239(3):802–7.

25. Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana M del C. Ancianos fr??giles polimedificados: ??es la deprescripci??n de medicamentos la salida? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2012;47(4):162–7.
26. Gavilan Moral E, Villafaina Barroso A, Jiménez de Gracia L. Polimedicación en personas mayores. Res Gate. 2012;(January 2012).
27. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. Drugs Aging. 2003;20(11):817–32.
28. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. J Am Acad Nurse Pract. 2005 Apr;17(4):123–32.
29. Chumney EC, Robinson LC. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy. Pharm Pract (Granada). 2006 Jul;4(3):103–9.
30. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. [Prevalence of polypharmacy among the population older than 65 years in Spain: Analysis of the 2006 and 2011/12 National Health Surveys]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(1):2–8.
31. Steinman MA, Handler SM, Gurwitz JH, Schiff GD, Covinsky KE. Beyond the prescription: medication monitoring and adverse drug events in older adults. J Am Geriatr Soc. 2011 Aug;59(8):1513–20.
32. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. J Am Geriatr Soc. 1988 Feb;36(2):142–9.
33. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly: Part II. Prescribing patterns: differences due to age. J Am Geriatr Soc. 1988 Mar;36(3):245–54.
34. MINISTERIO DE SANIDAD SSEIAE de M y PS. Información Para Las Notificaciones De Sospechas De Reacciones Adversas a Medicamentos Por Parte De Profesionales Sanitarios. 2013;1–14. Available from: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf>
35. Tomás F, Núñez P, Tejada F. Prescripción en Cascada y Desprescripción.

- Rev Clín Med Fam. 2012;5(2):111–9.
36. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med.* 2014 Nov;25(9):843–6.
 37. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ.* 2015;350(4):h1059.
 38. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreishculte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* ???; 2015;13(74):1–10.
 39. Gallagher LP. The potential for adverse drug reactions in elderly patients. *Appl Nurs Res.* 2001 Nov;14(4):220–4.
 40. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003 Dec;2(4):323.
 41. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 11(1):44–7.
 42. Palop Larrea V MMI. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2004;28:113–20.
 43. Dilla T, Valladares A, Liz??n L, Sacrist??n JA. Adherencia y persistencia terap??utica: Causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria.* 2009;41(6):342–8.
 44. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care.* 2009 Jun 1;15(6):e22-33.
 45. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother.* 2004 Feb;38(2):303–12.
 46. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986

- Jan;24(1):67–74.
47. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromà M. [Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test]. *Aten primaria*. 1992 Oct 1;10(5):767–70.
 48. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):605–13.
 49. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria*. 2008;40(8):413–7.
 50. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*. 1995 Jan 4;273(1):59–65.
 51. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993 Apr 15;118(8):622–9.
 52. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care*. 1976 Jan;14(1):57–67.
 53. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–83.
 54. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A*. 1981 May;15(3 Pt 1):221–9.
 55. Herdman M, Badia X, Berra S. [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten primaria*. 2001 Oct 15;28(6):425–30.

56. Cartwright WS. Methods for the economic evaluation of health care programmes, second edition. By Michael F. Drummond, Bernie O'Brien, Greg L. Stoddart, George W. Torrance. Oxford: Oxford University Press, 1997. *J Ment Health Policy Econ.* 1999 Mar 1;2(1):43.
57. Crome P, Lally F, Cherubini A, Oristrell J, Beswick AD, Clarfield AM, et al. Exclusion of older people from clinical trials: professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drugs Aging.* 2011 Aug 1;28(8):667–77.
58. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med.* 2011 Mar 28;171(6):550–6.
59. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005 Aug 10;294(6):716–24.
60. Fillenbaum GG, Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, O'Connor H, Dowd B, et al. Impact of inappropriate drug use on health services utilization among representative older community-dwelling residents. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004 Jun;2(2):92–101.
61. Franic DM, Jiang JZ. Potentially inappropriate drug use and health-related quality of life in the elderly. *Pharmacotherapy.* 2006 Jun;26(6):768–78.
62. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging.* 2016;11:857–66.
63. Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: neither too much nor too little. *JAMA.* 1999 Jul 14;282(2):113–5.
64. Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging.* 2010 Apr 7;5:75–87.
65. 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* (London, England). 2007 Jul 14;370(9582):173–84.
66. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. [Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 50(2):89–96.
67. 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 Oct;45(10):1045–51.
68. Bergkvist A, Midlöv P, Höglund P, Larsson L, Eriksson T. A multi-intervention approach on drug therapy can lead to a more appropriate drug use in the elderly. LMM-Landskrona Integrated Medicines Management. *J Eval Clin Pract*. 2009 Aug;15(4):660–7.
69. Stuijt CCM, Franssen EJJ, Egberts ACG, 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(11):947–54.
70. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmette L, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2007 May;55(5):658–65.
71. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med*. 2004 Mar 15;116(6):394–401.
72. Gavilán E, Villafaina A, Aránguez A, Sánchez G, Suliman S, Jiménez L. Índice De Adecuación De Los Medicamentos. 2012. 1-36 p.
73. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J*. 2007 Jun;9(6):430–4.

74. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1648–54.
75. Hamdy RC, Moore SW, Whalen K, Donnelly JP, Compton R, Testerman F, et al. Reducing polypharmacy in extended care. *South Med J*. 1995 May;88(5):534–8.
76. Wenger NS, Roth CP, Shekelle P, ACOVE Investigators. Introduction to the assessing care of vulnerable elders-3 quality indicator measurement set. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Oct;55 Suppl 2:S247-52.
77. Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med*. 2001 Oct 16;135(8 Pt 2):642–6.
78. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Mitchell CA. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Med*. 2012 Jun;125(6):529–37.e4.
79. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1825–32.
80. Campanelli CM, Fick DM, Semla T, Beizer J. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616–31.
81. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–46.
82. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46(2):72–83.
83. 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 Nov;36(6):632–8.
84. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 13;171(11):1013–9.
85. 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(6):673–9.
86. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–8.
87. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(5):273–9.
88. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7(2):103–7.
89. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. *Cmaj*. 1997;156(3):385–91.
90. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;107(31–32):543–51.
91. CatSalut. Fàrmacs POTENCIALMENT inapropiats en gent gran independentment del diagnòstic o condició clínica del pacient (abril 2016) [Internet]. [cited 2017 Jun 5]. Available from: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_profess

ionals/medicaments_farmacia/catsalut_entitats/Taula-farmacs-inapropiats-2016.pdf

92. Clyne B, Fitzgerald C, Quinlan A, Hardy C, Galvin R, Fahey T, et al. Interventions to Address Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(6):1210–22.
93. Patterson SM, Bradley MC, Kerse N, Cardwell CR, Hughes CM. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people: A cochrane systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;Conference(5):and-686.
94. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open.* 2015 Dec 9;5(12):e009235.
95. Raebel MA, Charles J, Dugan J, Carroll NM, Korner EJ, Brand DW, et al. Randomized trial to improve prescribing safety in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Jul;55(7):977–85.
96. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, Jacques A, Roy D, Hanley J, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ.* 2003 Sep 16;169(6):549–56.
97. Thomas R, Huntley AL, Mann M, Huws D, Elwyn G, Paranjothy S, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing.* 2014 Mar;43(2):174–87.
98. Arnold ME, Buys L, Fullas F. Impact of pharmacist intervention in conjunction with outpatient physician follow-up visits after hospital discharge on readmission rate. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(11):S36–42.
99. Riordan DO, Walsh KA, Galvin R, Sinnott C, Kearney PM, Byrne S. The effect of pharmacist-led interventions in optimising prescribing in older

- adults in primary care: A systematic review. *SAGE open Med.* 2016;4(August):2050312116652568.
100. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm.* 2014 Dec;36(6):1101–14.
 101. Kanavos P. Measuring performance in off-patent drug markets: a methodological framework and empirical evidence from twelve EU Member States. *Health Policy.* Elsevier Ireland Ltd; 2014;118(2):229–41.
 102. Lexchin J. New drugs with novel therapeutic characteristics. Have they been subject to randomized controlled trials? *Can Fam Physician.* 2002 Sep;48:1487–92.
 103. Zara C, Torralba M, Sotoca JM, Prat A, Faixedas M-T, Gilabert A. The impact of new drug introduction on drug expenditure in primary health care in Catalunya, Spain. *Ann Pharmacother.* 2005 Jan;39(1):177–82.
 104. Garrido RU. El Gasto Sanitario Y Su Financiación : Evolución , Tendencias Y Reflexiones. *Rev Astur Econ - RAE N° 35 2006.* 2006;45–66.
 105. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez A. El paciente anciano polimedcado : efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter del Sist Nac Salud.* 2005;29(6):152–62.
 106. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, Folino-Gallo P, Lapi F, Marchionni N, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: A nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(4):430–7.
 107. 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 Jul 3;329(7456):15–9.
 108. Nair NP, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions - The need for a prediction tool. *Clin Interv Aging.* 2016;11:497–505.

109. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: A retrospective study. *Drug Saf.* 2012;35(9):769–81.
110. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: A national population study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(5):543–52.
111. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. I Conveni col·lectiu de treball dels hospitals d'aguts, centres d'atenció primària, centres sociosanitaris i centres de salut mental, concertats amb el Servei Català de la Salut. 2015.
112. Amagat RE. Levels of literacy and written culture practices in urban and rural modern Catalonia. Learning and knowing how to read, write, count and other arts. *Rev Lleng i Dret.* 2015;(63):113–43.
113. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr.* 2011 Nov 30;11:79.
114. Pugh MJ V, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. *J Manag Care Pharm.* 2006 Sep;12(7):537–45.
115. Maio V, Yuen EJ, Novielli K, Smith KD, Louis DZ. Potentially inappropriate medication prescribing for elderly outpatients in Emilia Romagna, Italy: a population-based cohort study. *Drugs Aging.* 2006;23(11):915–24.
116. Neuner-Jehle S, Krones T, Senn O. [Systematic elimination of prescribed medicines is acceptable and feasible among polymorbid family medicine patients]. *Praxis (Bern 1994).* 2014 Mar 12;103(6):317–22.
117. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes--randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2006 Nov;35(6):586–91.
118. Roberts MS, Stokes JA, King MA, Lynne TA, Purdie DM, Glasziou PP, et al.

- Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Mar;51(3):257–65.
119. Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jan;50(1):26–34.
120. Primejdie DP, Bojita MT, Popa A. Potentially inappropriate medications in elderly ambulatory and institutionalized patients: an observational study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016 Aug 21;17(1):38.
121. Lucchetti G, Lucchetti ALG. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:55–61.
122. Al Odhayani A, Tourkmani A, Alshehri M, Alqahtani H, Mishriky A. Potentially inappropriate medications prescribed for elderly patients through family physicians. *Saudi J Biol Sci*. 2017 Jan;24(1):200–7.
123. Alvarenga JM, Giacomini KC, Loyola Filho AI de, Uchoa E, Firmo JOA. Chronic use of benzodiazepines among older adults. *Rev Saude Publica*. 2014 Dec;48(6):866–72.
124. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):295–301.
125. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Oct;30(7):725–32.
126. Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted. *South Med J*. 2012 Nov;105(11):613–8.
127. Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. *Am Fam Physician*. 2012 Jul 1;86(1):66–70.
128. Linsky A, Simon SR. Reversing gears: discontinuing medication therapy to prevent adverse events. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 8;173(7):524–5.

129. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Mar 16;3:CD011969.
130. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med*. 1996 Apr;100(4):428–37.
131. Allard J, Hébert R, Rioux M, Asselin J, Voyer L. Efficacy of a clinical medication review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people. *CMAJ*. 2001 May 1;164(9):1291–6.
132. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Is it possible to reduce polypharmacy in the elderly? A randomised, controlled trial. *Drugs Aging*. 2001;18(2):143–9.
133. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1147–52.
134. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Dec;5(4):345–51.
135. Reeve E, Wiese MD. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. *Int J Clin Pharm*. 2014 Feb;36(1):26–9.
136. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving Medication Adherence and Health Outcomes in Older Adults: An Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. *Drugs Aging*. 2017 Mar;34(3):191–201.
137. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 May 15;146(10):714–25.
138. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge.

- Br J Clin Pharmacol. 2002 Dec;54(6):657–64.
139. Olesen C, Harbig P, Buus KM, Barat I, Damsgaard EM. Impact of pharmaceutical care on adherence, hospitalisations and mortality in elderly patients. *Int J Clin Pharm*. 2014 Feb;36(1):163–71.
140. Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A, Timberal H. A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients--a randomized controlled trial. *Age Ageing*. 2001 Jan;30(1):33–40.
141. Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Mar;65(3):303–16.
142. Rogers S, Wilson D, Wan S, Griffin M, Rai G, Farrell J. Medication-related admissions in older people: a cross-sectional, observational study. *Drugs Aging*. 2009;26(11):951–61.
143. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Sep;62(9):1658–65.
144. Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar B V, Bauman JL, et al. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000. *Pharmacotherapy*. 2003 Jan;23(1):113–32.
145. Perez A, Doloresco F, Hoffman JM, Meek PD, Touchette DR, Vermeulen LC, et al. ACCP: economic evaluations of clinical pharmacy services: 2001-2005. *Pharmacotherapy*. 2009 Jan;29(1):128.
146. Touchette DR, Doloresco F, Suda KJ, Perez A, Turner S, Jalundhwala Y, et al. Economic evaluations of clinical pharmacy services: 2006-2010. *Pharmacotherapy*. 2014 Aug;34(8):771–93.
147. Brennan TA, Dollear TJ, Hu M, Matlin OS, Shrank WH, Choudhry NK, et al. An integrated pharmacy-based program improved medication prescription

- and adherence rates in diabetes patients. *Health Aff (Millwood)*. 2012 Jan;31(1):120–9.
148. Carnevale RC, de Godoi Rezende Costa Molino C, Visacri MB, Mazzola PG, Moriel P. Cost analysis of pharmaceutical care provided to HIV-infected patients: an ambispective controlled study. *Daru*. 2015 Feb 10;23:13.
 149. Rubio-Valera M, Bosmans J, Fernández A, Peñarrubia-María M, March M, Travé P, et al. Cost-effectiveness of a community pharmacist intervention in patients with depression: a randomized controlled trial (PRODEFAR Study). *PLoS One*. 2013;8(8):e70588.
 150. Polgreen LA, Han J, Carter BL, Ardery GP, Coffey CS, Chrischilles EA, et al. Cost-Effectiveness of a Physician-Pharmacist Collaboration Intervention to Improve Blood Pressure Control. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2015 Dec;66(6):1145–51.
 151. Denneboom W, Dautzenberg MGH, Grol R, De Smet PAGM. Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches. *Br J Gen Pract*. 2007 Sep;57(542):723–31.
 152. Conrad P. *The medicalization of society : on the transformation of human conditions into treatable disorders*. The Johns Hopkins University Press. Baltimore; 2007. 204 p.
 153. Iervolino A, Urquhart L. *Evaluate Pharma World Preview 2016, Outlook 2022*. 2016.
 154. Doran E, Henry D. Disease mongering: expanding the boundaries of treatable disease. *Intern Med J*. 2008 Nov;38(11):858–61.
 155. Payer L. *Disease-Mongers: How Doctors, Drug Companies, and Insurers Are Making You Feel Sick*. New York: John Wiley; 1992. 292 p.
 156. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ*. 2002 Apr 13;324(7342):886–91.
 157. Vitry AI, Mintzes B. Disease mongering and low testosterone in men: the tale of two regulatory failures. *Med J Aust*. 2012 Jun 4;196(10):619–21.

158. Moynihan R, Henry D. The fight against disease mongering: generating knowledge for action. *PLoS Med.* 2006 Apr;3(4):e191.
159. Jamouille M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *Int J Heal policy Manag.* 2015 Feb;4(2):61–4.
160. Lloret-Callejo A. La figura del Farmacéutico de Atención Primaria , nuevos retos. *Rev Clin Med Fam.* 2009;2(6):256–7.
161. Urbanos Garrido RM. El gasto sanitario y su financiación: evolución, tendencias y reflexiones para el futuro. *RAE Rev Astur Econ.* 2006;(35):45–65.
162. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007 Apr;32(2):113–21.
163. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(1):201–10.
164. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Dec;68(6):936–47.
165. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane database Syst Rev.* 2014 Oct 7;(10):CD008165.
166. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):955–64.
167. Campins L, Serra-Prat M, Gózaló I, López D, Palomera E, Agustí C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract.* 2017 Feb;34(1):36–42.
168. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II-An ISPOR Good

- Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2015 Mar;18(2):161–72.
169. Brennan AT, Dollear JT, Hu M, Matlin SO, Shrank HW, Choudhry KN, et al. An integrated pharmacy-based program improved medication prescription and adherence rates in diabetes patients. *Health Aff*. 2012;31(1):120–9.
 170. Carnevale RC, de Godoi Rezende Costa Molino C, Visacri MB, Mazzola PG, Moriel P. Cost analysis of pharmaceutical care provided to HIV-infected patients: an ambispective controlled study. *Daru*. 2015;23(1):13–5.
 171. Rubio-Valera M, Bosmans J, Fernández A, Peñarrubia-María M, March M, Travé P, et al. Cost-Effectiveness of a Community Pharmacist Intervention in Patients with Depression: A Randomized Controlled Trial (PRODEFAR Study). *PLoS One*. 2013;8(8).
 172. Polgreen LA, Han J, Carter BL, Ardery GP, Coffey CS, Chrischilles EA, et al. Cost-Effectiveness of a Physician-Pharmacist Collaboration Intervention to Improve Blood Pressure Control. *Hypertension*. 2015;66(6):1145–51.
 173. Shaya FT, Samant N. Cost studies in clinical trials. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2004 Dec;4(6):591–4.

8. Annexes

8.1. Article avaluació clínica

Family Practice, 2016, 1–7
doi:10.1093/fampra/cmw073

OXFORD

Health Service Research

Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people

Lluís Campins^a, Mateu Serra-Prat^{b,c,*}, Inés Gózaló^a, David López^a, Elisabet Palomera^b, Clara Agustí^a, Mateu Cabré^d; on behalf of the REMEI Group

^aPharmacy Department, Hospital of Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain, ^bResearch Unit, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain, ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), ISCIII, Spain and ^dInternal Medicine Department, Hospital of Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain.

*Correspondence to Mateu Serra-Prat, Research Unit, Hospital de Mataró, Carretera de Cirera s/n, 08304 Mataró, Barcelona, Spain; E-mail: mserra@cscdm.cat

Abstract

Background. Polypharmacy is frequent in the elderly population and is associated with potentially drug inappropriateness and drug-related problems.

Objectives. To assess the effectiveness and safety of a medication evaluation programme for community-dwelling polymedicated elderly people.

Design. Randomized, open-label, multicentre, parallel-arm clinical trial with 1-year follow-up.

Setting. Primary care centres.

Participants. Polymedicated (≥8 drugs) elderly people (≥70 years).

Study intervention. Pharmacist review of all medication according to the Good Palliative–Geriatric Practice algorithm and the Screening Tool of Older Person’s Prescriptions–Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment criteria and recommendations to the patient’s physician.

Control intervention. Routine clinical practice.

Measurements. Recommendations and changes implemented, number of prescribed drugs, restarted drugs, primary care and emergency department consultations, hospitalizations and death.

Results. About 503 (252 intervention and 251 control) patients were recruited and 2709 drugs were evaluated. About 26.5% of prescriptions were rated as potentially inappropriate and 21.5% were changed (9.1% discontinuation, 6.9% dose adjustment, 3.2% substitution and 2.2% new prescription). About 2.62 recommendations per patient were made and at least one recommendation was made for 95.6% of patients. The mean number of prescriptions per patient was significantly lower in the intervention group at 3- and 6-month follow-up. Discontinuations, dose adjustments and substitutions were significantly higher than in the control group at 3, 6 and 12 months. No differences were observed in the number of emergency visits, hospitalizations and deaths.

Conclusion. The study intervention was safe, reduced potentially inappropriate medication, but did not reduce emergency visits and hospitalizations in polymedicated elderly people.

Key words: Ageing, multidisciplinary care, pharmacology/drug reactions, primary care, public health, quality of care.

Introduction

An ageing population is one of the main challenges faced by developed countries. Older people have a higher prevalence of ailments, diseases and chronic medical conditions that often result in simultaneous treatment with multiple drugs. They are known to be at increased risk of adverse drug effects compared to younger populations (1). This is because they consume more drugs and do so over longer periods of time, thereby exponentially increasing the number of possible drug interactions. Furthermore, physiological changes occurring as a consequence of the ageing process alter drug pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly compared to younger adults, disturbing absorption, distribution, metabolism and excretion processes (2). Moreover, since this population group is generally excluded from clinical trials, drug administration to the elderly is frequently guided by data from studies of younger people without comorbidities (3).

Numerous studies have been published about potentially inappropriate drug use in the elderly population (4,5), with concerns about the consequences increasing in recent years. Several instruments, criteria and algorithms have been developed to enable more rational and appropriate use of medication in elderly patients. The most widely used include Beers Criteria (6), Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment (STOPP/START) (7), Improving Prescribing in the Elderly Tool (IPET) (8), Assessing Care of Vulnerable Elderly (ACOVE) (9) and Medication Appropriateness Index (MAI) (10). Another tool is the Good Palliative-Geriatric Practice (GP-GP) algorithm (11), which has shown to be effective and safe for institutionalized elderly people in nursing homes (12). There is growing evidence about the safety and effectiveness of interventions using these tools, but results from randomized clinical trials are controversial (13). Although improvements in drug appropriateness and reduction in number of medications have been reported (13,14), limited evidence exists regarding clinically relevant improvements, such as unplanned hospital admissions, and regarding their economical impact (15). There is a special gap of clinical trials assessing the impact of primary care pharmacist interventions using the mentioned tools in terms of emergency visits, hospital admissions and quality of life. The objective of this study was to assess the effectiveness and safety of implementing a medication evaluation programme for polymedicated (8 or more drugs) elderly persons living in the community.

Materials and methods

Design and study population

A randomized, open-label, multicentre, parallel-arm clinical trial was conducted with a study population composed of community-dwelling elderly people (non-institutionalized) aged 70 years and older, receiving 8 or more drugs and resident in the municipalities of Mataró and Argentona (Barcelona, Spain). The study included all 7 Primary Health Care Centres in Mataró and Argentona (122 905 and 11 718 inhabitants, respectively, with 13 290 and 1194 aged 70 years and over, respectively). Recruitment took place between February and May 2012. Considered eligible were all patients aged 70 years and older prescribed 8 or more medications (except ointments administered topically) who gave their informed consent in writing to participate in the study. Exclusion criteria were patients with an estimated life expectancy of less than 6 months, patients with active cancer, nursing home residents and persons participating in another drug evaluation clinical trial or programme for the elderly population. The study subjects were pre-selected from the primary

care databases. Randomly selected from among this set of patients were 10 patients per 54 family physicians (total 540). A recruitment visit was arranged by telephone in which a nurse confirmed that patients met all selection criteria, informed them about the study and obtained their written consent. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC 05/12) before recruitment. Of the 540 pre-selected patients, 37 were rejected as not meeting the selection criteria, leaving 503 patients who were blindly randomized to one or other of the two study arms. Each family physician received 10 sealed, opaque envelopes with identification numbers (assigned consecutively in strict chronological order of recruitment) on the back. Each envelope contained a card with the same identification number and the intervention group to which the subject was assigned. One-to-one assignment was based on a list of random numbers generated by a statistical program. Envelopes were not prepared in primary care centres but in the research unit.

Study intervention

The intervention consisted of 3 consecutive phases. First, a trained and experienced clinical pharmacist evaluated all drugs prescribed to each patient using the GP-GP algorithm and basing their decision about appropriateness on the STOPP/START criteria. Second, the pharmacist discussed recommendations for each drug with the patient's physician in order to come up with a final set of recommendations. Drug assessment was conducted in all cases by the same clinical pharmacist (IG). Finally, these recommendations were discussed with the patient, and a final decision was agreed by physicians and their patients in a face-to-face visit. All changes in prescribed medication were registered in the electronic clinical notes and in the study's record form. The goal of the study intervention was to improve current prescription medication in community-dwelling elderly persons in our setting and so improve routine clinical practice. Thus, control group patients followed the usual treatments and control procedures of their physicians.

Main outcome measures

Indicators of drug appropriateness were as follows: (i) the percentage of patients with at least 1 recommendation; (ii) percentage of patients with at least 1 treatment change, namely, discontinuation, substitution with a more cost-effective alternative, dose adjustment or a new drug prescription; (iii) the mean number of drugs per patient with recommendations and (iv) the mean number of drugs per patient with changes implemented. Main outcome measures regarding intervention effectiveness were as follows: (i) number of medications prescribed at 3, 6 and 12 months; (ii) treatment restart ratio (after discontinuation); (iii) primary care and emergency department consultation rate for acute conditions; (iv) hospitalization rate; (v) mortality rate; (vi) baseline, 3-month and 6-month self-reported quality of life (measured using EuroQoL-5D, www.euroqol.org) and (vii) baseline, 3-month and 6-month treatment adherence (measured using the Morisky-Green test). Electronic primary care clinical histories were the main information source for patients, including for medication (prescribed drugs were understood to be the medication featuring in the patients' histories). Other study information (EuroQoL-5D, Morisky-Green) was obtained directly from the patient. One-year follow-up was considered sufficient to assess the impact of the implemented recommendations and to assess possible adverse effects. A safety check was conducted after the first month in the intervention group and follow-up checks to assess outcomes were conducted at 3, 6 and 12 months in both study groups.

Statistical analysis

To estimate sample size, the main outcome variable was considered to be the number of drugs prescribed to the patient after 6 months. For an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.1 (two-tailed test), it was estimated that 254 patients would be needed per group (508 in total) to detect a statistically significant average between-group difference of 1.25 drugs, assuming a standard deviation (SD) of 4% and 15% loss to follow-up at 6 months. All data were recorded in an electronic database for debugging purposes and subsequent statistical analysis. The main patient characteristics were descriptively analysed using means and SD for quantitative variables and percentages for qualitative variables. Drug suitability was analysed in terms of "recommendations" regarding potentially inappropriate drugs and drug changes implemented. Recommendations and changes were expressed as percentages of the total of prescribed drugs and also as averages per patient. Intervention effectiveness was evaluated using an intention-to-treat (ITT) analysis. For the two groups, continuous variables were compared using the Student-*t* or Mann-Whitney *U* test and categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test. In the analysis of efficacy Bonferromi correction was applied. As 5 main outcome measures of efficacy were considered, statistical significance was set at 0.01.

Results

Sample description

A total of 503 patients participated in the study, 252 randomized to the intervention group and 251 to the control group. Two hundred forty two patients in the intervention group and 246 patients in the control group were followed for 12 months (see Figure 1). At baseline, no differences were observed between groups in age, sex, educational level and family support. Both groups were also similar in terms chronic illnesses, with no differences between groups except for depression, which was more common in the intervention group. The most common comorbidities were hypertension, osteoarthritis, dyslipidaemia, heart disease/failure, diabetes and depression (see Table 1). Before intervention, mean (SD) number of drugs prescribed per patient were 10.8 (2.52) in the intervention group and 10.9 (2.65) in the control group ($P = 0.912$).

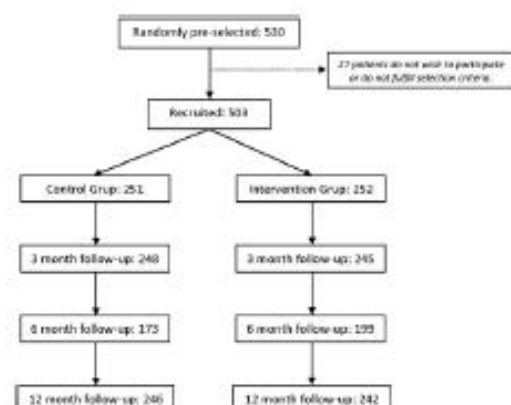


Figure 1. Flow chart

Drug appropriateness

For the total of 2709 prescribed drugs evaluated for the intervention group (252 patients), the clinical pharmacist made recommendations in 718 (26.5%) of cases. After discussion with the patients' physicians, 581 changes were implemented, meaning that 21.4% of all prescriptions were rated as potentially inappropriate, with the clinical pharmacist's recommendations accepted in 80.9% of the cases. Table 2 shows recommendations, changes implemented and acceptance rates by type of recommendation/inappropriateness and by therapeutic drug group. The mean (SD) number of recommendations was 2.62 (1.49) per intervention group patient, representing around a quarter of the drugs prescribed [10.79 (2.52)]. Mean (SD) medication changes made per patient were as follows: discontinuation [1.41 (1.18)]; dose adjustment [0.7 (0.88)]; substitution with a more cost-effective alternative [0.5 (0.67)]; and new drug prescription [0.23 (0.5)]. The clinical pharmacist made at least 1 recommendation for 95.6% of the patients ($n = 241$) with a mean change of 2.07 (1.64) drugs per patient. Drugs were classified into 15 groups according to their main indication and the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)

Table 1. Comparison of baseline main socio-demographic characteristics, drugs prescribed, and comorbidities between study groups (study sample included community-dwelling elderly subjects >70 years old)

| | Control group ($n = 251$) | Intervention group ($n = 252$) | <i>P</i> |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Age [mean (SD)] | 78.78 (5.46) | 79.16 (5.50) | 0.438 |
| Sex, women | 144 (57.4) | 152 (60.3) | 0.502 |
| BMI [mean (SD)] | 29.82 (4.57) | 29.83 (4.64) | 0.979 |
| Drugs [mean (SD)] | 10.91 (2.65) | 10.79 (2.52) | 0.912 |
| Education | | | 0.706 |
| No formal schooling | 105 (42.3) | 102 (41.0) | |
| Primary | 115 (46.4) | 110 (44.2) | |
| Secondary | 22 (8.9) | 29 (11.6) | |
| University | 6 (2.4) | 8 (3.2) | |
| Family support | | | 0.709 |
| Living alone | 49 (19.6) | 59 (23.6) | |
| Living with family | 190 (76.0) | 184 (73.6) | |
| Living with caregiver | 11 (4.4) | 7 (2.8) | |
| Comorbidities | | | |
| Arthritis/rheumatism | 187 (74.8) | 197 (78.5) | 0.330 |
| Heart disease/failure | 134 (53.6) | 127 (50.6) | 0.501 |
| Peripheral vascular disease | 80 (32.0) | 73 (29.0) | 0.461 |
| Cerebrovascular accident | 33 (13.2) | 28 (11.1) | 0.474 |
| Parkinson disease | 5 (2.0) | 7 (2.8) | 0.568 |
| Dementia | 13 (5.2) | 22 (8.7) | 0.120 |
| Depression | 68 (27.2) | 90 (35.7) | 0.040 |
| Cancer | 19 (7.6) | 15 (6.0) | 0.463 |
| COPD/chronic bronchitis | 52 (20.8) | 59 (23.4) | 0.481 |
| Asthma | 27 (10.8) | 18 (7.1) | 0.152 |
| Diabetes | 100 (40.0) | 104 (41.3) | 0.772 |
| Gastrointestinal ulcer | 17 (6.8) | 20 (8.0) | 0.626 |
| Gastro-oesophageal reflux | 39 (15.6) | 48 (19.0) | 0.308 |
| Liver disease | 15 (6.0) | 16 (6.3) | 0.871 |
| Chronic kidney failure | 44 (17.7) | 31 (12.3) | 0.092 |
| Prostate syndrome | 57 (51.9) | 56 (56.0) | 0.554 |
| Dyspepsia | 44 (17.7) | 57 (22.7) | 0.161 |
| Arterial hypertension | 208 (83.2) | 205 (81.3) | 0.587 |
| Dyslipidaemia | 166 (67.8) | 170 (68.5) | 0.850 |

Data given as numbers (percentages) unless otherwise indicated. Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2. Recommendations, changes, acceptance rate and potential inappropriate rate by type of inappropriateness and by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) drug groups

| Type of inappropriateness | Prescriptions | Recommendations* | Changes | Acceptance | Potentially inappropriate |
|---------------------------------------|---------------|--------------------------------|-------------|------------|---------------------------|
| Drug discontinuation | 2709 | 356 (12.9%) | 250 (9.2%) | 70.2% | 9.2% |
| Dose adjustment | 2709 | 176 (6.4%) | 187 (6.9%) | 106.2% | 6.9% |
| Drug substitution | 2709 | 127 (4.6%) | 85 (3.1%) | 66.9% | 3.1% |
| New drug prescription | 2709 | 59 (2.2%) | 59 (2.2%) | 100% | 2.2% |
| Total | 2709 | 718 (26.5%) | 581 (21.4%) | 80.9% | 21.4% |
| Main ATC groups | | | | | |
| | Prescriptions | Recommendations ^{a,b} | Changes | Acceptance | Potentially inappropriate |
| Gastric protectors (PPI and antacids) | 229 (8.5%) | 124 (54.0%) | 73 | 58.9% | 31.9% |
| Antipsychotics | 7 (0.3%) | 0 | 2 | NA | 28.6% |
| Benzodiazepines | 112 (4.1%) | 32 (28.6%) | 32 | 100% | 28.6% |
| Osteoporosis treatments | 115 (4.2%) | 32 (27.8%) | 30 | 93.8% | 26.1% |
| NSAIDs/other analgesics | 231 (8.5%) | 60 (26.0%) | 60 | 100% | 26.0% |
| Other | 606 (22.4%) | 174 (28.7%) | 137 | 78.7% | 22.6% |
| Anti-depressants | 93 (3.4%) | 21 (22.6%) | 20 | 95.2% | 21.5% |
| Cholesterol treatments | 187 (6.9%) | 38 (20.3%) | 28 | 73.7% | 15.0% |
| Anti-diabetics | 157 (5.8%) | 27 (17.2%) | 23 | 85.2% | 14.6% |
| Corticosteroids | 15 (0.6%) | 2 (13.3%) | 2 | 100% | 13.3% |
| Anti-hypertensives | 478 (17.6%) | 73 (15.3%) | 62 | 84.9% | 13.0% |
| Inhalers | 131 (4.8%) | 13 (9.9%) | 17 | 100% | 13.0% |
| Anti-platelets/anti-coagulants | 172 (6.3%) | 34 (19.8%) | 21 | 61.8% | 12.2% |
| Other heart treatments | 138 (5.1%) | 25 (18.1%) | 11 | 44.0% | 8.0% |
| Laxatives | 38 (1.4%) | 7 (18.4%) | 3 | 42.8% | 7.9% |

Abbreviations: NA, not applicable; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton pump inhibitor.

*Expressed as % of total prescriptions.

^bRecommendations regarding drug discontinuation, dose adjustment or drug substitution.

classification. Table 2 also shows, for each therapeutic drug group, the number of prescribed drugs, recommendations and changes and also the recommendation acceptance rates. Gastric protectors, antipsychotics and benzodiazepines were the most potentially inappropriate drug categories.

Intervention effectiveness

Just after the intervention, the number of drugs prescribed to intervention group subjects was reduced to a mean of 10.03 medications/patient, significantly lower than the control group value of 10.91 ($P = 0.001$). Table 3 shows comparisons between the two groups, at 3, 6 and 12 months, regarding the percentage of patients with at least one medication discontinued, dose adjusted or substituted and regarding the mean number of drugs discontinued, dose adjusted or substituted per patient. Significant differences were observed between groups in all these outcome measures. Also recorded were the number of intervention group-restarted drugs at 3, 6 and 12 months (12.0%, 15.9% and 17.3%, respectively). Control group-restarted drugs were 5.7% and 11.3% at 6 and 12 months, respectively; restarts at 3 months could not be calculated as there were no baseline discontinuations. As for new prescriptions, no differences were observed at 3, 6 and 12 months between the control group (120, 78 and 208 prescriptions, respectively) and intervention groups (135, 62 and 209 prescriptions, respectively). Morisky-Green test results indicated improved treatment adherence in the intervention group. While no significant differences were observed between the two groups in initial treatment adherence (61.8% in the intervention group versus 60.2% in the control group; $P = 0.713$), at 6 months adherence was higher

in the intervention group (76.4% versus 64.1%; $P = 0.005$). The intervention made no difference in self-reported quality of life according to EuroQoL-5D, which, at 6 months, remained largely stable in both groups, with a change from the baseline score (on a scale of 0–100) of -2.09 points in the intervention group and of 0.67 points in the control group ($P = 0.324$). Table 4 compares health care resource use by the two groups at 3-, 6- and 12-month follow-up. Significant differences were observed in the number of primary care visits at 3 and 6 months but not at 12 months; no significant differences were observed in any follow-up controls in relation to emergency department visits, consultations with specialists or additional tests.

Intervention safety

No differences were found between the control and intervention groups in terms of mortality and hospitalizations rates during the entire follow-up period (Table 4). Causes of death and medication changes for the 7 intervention group patients who died were as follows: (i) pancreatic cancer: acetylsalicylic acid dose adjustment and potassium clorazepate substitution with lorazepam; (ii) sepsis: losartan discontinuation, enalapril dose adjustment and glibenclamide substitution with gliclazide; (iii) respiratory infection: omeprazole discontinuation; (iv) heart failure: tamsulosin and solifenacin discontinuation and new paracetamol prescription; (v) heart failure: repaglinide and bisoprolol dose adjustment and new citalopram and furosemide prescription; (vi) myocardial infarction: pregabalin dose adjustment and (vii) diarrhoea and dehydration in a 96-year-old frail woman: glyceryl trinitrate and diazepam discontinuation and prednisone dose adjustment.

Table 3. Percentage of patients with at least 1 drug discontinuation, dose adjustment or substitution and mean discontinuations, dose adjustments and substitutions by study group

| | | Control group (N = 251) | Intervention group (N = 252) | P | OR (95% CI) |
|----------------------------------|-----------|-------------------------|------------------------------|--------|------------------|
| Drug discontinuations, N (%) | 0 months | – | 146 (57.9%) | – | – |
| | 3 months | 65 (26.0%) | 165 (65.5%) | <0.001 | 5.40 (3.68–7.92) |
| | 6 months | 111 (44.2%) | 194 (77.6%) | <0.001 | 4.37 (2.97–6.44) |
| | 12 months | 189 (75.3%) | 215 (85.3%) | 0.008 | 1.85 (1.17–2.90) |
| Dose adjustments, N (%) | 0 months | – | 118 (46.8%) | – | – |
| | 3 months | 40 (16.0%) | 136 (54.0%) | <0.001 | 6.16 (4.05–9.36) |
| | 6 months | 63 (25.1%) | 145 (57.8%) | <0.001 | 4.08 (2.79–5.97) |
| | 12 months | 69 (28.0%) | 152 (60.6%) | <0.001 | 3.94 (2.70–5.74) |
| Drug substitutions, N (%) | 0 months | – | 72 (28.6%) | – | – |
| | 3 months | 42 (16.8%) | 91 (36.1%) | <0.001 | 2.80 (1.84–4.26) |
| | 6 months | 63 (25.1%) | 109 (43.6%) | <0.001 | 2.31 (1.58–3.37) |
| | 12 months | 109 (44.1%) | 137 (54.8%) | 0.017 | 1.54 (1.08–2.19) |
| | | Control group (N = 251) | Intervention group (N = 252) | P | Effect size |
| Drug discontinuations, mean (SD) | 0 months | – | 0.99 (1.17) | – | – |
| | 3 months | 0.42 (0.90) | 1.27 (1.29) | <0.001 | 0.77 |
| | 6 months | 0.85 (1.27) | 1.95 (1.67) | <0.001 | 0.74 |
| | 12 months | 2.05 (1.91) | 2.69 (1.98) | <0.001 | 0.33 |
| Dose adjustments, mean (SD) | 0 months | – | 0.74 (0.98) | – | – |
| | 3 months | 0.18 (0.43) | 0.96 (1.15) | <0.001 | 0.90 |
| | 6 months | 0.31 (0.58) | 1.08 (1.22) | <0.001 | 0.80 |
| | 12 months | 0.37 (0.65) | 1.14 (1.25) | <0.001 | 0.77 |
| Drug substitutions mean (SD) | 0 months | – | 0.34 (0.58) | – | – |
| | 3 months | 0.19 (0.46) | 0.49 (0.80) | <0.001 | 0.46 |
| | 6 months | 0.31 (0.59) | 0.67 (0.97) | <0.001 | 0.45 |
| | 12 months | 0.64 (0.85) | 0.95 (1.16) | 0.005 | 0.30 |

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Table 4. Comparison of health care resource use between study groups

| | | 0–3 m | 0–6 m | 0–12 m |
|--|--------------|-------------|--------------|-------------|
| Mean number of primary care visits per patient | Control | 6.02 (4.69) | 11.4 (8.01) | 23.0 (14.1) |
| | Intervention | 7.32 (5.48) | 12.92 (9.59) | 24.0 (16.8) |
| | P | 0.001 | 0.048 | 0.670 |
| Mean number of hospital emergency visits per patient | Control | 0.22 (0.53) | 0.43 (0.81) | 1.1 (1.5) |
| | Intervention | 0.27 (0.94) | 0.47 (1.02) | 0.9 (1.5) |
| | P | 0.726 | 0.985 | 0.061 |
| Mean number of specialty care visits per patient | Control | 1.61 (2.41) | 2.81 (3.61) | 6.8 (7.6) |
| | Intervention | 1.50 (2.12) | 2.89 (3.46) | 6.9 (7.3) |
| | P | 0.986 | 0.253 | 0.302 |
| Mean number of complementary test per patient | Control | 0.49 (0.89) | 0.91 (1.59) | 2.0 (2.9) |
| | Intervention | 0.53 (0.94) | 1.02 (1.56) | 2.0 (2.6) |
| | P | 0.604 | 0.227 | 0.581 |
| Percentage of hospitalized patients | Control | 20 (8.0%) | 29 (11.6%) | 63 (25.2%) |
| | Intervention | 17 (7.0%) | 33 (13.5%) | 57 (23.3%) |
| | P | 0.672 | 0.530 | 0.616 |
| Percentage of death | Control | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 6 (2.4%) |
| | Intervention | 2 (0.8%) | 5 (2.0%) | 7 (2.8%) |
| | P | 1.000 | 0.216 | 0.784 |

Discussion

Our study indicated that over a quarter (26.5%) of prescriptions to polymedicated community-dwelling elderly people were potentially inappropriate. The study intervention generated a change to improve prescription in 21.4% of total drugs prescribed, representing a mean of 2.07 medication changes per patient. Of the initially prescribed drugs in the intervention group, 9.1% were discontinued, 3.2% were substituted with more cost-effective alternatives, 6.9%

were dose adjusted and 2.2% were new prescriptions. At 6-month follow-up, discontinuations and new prescriptions resulted in a 5% drug reduction in the intervention group, with no risk to health and no increase in hospitalization or death rates.

Our results would corroborate the hypothesis that potentially inappropriate medication of community-dwelling elderly people is highly prevalent. There is growing recognition of drug inappropriateness as a public health problem, given its potential impact on

morbidity, mortality and health care resource use (16). A systematic review points to prevalence ranging between 11.5% and 62.5% for potentially inappropriate medication, defined as the proportion of patients with at least one potentially inappropriate prescription (17), with the rates varying depending on the criteria used, the study population and the country. Our rate of 95.6% is higher than in other studies, probably due to study population differences: our study only included elderly people taking 8 or more different drugs. Polypharmacy is known to be associated with a higher probability of both inappropriateness and adverse effects (17). Some studies have estimated that approximately 6–7% of hospital admissions of the elderly are due to drug-related problems and that about 60% of such admissions could be avoided if drug prescriptions were appropriate (18). A clear opportunity exists to improve drug prescriptions in the elderly population, most especially among polymedicated patients, for whom drug prescription criteria and recommendations based on the best scientific evidence are needed. Programmes to change prescribing patterns also need to be developed, based on training health care professionals, disseminating and implementing both appropriate prescribing criteria and agreed lists of unsuitable drugs for the elderly population. As reported by other authors, intervention in the present study improved medication appropriateness for the elderly population, resulting in actual changes of 21.4% with respect to all the evaluated drugs and of 80.9% with respect to recommendations regarding potentially inappropriate prescriptions. In a German study with 63 community-dwelling elderly people, the implementation of an adapted GP-GP algorithm resulted in 13% and 9% of drugs being changed and discontinued, respectively, and a recommendations acceptance rate of 75% (19). Another non-randomized study conducted in nursing homes and based on the GP-GP algorithm showed a mean drug reduction of 2.8 drugs per patient, with no significant adverse effects or increased health care resource use (12). A non-controlled Israeli study of 70 community-dwelling elderly people that used the same algorithm resulted in recommendations to discontinue 58% of prescribed drugs, a reduction of 46% in medications (4.2 per patient on average) and a recommendations acceptance rate of 81% (11). Differences in socio-cultural context and health care organization in different countries may influence prescribing habits and explain between-country differences regarding potentially inappropriate medication rates and intervention effects.

Our intervention led to no differences in emergency department consultations and in hospitalizations or mortality. These results suggest that, despite the reduction in the number of prescriptions, the study intervention was safe. However, they also indicate no effect of the study intervention in improving such relevant clinical outcomes. The translation of potentially drug appropriateness into a reduction in hospital visits and admissions may require a more sustained intervention over time, a larger follow-up period and a larger sample size, since the incidence of drug-related problems that require hospitalization is relatively small. Regarding the number of primary care visits, the intervention group had an extra visit in which medication changes were explained and agreed. Cost of study intervention derives mainly from pharmacist and physician time and the additional visit to primary care. On the other hand, direct savings derive mainly from discontinued drugs, dose adjustments and drug substitutions by more cost-effective ones. At 6 months of follow-up, study intervention resulted in a mean drug reduction of 0.85 drugs/patient. Whether the intervention is a cost saving alternative will largely depend on context parameters such as drug prices or fees of health professionals. Unlike the present study, Garfinkel and co-workers noted a significant decrease in both mortality and the

annual admissions rate in the intervention compared to the control group (12). Our study revealed no effect of the intervention on mortality, while showing that the deaths that occurred in the intervention group were unrelated to the changes in medication. Other clinical trials showed an effect of medication assessments by a pharmacist with a significant reduction in drug-related problems and negative outcomes associated with medication such as falls (14). However, the evidence of the impact of pharmacists' interventions on health outcomes, quality of life or cost-effectiveness of care is controversial. A systematic review of 20 randomized controlled trials (16 of which focused on older people) demonstrates a lack of evidence to suggest that pharmacist interventions have a benefit on the reduction of unplanned hospital admissions in the older population (15). Primary outcome of this review was unplanned admissions and did not take into account other outcomes such as medication-related problems, adherence, quality of life and mortality, which have been evaluated in other systematic reviews, concluding that the addition of clinical pharmacist services in the care of inpatients generally resulted in improved care, with no evidence of harm (20).

The present study has some limitations. First of all, the results were not evaluated blind; however, we are of the opinion that the main outcome measures were not affected, namely, the number of prescribed drugs, consultations, hospitalizations and deaths. A second limitation is possible intervention-to-control contagion, given that the prescribing physicians who received recommendations from the pharmacist regarding intervention group patients also had patients in the control group. The control group could thus have indirectly benefited from the intervention, thereby diluting—but not increasing—the effect of the intervention study. Thirdly, sample size was estimated for the main outcome measure, but the study has limited statistical power for secondary endpoints such as safety measures. Finally, the lack of periodic intervention reminders can be considered a shortcoming in the study intervention design.

Conclusion

In summary, evaluation of medication prescribed to community-dwelling elderly people by a clinical pharmacist using the GP-GP and STOPP/START tools proved to be effective in reducing the number of prescribed drugs and in improving drug appropriateness and treatment adherence in our setting. The intervention, which was well received by both physicians and patients, proved to be safe and led to no hospitalizations or deaths but, apart from saving drugs, did not demonstrate a reduction in health care resource consumption.

Acknowledgements

The authors thank the study participants and ICS and CSdM primary health care professionals who assisted with the study (administrative staff, pharmacists, nurses and physicians). REMEI Group members who participated in the fieldwork: Agustí Clara, Alzpurua Miren Maite, Alegre Marta, Armada Antònia, Azhara Sánchez, Bancells Mireia, Barbena Eugènia, Bartolomé Maria, Bosch Montserrat, Buxadé Isaac, Cabré Mates, Calvo Marta, Campins Lluís, Camps Marcel·la, Casabella Dolors, Casanova Tont, Casas Gemma, Castellanos Rosa, Castro Salvador, Chaves Berta, Cid Sílvia, Coma Rosa M, Corona Enric, Domenech Joan, Es eva Imma, Fabrè Esther, Fabregas Xavier, Flores Pere, Font Isabel, Garcia Consol, Garcia Vanesa, Gonzalez Tetè, Gozalo Inés, Gros Teresa, Garrera Teresa, Hinojosa Gregorio, Jerez Núria, Jiménez Mercè, Jiménez Tamara, Juanola Josep, Jurado Lucia, Limon Esther, Lledonet Pere, Lloret Jordi, Lloret Jordi, Lloret Montse, Lopez Ainhoa, López David, Luna Carolina, Mahramci Moqham, Marta Vanessa, Martí Juan José, Martí Ortol, Martínez Dolors, Martínez Miquel Àngel, Massot Mireia, Mateu Laura,

Mengual Núria, Menjón Nacho, Mir Mar, Montero Juan Carlos, Montero Pilar, Morales Susana Nufrex Josep, Palacio Ana, Palomera Elisabet, Palomera Mercè, Papiol Mònica, Pascual Joan, Pató Lourdes, Robusté Miquel, Roca Ingrid, Rocas Ana, Roger Mel, Salabarrada Jordi, Samanlego Fernando, Sánchez Dolores, Sanz Elisa, Serra Miriam, Serra Pere, Serra-Prat Mateu, Serrano Cristina, Skiffner Dorte, Soler Clara, Son Pelin, Sorribes Josep, Toran Pere, Torrellas Eulàlia, Tria Carles, Verde Yolanda, Villarroya Isabel.
[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02275572) identifier: NCT02275572.

Declaration

Funding: this project was funded by a grant from the Spanish Ministry of Health (Independent Health Research Ref. EC11-113) and a grant from the Catalan Government Health Service (SLT682/2012). These governmental funding bodies played no role in study design, data collection, analysis and interpretation or in the decision to approve publication of the finished manuscript.

Ethical approval: the study protocol was approved by the clinical research ethics committee (CEIC 05/12). All participants gave their written informed consent before recruitment.

Conflict of interest: the authors do not have any conflict of interest to disclose.

References

- Steinman MA, Handler SM, Gorwitz JH, Schiff GD, Covinsky KE. Beyond the prescription: medication monitoring and adverse drug events in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1513–20.
- Reeve F, Wise MD, Mangoni AA. Alterations in drug disposition in older adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 491–508.
- Cherubini A, Oristrell J, Pla X *et al*. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med* 2011; 171: 550–6.
- Tommeleits E, Mehuys E, Petrovic M *et al*. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1415–27.
- Cullinan S, O'Mahony D, Fleming A, Byrne S. A meta-synthesis of potentially inappropriate prescribing in older patients. *Drugs Aging* 2014; 31: 631–8.
- By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2227–46.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44: 213–8.
- Naugler CT, Brymer C, Stree P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 103–7.
- Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: ACCOVE project overview. *Ann Intern Med* 2001; 135(8 Pt 2): 642–6.
- Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* 2013; 30: 893–900.
- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1648–54.
- Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 430–4.
- Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD008165.
- Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1658–65.
- Thomas R, Huntley AL, Mann M *et al*. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing* 2014; 43: 174–87.
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N *et al*. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007; 370: 173–84.
- Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr* 2011; 11: 79.
- Rogers S, Wilson D, Wan S, Griffin M, Rai G, Farrell J. Medication-related admissions in older people: a cross-sectional, observational study. *Drugs Aging* 2009; 26: 951–61.
- Neuner-Jehle S, Krones T, Senn O. [Systematic elimination of prescribed medicines is acceptable and feasible among polymorbid family medicine patients]. *Praxis (Bern 1994)* 2014; 103: 317–22.
- Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 303–16.

8.2. Article avaluació econòmica

Article enviat i en revisió a la revista International Journal of Clinical Pharmacy.

Cost analysis alongside a randomized clinical trial of a pharmacist intervention in primary care to improve drug prescription appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people.

Campins L,¹ Serra-Prat M,^{2,3} Palomera E,² Limon E,⁴ Martínez MA,⁵ Bolibar I,^{6,7} Gallo P,⁸ on behalf of the REMEI Group.

1. Pharmacy Department. Hospital de Mataró. Consorci Sanitari del Maresme (CSdM). Mataró, Barcelona (Spain)
2. Research Unit. Consorci Sanitari del Maresme. Mataró, Barcelona (Spain)
3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), ISCIII (Spain)
4. Primary Care Centre "Ronda Prim". Catalan Health Institute (ICS). Mataró, Barcelona (Spain)
5. Argentona Primary Care Centre. Consorci Sanitari del Maresme. Argentona, Barcelona (Spain)
6. Public Health and Clinical Epidemiology Department, Institut de Recerca Biomèdica (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (Spain)
7. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), ISCIII (Spain)
8. Department of Sociology, Faculty of Economics and Business. University of Barcelona (Spain).

Authors contributions: MSP, LC designed the study, LC, MAM, EL contributed in the fieldwork, MSP and EP performed the statistical analysis, LC, MSP, PG, IB wrote the manuscript.

Abstract

Background: Interventions to reduce potentially inappropriate prescribing have shown to be safe, but limited evidence exists about their economic impact. **Objective:** To assess the monetary savings resulting from a pharmacist intervention on the appropriateness of prescribed drugs in community-dwelling polymedicated elderly people. **Methodology:** A cost analysis was performed within a randomized, open-label, multicentre, two-parallel-arm clinical trial. The study intervention consists of a pharmacist evaluation of all drugs prescribed to each patient using the "Good Palliative-Geriatric Practice" algorithm and basing their decision about appropriateness on criteria from the "Screening Tool of Older Persons Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment" (STOPP/START). The control group followed standard of care. The cost analysis took the perspective of the National (Catalan) Health Service (SCS). A time horizon of one year was considered and cost elements included human resources and drug expenditure. **Results:** Both groups experienced a decrease in drug expenditure 12 months after the study started, but this decrease was significantly higher in the intervention group than in the control group (-14.3% vs. -7.7%; $p=0.041$). Total annual drug expenditure decreased 233.70€/patient in the intervention group and 169.40€/patient in the control group over one year period, indicating that 64.30€ would be the cost savings per patient a year attributable to the study intervention. The estimated return per Euro

invested in the program would be of 2.38€ per patient a year on average. **Conclusions:** The study intervention is a cost effective alternative to standard of care rendering a positive return of investment.

Key words: aged, pharmaceutical services, inappropriate prescribing, polypharmacy, primary health care, drug costs.

Introduction

Population ageing has led to an increase in the prevalence of chronic diseases and in the use of health resources including medication. People over 65 years, which have a high prevalence of chronic diseases and are often treated with multiple drugs, represent 17% of the current Spanish population and are responsible of 70% of pharmaceutical expenditure(1). Moreover, in the last years, pharmaceutical expenditure has growth much more than the gross domestic product in most European countries, threatening the sustainability of public health care systems (2). On the other hand, potentially inappropriate prescribing (PIP) comprises a number of suboptimal prescribing practices, including inappropriate dose or duration of medication, drug–drug interactions, drug–disease interactions, and use of medications that have a significant risk of an adverse drug event (3,4). PIP has been found to be frequent in elderly population and associated with morbidity, adverse drug events, hospitalizations, and health care expenditures (5,6). For this reason, strategies aimed to improve the quality and safety of prescription n in the elderly population can generate substantial health and economic benefits. Several criteria and algorithms have been developed to reduce PIP. One of the most used criteria is the Screening Tool of Older Persons Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (STOPP/START)(7). Likewise, an algorithm used to enable more rational and appropriate use of medication in elderly people is the Good Palliative-Geriatric Practice (GP-GP)(8).Some authors have assessed the safety and effectiveness of interventions using these tools. Improvements in drug appropriateness and reduction in number of medications have been reported(9,10).Additionally, strategies including a clinical pharmacist can help decrease PIP and optimize patient therapy, resulting in better clinical outcomes(11). However, limited evidence exists about economic evaluations of these interventions(12,13).The objective of the present study was to assess the economic impact in drug expenditure of a pharmacist intervention on prescriptions to community-dwelling polymedicated elderly people.

Methods

Clinical trial design

A randomized, open-label, multicenter, parallel-arm clinical trial was conducted in 7 primary care centers in the city of Mataró (Barcelona, Spain) to assess the effect of a pharmacist intervention on the appropriateness of prescribed drugs. Details of this study were published elsewhere(14). In brief, the study population included community-dwelling (non-institutionalized) elderly people aged 70 years and older, receiving 8 or more drugs. Recruitment took place from February and May 2012 and participants were randomized with allocated concealment to one of the two study arms. The intervention included a trained and experienced clinical pharmacist evaluating all drugs prescribed to each patient using the GP–GP algorithm and basing their decision about appropriateness on the STOPP/START criteria. The pharmacist discussed recommendations for each drug with the patient’s physician in order to come up with a final set of recommendations (stop, start or change medication or dosage). Finally, these recommendations were discussed with the patient, and a final decision was agreed by physicians and their patients in a face-to-face routine visit. A safety control visit was planned one month later. All changes in prescribed medication were registered in the electronic clinical notes and in the study’s record form. The control group received

usual clinical practice. Overall, 503 patients were recruited; 251 in the control group and 252 in the intervention group, in which 2709 drugs were evaluated. The study protocol was approved by the local ethical committee (CEIC 05/12) and all participants gave their consent by writing before inclusion.

Cost analysis features

We performed a cost analysis alongside the clinical trial. We aimed at valuing the resulting comparative costs of both arms and, thereafter, estimating the cost savings of one alternative over the other over a one-year period. Following the ISPOR Good Research Practices report for reporting economic evaluation alongside clinical trials(15), we hereby account for the main features in our cost analysis. We took into account the direct costs attributable to the pharmacist intervention in primary care in relation to the routine clinical practice (standard of care by the general practitioner). Our study takes the perspective of the National (Catalan) Health Service, which finances the public health care system in the territory. We did not consider costs or benefits beyond this perspective. Furthermore, since the study population was aged 70 years and older, productivity gains or losses resulting from the intervention were not studied. We have considered a time horizon of one year following intervention. We understand that changes in health status and in resource consumption attributable to the intervention will be largely shown in that 12 months period. As regards effectiveness measures, we have shown(14) that the intervention does not significantly improve relevant clinical outcome measures considered in our clinical trial such as self-reported quality of life or mortality. We reported, however, some improvements on surrogate indicators such as changes in the adequacy of medication (discontinuity, dose adjustment or drug substitution). For the purpose of this study we assume there have not been any significant changes on safety nor clinical effectiveness grounds as a result of the intervention. As no differences were observed between study groups in the number of primary care visits, emergency visits, hospital visits and hospitalizations (14), cost elements considered in the cost analysis study included particularly the use human resources and consumption of drugs. In relation to human resources, it was estimated that the study intervention required a mean of 30 minutes of a pharmacist per patient (drug evaluation and discussion with physician) and 20 minutes of a physician per patient (discussion with pharmacist and an additional visit with the patient). Monetary valuation of time was possible using salary data available through the 2012 collective labor agreement (Catalan Health Service). The cost per hour, for both physicians and pharmacists, was 32.44€/hour which included social security contributions. Drug prices, number of dispensed prescriptions, number of “generic drugs” and number of “new drugs” were obtained from the administrative pharmacy database of the Catalan Health Service. “New drugs” are considered drugs commercialized over the last five years and qualified with Category C (most suitable therapeutic alternatives exist) or D (Alternative therapeutic comparative information is not conclusive) by the Catalan Health Service. Only dispensed medication costs were considered, so real cost in drug expenditure was contemplated.

Data analysis

A sensitivity analysis was performed considering three costs scenarios, the first being the basal scenario (30 minutes pharmacist and 20 minutes physician time), the second being a rather more optimistic one (20 minutes pharmacist and 15 minutes physician), and a third one labeled as conservative scenario (40 minutes pharmacist and 30 minutes physician per patient). Among recruited patients, 13 (2.58%) died during the 12 months follow-up (6 in the control group and 7 in the intervention group), and were excluded from the cost analysis. The number of dispensed drugs in the 12 months previous to the intervention was also obtained using the same data sources. The difference between study groups in drug consumption 12 months before and 12 months after the intervention was also computed. Continuous variables (total drug

expenditure 12 months after intervention, incremental drug expenditure 12 months before versus after intervention, total number of recipes 12 months after intervention and incremental number of recipes 12 months before versus after intervention) were described using means or medians (in case of non-normal distribution) and standard deviations. Basal and follow up comparisons between groups were tested by the t-test or the Mann Whitney U test. Statistical significance was established at a p value <0.05.

Results

No differences were observed between the two groups in the number of drug prescriptions and drug expenditure during the 12 months before pharmacist intervention, indicating that both groups were originally comparable. We observed, however, significant differences in drug expenditure and in the number of prescriptions during the 12 months after intervention. As shown in table 1, although both groups experienced a decrease in drug expenditure 12 months after the study started, this decrease was significantly higher in the intervention group than in the control group. Similarly, the rise in generic drug prescriptions and the decline in new drug prescriptions were significantly greater in the intervention group. Table 1 also reports on total cost and total number of prescriptions before and after the pharmacist intervention. It shows a significant reduction for both groups in total costs, in the total number of prescriptions, and a significant increase in both groups in the percentage of generic drugs prescribed. We also observed a significant increase in the number of new drug prescribed in the control group. Total annual drug expenditure in the intervention group decreased from 317,520.00€ (pre-intervention) to 260,263.00€ (post-intervention), representing 233.70€ saved per patient (1,296.00€/patient pre vs. 1,062.30€/patient post). Similarly, total annual drug expenditure in the control group decreased from 338,271.00€ to 296,768.00€, which results in 169.4€ saved per patient over one year period (1,380.70€/patient pre vs. 1,211.30€/patient post). The resulting incremental drug expenditure of standard care over pharmacist intervention is 64.30€ per patient each year. In other words, 64.30€ would be the cost savings per patient a year attributable to the study intervention.

Figure 1 displays the monthly evolution of drug expenditure, number of prescriptions, percentage of generic drugs and percentage of new drugs during 12 months pre-intervention and 12 months post-intervention for both groups. We observed a somewhat parallel evolution on both groups in terms of median cost and median prescription indicating that the initial gap between both groups generated by the pharmacist intervention had a long-lasting effect on both variables. Further, the higher percentage of generic drugs prescribed in the intervention group remained largely unchanged throughout the one-year follow-up. Finally, as regards the prescription of new drugs, it is the standard care group that shows a rather more ascendant pattern, particularly over the last 4 months in the study, pointing to a greater penetration of new products as therapeutical options in this group.

Table 2 presents the additional costs and savings under three scenarios. The average annual saving resulting from the study intervention is 37.57€ per patient a year. According to the sensitivity analysis performed, annual savings per patient range from 45.68€ (optimistic scenario) to 26.75€ per patient (conservative scenario). If we were to estimate the return on investment of the study intervention we would argue that for 1€ invested in the program we would be saving an average of 2.38€ per patient a year (ranging from 1.7€ to 3.4€).

Discussion

Our study reveals that a pharmacist intervention in primary care allows for a reduction in total drug prescription and expenditure in community-dwelling polymedicated elderly people. It also shows an increase in the number of prescribed generic drug and a reduction in the number of prescribed “new

drugs". Since savings in drug expenditure are greater than costs derived from the intervention, the pharmacist intervention can be a cost effective alternative to standard of care rendering a positive return on investment (2.38€) per Euro.

Our results are consistent with other findings from previous studies evaluating the economic impact of pharmacist interventions. In a series of systematic reviews conducted for the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), the economic value of clinical pharmacist services were summarized and evaluated. The first review conducted by Shumock GT et al., evaluated articles published from 1996-2000 (16). They concluded that for every \$1 invested in clinical pharmacy services, \$4 was achieved in reduced costs or other economic benefits. A review by Perez A et al., that included articles published between 2001-2005,(17) showed similar results. The most recent published review on the topic(18) incorporated fewer number of studies, published between 2006-2010, and could not provide a benefit/cost ratio as previous reviews did. One important difference between our study and other published studies included in these reviews is that the latter focused more on specific clinical conditions. Brennan AT et al. demonstrated a return on investment ratio of 3:1 using an integrated pharmacy program to improve medication prescription and adherence rates in diabetes patients (19). Pharmaceutical interventions have also proven to be cost-effective in pathologies such HIV (20), depression (21) or hypertension (22). Despite these pieces of evidence, there are very few studies that focused on the economic evaluation of a pharmacist intervention that aim at reducing potentially inappropriate prescriptions and at improving drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. When published, such studies showed very modest savings regarding medication costs with no statistical significance (23).

Although a significant reduction in drug prescription and expenditures was observed resulting from the intervention, it is of relevance to report that the control group also experienced a significant reduction in drug expenditure itself during the follow-up study period. This fact can be partially attributed to the study design, which was an open-label randomized clinical trial with possible intervention-to-control contagion. The prescribing physicians who received recommendations from the pharmacist regarding patients in the intervention group also visited patients in the control group. Consequently, the control group have indirectly benefited from the intervention, possibly diluting the true effect of the intervention. Moreover, the decrease in drug prescription in the control group may also be explained by other measures put forward by the Catalan Health Service to control drug expenditure in the primary care setting during the study period because of the economic crisis in which Catalonia and Spain were involved.

The reduction in total drug expenditure is largely a consequence of a decrease in the number of drugs prescribed (drug discontinuations), which accounts for 9.2% of total initial prescriptions. In addition, dose adjustments accounted for 6.9% and drug substitutions for 3.1% of initial prescriptions(14). The use of generic drugs had a limited impact in drug cost savings since the Spanish drug regulation does not allow for differences in publicly financed prices between generic and non-generic drugs. Finally, it should be noted that although the prescription of new drugs is only a small percentage of overall drug prescription, the control group shows a more than three-fold increase in this respect when compared to the intervention group. Given the very high price of these new drugs, small differences in prescription frequency may have a relevant economic impact.

Probably, the main strength of the study is its controlled and randomized experimental design. There are a number of advantages of performing economic studies as part of an on-going clinical trial(24). Among other benefits, it is argued that since economic evaluation largely depends upon the quality of the data generated, clinical trials are an efficient setting for economic analyses. Both the quality of the data and the greater control over potential sources of bias favor clinical trials. However, the literature also outlines some limitations, the most relevant to our study being the generalization of the economic impact of the

intervention in real-world practice. To overcome this limitation we have selected a comparator that represents the most realistic choice in real practice. Other study limitations include: a) the intervention-to-control contagion, which may dilute the effect of the intervention, b) the relatively small sample size, which limited the statistical power to detect small differences between groups, and c) the exclusion of deaths from the analysis, which may carry an underestimation of total drug expenditure but do not alter inter-group comparisons because of the balanced number of deaths between groups.

In summary, the present study shows that the intervention of a clinical pharmacist in the primary care setting evaluating all medication in polymedicated community-dwelling elderly subjects is responsible for a reduction of approximately 7% in drug expenditure. Such a community intervention is a cost saving alternative with a positive return on investment.

Acknowledgments

The authors thank the study participants and ICS and CSdM primary healthcare professionals who assisted with the study.

REMEI Group members who participated in the fieldwork:

Agustí Clara, Aizpurua Miren Maite, Alegre Maria, Armada Antònia, Azhara Sánchez, Bancells Mireia, Barbena Eugènia, Bartolomé Maria, Bosch Montserrat, Buxadé Isaac, Cabré Mateu, Calvo Marta, Campins Lluís, Camps Marcel·la, Casabella Dolors, Casanova Toni, Casas Gemma, Castellanos Rosa, Castro Salvador, Chaves Berta, Cid Sílvia, Coma Rosa M^a, Corona Enric, Domenech Joan, Esteva Imma, Fabré Esther, Fabregas Xavier, Flores Pere, Font Isabel, Garcia Consol, Garcia Vanesa, Gonzalez Teté, Gozalo Inés, Gros Teresa, Gurrera Teresa, Hinojosa Gregorio, Jerez Núria, Jiménez Mercè, Jiménez Tamara, Juanola Josep, Jurado Lucia, Limon Esther, Lledonet Pere, Lloret Jordi, Lloret Montse, Lopez Ainhoa, López David, Luna Carolina, Mahramci Mozgham, Marta Vanessa, Martí Juan José, Martí Oriol, Martínez Dolors, Martínez Miquel Àngel, Massot Mireia, Mateu Laura, Mengual Núria, Menjón Nacho, Mir Mar, Montero Juan Carlos, Montero Pilar, Morales Susana Nuñez Josep, Palacio Ana, Palomera Elisabet, Palomera Mercè, Papiol Mònica, Pascual Joan, Pató Lourdes, Robusté Miquel, Roca Ingrid, Rocés Ana, Roger Mel, Salabarnada Jordi, Samaniego Fernando, Sánchez Dolors, Sanz Elisa, Serra Miriam, Serra Pere, Serra-Prat Mateu, Serrano Cristina, Skiffter Dorte, Soler Clara, Son Pelin, Sorribes Josep, Toran Pere, Torrellas Eulàlia, Tria Carles, Verde Yolanda, Villarroya Isabel,

Funding statement:

This project was funded by a grant from the Spanish Ministry of Health (Independent Health Research Ref. EC11-313) and a grant from the Catalan Government Health Service, (SLT/682/2012). These governmental funding bodies played no role in study design, data collection, analysis and interpretation or in the decision to approve publication of the finished manuscript.

Conflict of interest disclosure: The authors do not have any conflict of interest to disclose.

References

1. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez A. El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter del Sist Nac Salud.* 2005;29(6):152–62.

2. Urbanos Garrido RM. El gasto sanitario y su financiación: evolución, tendencias y reflexiones para el futuro. *RAE Rev Astur Econ.* 2006;(35):45–65.
3. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007 Apr;32(2):113–21.
4. 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 (London, England).* 2007 Jul;370(9582):173–84.
5. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(1):201–10.
6. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Dec;68(6):936–47.
7. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213–8.
8. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1648–54.
9. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Sep;62(9):1658–65.
10. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane database Syst Rev.* 2014 Oct;(10):CD008165.
11. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006 May;166(9):955–64.
12. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm.* 2014 Dec;36(6):1101–14.
13. Thomas R, Huntley AL, Mann M, Huws D, Elwyn G, Paranjothy S, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing.* 2014 Mar;43(2):174–87.
14. Campins L, Serra-Prat M, Gózaló I, López D, Palomera E, Agustí C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract.* 2017 Feb;34(1):36–42.
15. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II-An ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health.* 2015 Mar;18(2):161–72.
16. Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar B V, Bauman JL, et al. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000. *Pharmacotherapy.* 2003 Jan;23(1):113–32.
17. Perez A, Doloresco F, Hoffman JM, Meek PD, Touchette DR, Vermeulen LC, et al. ACCP: economic evaluations of clinical pharmacy services: 2001-2005. *Pharmacotherapy.* 2009 Jan;29(1):128.
18. Touchette DR, Doloresco F, Suda KJ, Perez A, Turner S, Jalundhwala Y, et al. Economic evaluations of clinical pharmacy services: 2006-2010. *Pharmacotherapy.* 2014 Aug;34(8):771–93.
19. Brennan AT, Dollear JT, Hu M, Matlin SO, Shrank HW, Choudhry KN, et al. An integrated pharmacy-based program improved medication prescription and adherence rates in diabetes patients. *Health Aff.* 2012;31(1):120–9.

20. Carnevale RC, de Godoi Rezende Costa Molino C, Visacri MB, Mazzola PG, Moriel P. Cost analysis of pharmaceutical care provided to HIV-infected patients: an ambispective controlled study. *Daru*. 2015;23(1):13–5.
21. Rubio-Valera M, Bosmans J, Fernández A, Peñarrubia-María M, March M, Travé P, et al. Cost-Effectiveness of a Community Pharmacist Intervention in Patients with Depression: A Randomized Controlled Trial (PRODEFAR Study). *PLoS One*. 2013;8(8).
22. Polgreen LA, Han J, Carter BL, Ardery GP, Coffey CS, Chrischilles EA, et al. Cost-Effectiveness of a Physician-Pharmacist Collaboration Intervention to Improve Blood Pressure Control. *Hypertension*. 2015;66(6):1145–51.
23. Clyne B, Fitzgerald C, Quinlan A, Hardy C, Galvin R, Fahey T, et al. Interventions to Address Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(6):1210–22.
24. Shaya FT, Samant N. Cost studies in clinical trials. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2004 Dec;4(6):591–4.

Figure 1. Evolution of cost, number of prescriptions, % of generic drugs and % of new drugs during 12 months before and 12 months after the intervention.

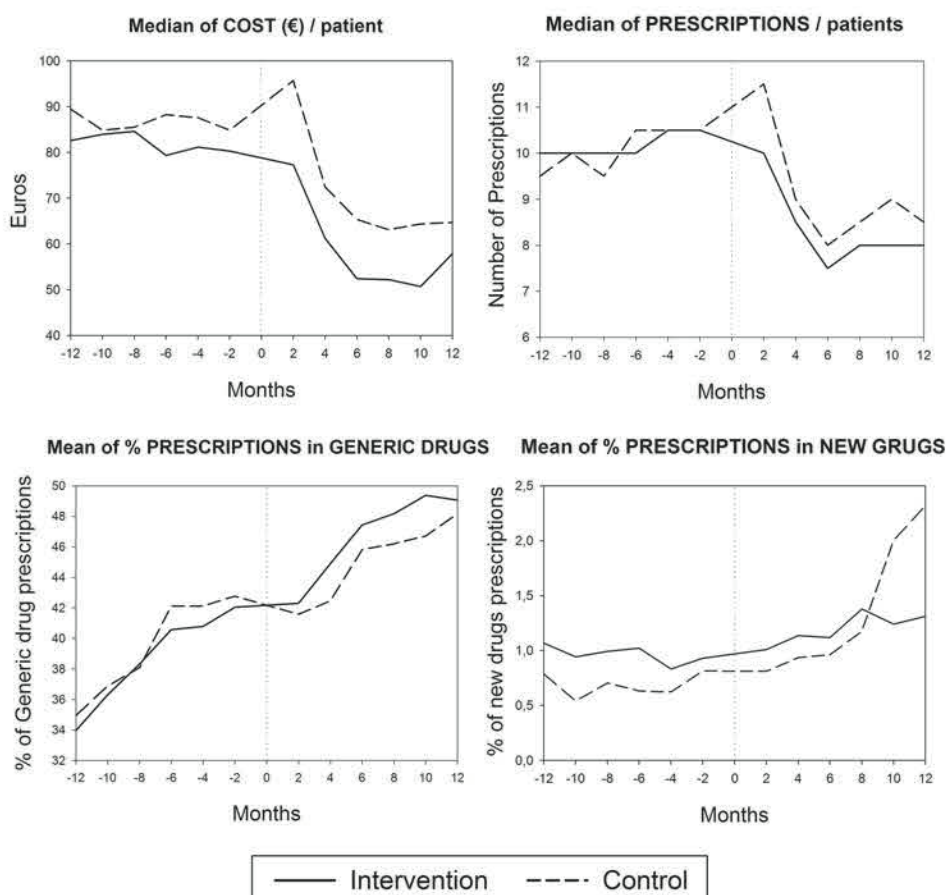


Table 1. Prescription patterns and associated annual costs/expenditures per patient before and after the pharmacist intervention.

| | INTERVENTION GROUP n= 245 Mean (SD) | CONTROL GROUP n=245 Mean (SD) | P value |
|--|--|--|--------------------|
| 12 MONTHS BEFORE INTERVENTION | | | |
| Annual drug expenditure/patient | 1,296.00 € (839.00 €) | 1,380.70€ (874.40 €) | 0.275 |
| Annual number of prescriptions/patient | 127.9 (43.6) | 134.3 (50.4) | 0.228 |
| % Prescriptions in generic drugs | 39.1% (15.8) | 40.6% (16.4) | 0.299 |
| % Prescriptions in new drugs | 0.90% (2.68) | 0.68% (2.27) | 0.972 |
| 12 MONTHS AFTER INTERVENTION | | | |
| Annual drug expenditure/patient | 1,062.30 € (802.70 €) | 1,211.30 € (824.40 €) | 0.010 |
| Annual number of prescriptions/patient | 109.1 (40.6) | 118.5 (43.1) | 0.013 |
| % Prescriptions in generic drugs | 46.3% (17.1) | 45.5% (17.2) | 0.585 |
| % Prescriptions in new drugs | 1.1 (3.2) | 1.4 (2.99) | 0.064 |
| Percentage of reduction in drug expenditure | -14.3 (40.8) | -7.7 (42.7) | 0.041 |
| Percentage of reduction in number of prescriptions | -12.5 (22.0) | -8.9 (23.4) | 0.091 |
| Percentage of increase in generic drug prescriptions | 7.4 (11.7) | 5.1 (10.6) | 0.025 |
| Percentage of increase in new drug prescriptions | 0.19 (2.96) | 0.69 (2.43) | 0.007 |

SD= Standard Deviations

Table 2. Sensitivity analysis of the annual benefits per patient considering three cost scenarios.

| Scenario | Scenario 0. Basal. (30 min. pharmacist + 20 min physician) | | Scenario 1. Optimistic. (20 min. pharmacist + 15 min physician) | | Scenario 2. Conservative. (40 min. pharmacist + 30 min physician) | |
|--|--|----------|---|----------|--|----------|
| | Intervention | Control | Intervention | Control | Intervention | Control |
| Annual cost of intervention per patient (1) | 27.03€ | 0€ | 18.92 € | 0€ | 37.85€ | 0€ |
| Decrease in annual drug expenditure per patient (drug savings) | -233.70€ | -169.40€ | -233.70€ | -169.40€ | -233.70€ | -169.40€ |
| Benefit per patient (difference between cost of intervention and drug savings) | -206.97€ | -169.40€ | -215.08€ | -169.40€ | -196.15€ | -169.40€ |
| Difference in benefit per patient between groups (net savings) | -37.57€ | | -45.68€ | | -26.75€ | |

(1) Cost of intervention per patient results from adding the respective minutes of pharmacist and primary care physician at a cost of 32,44€ per hour.

8.3. Criteris de Beers 2012

| Organ System or Therapeutic Category or Drug | Rationale | Recommendation | Quality of Evidence | Strength of Recommendation |
|--|--|---|--|----------------------------|
| <i>Anticholinergics (excludes TCAs)</i> | | | | |
| First-generation antihistamines (as single agent or as part of combination products) Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Promethazine Triprolidine | Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; greater risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects and toxicity. Use of diphenhydramine in special situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate | Avoid | Hydroxyzine and promethazine: high; All others: moderate | Strong |
| Antiparkinson agents Benztropine (oral) Trihexyphenidyl | Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more-effective agents available for treatment of Parkinson disease | Avoid | Moderate | Strong |
| Antispasmodics Belladonna alkaloids Clidinium-chlordiazepoxide Dicyclomine Hyoscyamine Propantheline Scopolamine | Highly anticholinergic, uncertain effectiveness | Avoid except in short-term palliative care to decrease oral secretions | Moderate | Strong |
| <i>Anti-thrombotics</i> | | | | |
| Dipyridamole, oral short acting* (does not apply to extended-release combination with aspirin) | May cause orthostatic hypotension; more-effective alternatives available; intravenous form acceptable for use in cardiac stress testing | Avoid | Moderate | Strong |
| Ticlopidine* | Safer effective alternatives available | Avoid | Moderate | Strong |
| <i>Anti-infective</i> | | | | |
| Nitrofurantoin | Potential for pulmonary toxicity; safer alternatives available; lack of efficacy in patients with CrCl < 60 mL/min due to inadequate drug concentration in the urine | Avoid for long-term suppression; avoid in patients with CrCl < 60 mL/min | Moderate | Strong |
| <i>Cardiovascular</i> | | | | |
| Alpha ₁ blockers Doxazosin Prazosin Terazosin | High risk of orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile | Avoid use as an antihypertensive | Moderate | Strong |
| Alpha agonists, central Clonidine Guanabenz* Guanfacine* Methyldopa* Reserpine (> 0.1 mg/d)* | High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension | Avoid clonidine as a first-line antihypertensive. Avoid others as listed | Low | Strong |
| Antiarrhythmic drugs (Class Ia, Ic, III) Amiodarone Dofetilide Dronedarone Flecainide Ibutilide Procainamide Propafenone Quinidine Sotalol | Data suggest that rate control yields better balance of benefits and harms than rhythm control for most older adults. Amiodarone is associated with multiple toxicities, including thyroid disease, pulmonary disorders, and QT- interval prolongation | Avoid antiarrhythmic drugs as first-line treatment of atrial fibrillation | High | Strong |
| Disopyramide* | Disopyramide is a potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in older adults; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred | Avoid | Low | Strong |

| Organ System or Therapeutic Category or Drug | Rationale | Recommendation | Quality of Evidence | Strength of Recommendation |
|--|--|---|---------------------|----------------------------|
| Dronedronone | Worse outcomes have been reported in patients taking dronedronone who have permanent atrial fibrillation or heart failure. In general, rate control is preferred over rhythm control for atrial fibrillation | Avoid in patients with permanent atrial fibrillation or heart failure | Moderate | Strong |
| Digoxin > 0.125 mg/d | In heart failure, higher dosages associated with no additional benefit and may increase risk of toxicity; slow renal clearance may lead to risk of toxic effects | Avoid | Moderate | Strong |
| Nifedipine, immediate release* | Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia | Avoid | High | Strong |
| Spironolactone > 25 mg/d | In heart failure, the risk of hyperkalemia is higher in older adults especially if taking > 25 mg/d or taking concomitant NSAID, angiotensin converting-enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, or potassium supplement | Avoid in patients with heart failure or with a CrCl < 30 mL/min | Moderate | Strong |
| <i>Central nervous system</i> | | | | |
| Tertiary TCAs, alone or in combination: Amitriptyline Chlordiazepoxide-amitriptyline Clomipramine Doxepin > 6 mg/d Imipramine Perphenazine-amitriptyline Trimipramine | Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (<6 mg/d) is comparable with that of placebo | Avoid | High | Strong |
| Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation (see Table 8 for full list) | Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia | Avoid use for behavioral problems of dementia unless nonpharmacological options have failed and patient is threat to self or others | Moderate | Strong |
| Thioridazine Mesoridazine | Highly anticholinergic and risk of QT-interval prolongation | Avoid | Moderate | Strong |
| Barbiturates Amobarbital* Butabarbital* Butalbital Mephobarbital* Pentobarbital* Phenobarbital Secobarbital* | High rate of physical dependence; tolerance to sleep benefits; risk of overdose at low dosages | Avoid | High | Strong |
| Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Clorazepate Chlordiazepoxide Chlordiazepoxide-amitriptyline Clidinium-chlordiazepoxide Clonazepam Diazepam Flurazepam Quazepam | Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and slower metabolism of long-acting agents. In general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle accidents in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep disorders, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, perioperative anesthesia, end-of-life care | Avoid benzodiazepines (any type) for treatment of insomnia, agitation, or delirium | High | Strong |
| Chloral hydrate* | Tolerance occurs within 10 days, and risks outweigh benefits in light of overdose with doses only 3 times the recommended dose | Avoid | Low | Strong |
| Meprobamate | High rate of physical dependence; very sedating | Avoid | Moderate | Strong |

| Organ System or Therapeutic Category or Drug | Rationale | Recommendation | Quality of Evidence | Strength of Recommendation |
|--|---|--|---|---|
| Nonbenzodiazepine hypnotics Eszopiclone Zolpidem Zaleplon | Benzodiazepine-receptor agonists that have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (e.g., delirium, falls, fractures); minimal improvement in sleep latency and duration | Avoid chronic use (> 90 days) | Moderate | Strong |
| Ergot mesylates* Isoxsuprine* | Lack of efficacy | Avoid | High | Strong |
| <i>Endocrine</i> Androgens Methyltestosterone* Testosterone | Potential for cardiac problems and contraindicated in men with prostate cancer | Avoid unless indicated for moderate to severe hypogonadism | Moderate | Weak |
| Desiccated thyroid | Concerns about cardiac effects; safer alternatives available | Avoid | Low | Strong |
| Estrogens with or without progestins | Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence that vaginal estrogens for treatment of vaginal dryness is safe and effective in women with breast cancer, especially at dosages of estradiol < 25 µg twice weekly | Avoid oral and topical patch. Topical vaginal cream: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for the management of dyspareunia, lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms | Oral and patch: high Topical: moderate | Oral and patch: strong Topical: weak |
| Growth hormone | Effect on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose | Avoid, except as hormone replacement after pituitary gland removal | High | Strong |
| Insulin, sliding scale | Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting | Avoid | Moderate | Strong |
| Megestrol | Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults | Avoid | Moderate | Strong |
| Sulfonylureas, long duration Chlorpropamide Glyburide | Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Glyburide: greater risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults | Avoid | High | Strong |
| <i>Gastrointestinal</i> Metoclopramide | Can cause extrapyramidal effects including tardive dyskinesia; risk may be even greater in frail older adults | Avoid, unless for gastroparesis | Moderate | Strong |
| Mineral oil, oral | Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available | Avoid | Moderate | Strong |
| Trimethobenzamide | One of the least effective antiemetic drugs; can cause extrapyramidal adverse effects | Avoid | Moderate | Strong |
| <i>Pain</i> Meperidine | Not an effective oral analgesic in dosages commonly used; may cause neurotoxicity; safer alternatives available | Avoid | High | Strong |

| Organ System or Therapeutic Category or Drug | Rationale | Recommendation | Quality of Evidence | Strength of Recommendation |
|---|--|--|---|----------------------------|
| Non-COX-selective NSAIDs, oral Aspirin > 325 mg/d Diclofenac Diflunisal Etodolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin | Increases risk of GI bleeding and peptic ulcer disease in high-risk groups, including those aged > 75 or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents. Use of proton pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper GI ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3–6 months and in approximately 2–4% of patients treated for 1 year. These trends continue with longer duration of use | Avoid chronic use unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton pump inhibitor or misoprostol) | Moderate | Strong |
| Indomethacin Ketorolac, includes parenteral | Increases risk of GI bleeding and peptic ulcer disease in high-risk groups. (See above Non-COX selective NSAIDs.) Of all the NSAIDs, indomethacin has most adverse effects | Avoid | Indomethacin: moderate Ketorolac: high | Strong |
| Pentazocine* | Opioid analgesic that causes CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs; is also a mixed agonist and antagonist; safer alternatives available | Avoid | Low | Strong |
| Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine | Most muscle relaxants are poorly tolerated by older adults because of anticholinergic adverse effects, sedation, risk of fracture; effectiveness at dosages tolerated by older adults is questionable | Avoid | Moderate | Strong |

The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria are to improve the selection of prescription drugs by clinicians and patients; evaluate patterns of drug use within populations; educate clinicians and patients on proper drug usage; and evaluate health-outcome, quality of care, cost, and utilization data.

* Infrequently used drugs.

CNS – central nervous system; COX – cyclooxygenase; CrCl – creatinine clearance; GI – gastrointestinal; NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug; TCA – tricyclic antidepressant.

Correction made after online publication February 29, 2012: Table 2 has been updated.

8.4. Criteris STOPP-START

Criteris STOPP

Criterios STOPP²: 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 renal³ (*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 H₂ (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 H₂ 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 complicado 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, nitrazepam, 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 neurolepticos como hipnóticos a largo plazo (*riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas*)
9. Uso prolongado de neurolepticos (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 neurolepticos (*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, cizolina, 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 rebotamiento, 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*

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*)

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 polaquiritia 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. Glibenclamida 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. Neurolepticos (*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*)

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 H₂, 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 crónica⁴ (*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*)

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

Críteris START

Críteris START^a: 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 beta₂ 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. Oxígeno terapia domiciliaria continua en la insuficiencia respiratoria tipo 1 ($pO_2 < 8,0 \text{ kPa}$ [60 mmHg], $pCO_2 < 6,5 \text{ kPa}$ [49 mmHg]) o tipo 2 ($pO_2 < 8,0 \text{ kPa}$ [60 mmHg], $pCO_2 > 6,5 \text{ kPa}$ [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 antiinflamatorios 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)^b
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; FEV: volumen espiratorio forzado (*forced expiratory volume*); IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^a START: Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatments. Versión española preparada por AJ Cruz-Jentoft y B Montero-Erasquín.

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

8.5. MATMA's 2.012

1.1. MEDICAMENTS COMUNS PER A TOTS ELS NIVELLS ASSISTENCIALS.

| PRINCIPI ACTIU | ANY | AS | AL | FONT | ATC | INDICACIÓ | EXEMPLE |
|--|------|----|------|--|------|------------------|--|
| ALISKIREN (sol o amb Diu.) | 2008 | | C, D | C: PRESCRIRE, IbSalut D: CADTH E: NHS B: PAM, MTRAC, NHS | C09X | HIPERTENSIÓ | RASILEZ / RIPRAZO |
| BAZEDOXIFE | 2010 | | C | PRESCRIRE | G03X | OSTEOPOROSI | CONBRIZA 20 MG 28 COMP RECUB |
| BILASTINA | 2011 | | C | PRESCRIRE | R06A | ANTIISTAMINIC | BILAXTEN, IBIS, OBALIX |
| CICLESONIDA | 2010 | | D | CADTH, NHS, CCOHTA, UKMI, PRESCRIRE | R03B | ASMA / RINITIS | ALVESCO 160 MCG INHAL SOL |
| COLESEVELAM | 2011 | | C-D | NAVARRA, NHS, LONDON NEW DRUGS, SCOTTISH | C10A | HIPOLIPEMIANT | CHOLESTAGEL 625 MG COMP |
| DENOSUMAB | 2011 | | C-D | NAVARRA, SCOTTISH, PRESCRIRE, AUSTRALIAN P., UKMI | M05B | OSTEOPOROSI | PROLIA 60 MG I JER PREC |
| DRONEDARONA | 2010 | | D | NHS, CADTH | C01B | ANTIARRITMIC | MULTAQ 400 MG 60 COMP RECUB |
| EXENATIDA | 2008 | | D | D: FDA altert, NHS, UKMI, CCOHTA, IQWiG, IRP, Prescrire, Australian, IbSalut /// MTRAC | A10B | DIABETIS | BYETTA 10 MCG PLUMA PREC SOL INY |
| FEBUXOSTAT | 2011 | | C | PRESCRIRE, NHS, MTRAC, SCOTTISH | M04A | HIPERURICÈMIA | ADENURIC 80 MG 28 COMP |
| FESOTERODINA | 2008 | | C | PAM, NHS, IbSalut SCOTISH | G04B | ALTRES UROLÒGICS | TOVIAZ 8 MG 28 COMP |
| HIDROMORFONA | 2008 | | C | CADIME, CEVIME | N02A | OPIOIDS. DOLOR | JURNISTA 8MG 30 COMPRIMIDOS |
| HORMONA PARATIROIDEA | 2007 | | C | IRF, CANM, CADIME | H05A | OSTEOPOROSI | PREOTACT 100 MCG 2 CARTUCHOS |
| IBANDRÒNIC (presentacions osteoporosi) | 2007 | | D | CANM, MTRAC, NHS, CADIME | M05A | OSTEOPOROSI | BONVIVA 150 MG 1 COMPRIMIDO |
| INDACATEROL | 2010 | | D | NHS | R03A | EPOC | ONBREZ, OLSIF, HIROBRIZ |
| IVABRADINA | 2007 | | C-D | CADIME, NHS, UKMI, Australian Prescriber, H St Pau | C01E | ANGINA | PROCORALAN, CORLENTOR |
| LINAGLIPTINA | 2011 | | C-D | NHS, GMMMG | A10A | DIABETIS | TRADJENTA |
| LIRAGLUTIDA | 2011 | | C-D | PRESCRIRE, NHS | A10B | DIABETIS | VITOAZ PLOMA |
| NICOTINIC LAROPIPRANT | 2009 | | C | PAM | C10A | HIPOLIPEMIANT | TREDAPTIVE 1000MG 20 MG |
| PITAVASTATINA | 2011 | | C | NAVARRA, BIT | C10A | HIPOLIPEMIANT | ALIPZA / LIVAZO |
| RETAPAMULINA | 2008 | | C | PAM, IbSalut | D06A | ANTIBIÒTIC TÒPIC | ALTARGO 1 % 5G POMADA |
| ROFLUMILAST | 2011 | | C-D | NAVARRA, SCOTTISH, NHS, CADTH | R03D | EPOC | DAXAS / LIBERTEK |
| ROSUVASTATINA | 2009 | | C | NHS, PBAC, BIT | C10A | HIPOLIPEMIANT | CRESTOR / PROVISACOR |
| SAXAGLIPTINA (sola o combinada) | 2010 | | C | NHS, HAS | A10B | DIABETIS | ONGLYZA 5 MG 56 COMP RECUB |
| SILODOSINA | 2010 | | D | MEDICAL LETTER | G04C | PRÒSTATA | SILODYX / UROREC 8MG CAPSULAS |
| SITAGLIPTINA (sola o combinada) | 2007 | | C | CANM, CADIME, Prescrire, UKMI, NEJM, Diabetes Care, Annals of IM, NHS, MADRID, NAVARRA | A10B | HIPOGLUCEMIANT | JANUVIA / RISTABEN |
| TAPENTADOL | 2011 | | D | SCOTTISH, NHS | N02A | DOLOR CRÒNIC | PALEXIA |
| TICAGRELOR | 2011 | | C-D | PRESCRIRE, AUSTRALIAN P., CADTH, NHS, LONDON NDG | B01A | ANTIAGREGANT | BRILIQUE 90 MG 56 COMP RECU |
| VILDAGLIPTINA (sola o combinada) | 2008 | | C-D | C: CEVIME, Prescrire, IbSalut ///D: CADTH, NHS, CCOHTA | A10B | DIABETIS | GALVUS, JALRA, XILIARX, EUCREAS, ZOMARIST, ICANDRA |

8.6. Full d'informació

Full d'informació als participants a l'estudi REMEI

- Sol·licitem la seva participació voluntària a l'estudi "REMEI".
- Aquest estudi ha estat finançat pel Ministeri de Sanitat i ha estat aprovat pel comitè d'ètica del nostre centre.
- Hi participen totes les ABS de Mataró i la d'Argentona.
- Hi poden participar persones de 70 anys o més que prenen habitualment 8 o més medicaments i que no estan institucionalitzades.
- L'objectiu de l'estudi és avaluar l'impacte clínic i econòmic d'una intervenció de revisió de tota la medicació per part del metge de capçalera i un farmacèutic clínic per tal de millorar l'adequació i seguretat del tractament farmacològic.
- La meitat de les persones que participen a l'estudi seran assignades al grup intervenció i l'altre meitat a un grup control en els que no se'ls farà res diferent a la pràctica clínica habitual. Serà l'atzar el que decidirà l'assignació a un o altre grup.
- La intervenció de l'estudi consisteix en que un farmacèutic especialista revisarà tots i cada un dels medicaments que està prenent, d'acord amb la millor evidència científica disponible sobre la seva eficàcia, seguretat i eficiència i d'acord amb les recomanacions i/o les guies de consens dels especialistes. Després ho comentarà amb el seu metge de capçalera que coneix bé les seves circumstàncies clíniques i socials i, entre els dos, decidiran quin és el millor tractament per a vostè.
- La seva participació a l'estudi implica, a part de la visita de reclutament d'avui:
 - Si és assignat al grup intervenció: una visita d'aquí a uns quinze dies perquè el metge li comenti possibles canvis en la medicació que està prenent. Si es fa algun canvi de medicació, caldrà fer una visita de control aproximadament al cap d'un més. Hi haurà una altra visita de finalització de l'estudi al cap de sis mesos.
 - Si és assignat al grup control: visita de finalització de l'estudi al cap de sis mesos.
- La participació a l'estudi no implica cap altre procediment diferent a la pràctica clínica habitual.
- Moltes gràcies per la seva col·laboració.

8.7. Consentiment informat

NID:
(Etiqueta)

CONSENTIMENT INFORMAT DEL PACIENT

Jo, (nom i cognoms)

.....

declaro que:

- he estat informat sobre els objectius i el procediment de l'estudi "Evaluación del impacto clínico y económico de una intervención orientada a disminuir la medicación potencialmente inapropiada en sujetos mayores de 70 años polimedicados",
- he pogut fer les preguntes que volia sobre l'estudi,
- estic satisfet amb la informació que se m'ha donat,
- comprenc que la meva participació és voluntària

De conformitat amb el que estableix la LL.O. 15/1999, de 13 desembre i de Protecció de Dades de Caràcter Personal (article 3, punt 6 del Reial Decret 223/2004), declaro haver estat informat de l'existència d'un fitxer o tractament de dades de caràcter personal, de la finalitat de la seva recollida, dels destinataris de la informació i de la identitat del responsable del fitxer de dades.

I consento que les dades clíniques referents a la meva persona siguin emmagatzemades en un fitxer automatitzat, que podrà ser manejat exclusivament per a fins científics.

Dono lliurement la meva conformitat per participar en l'estudi.

Signatura del participant

Nom

data: _____

Signatura del metge/infermera

Nom

data: _____

8.8. Quadern de recollida de dades

| Quadern de recollida de dades Estudi REMEI | | |
|---|---|--------------------------------|
| <u>Dades identificatives:</u> | | |
| CIP: _____ | NID: _____ | |
| ABS: | | |
| <input type="checkbox"/> | Argentona | |
| <input type="checkbox"/> | Mataró Centre | |
| <input type="checkbox"/> | Cirera Molins | |
| <input type="checkbox"/> | La Riera | |
| <input type="checkbox"/> | Ronda Prim | |
| <input type="checkbox"/> | Ronda Cerdanya | |
| <input type="checkbox"/> | Rocafonda | |
| <input type="checkbox"/> | Gatassa | |
| <u>Dades relatives al metge responsable:</u> | | |
| Edat: _____ anys | Sexe: <input type="checkbox"/> home <input type="checkbox"/> dona | |
| Anys d'experiència: _____ anys | | |
| <u>DADES DE LA VISITA BASAL</u> | | |
| Data de la visita basal/reclutament: ___ / ___ / ___ | | |
| <u>Dades sociodemogràfiques</u> | | |
| Data de naixement: ___ / ___ / ___ | | |
| Sexe: <input type="checkbox"/> home <input type="checkbox"/> dona | | |
| Suport familiar: | | |
| <input type="checkbox"/> | viu sol | |
| <input type="checkbox"/> | viu amb la parella | |
| <input type="checkbox"/> | viu amb la parella i els fills | |
| <input type="checkbox"/> | viu amb els fills | |
| <input type="checkbox"/> | viu amb cuidador (>4h/dia) | |
| <input type="checkbox"/> | viu en residència | |
| Nivell d'estudis: | | |
| <input type="checkbox"/> | sense estudis | |
| <input type="checkbox"/> | primaris (EGB/similar) | |
| <input type="checkbox"/> | secundaris (batxillerat, formació professional) | |
| <input type="checkbox"/> | universitaris | |
| <u>Comorbiditats:</u> | | |
| Artrosi o reumatisme | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| Cardiopatia isquèmica i/o insuficiència cardíaca | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vasculopatia perifèrica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Accident vascular cerebral | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Malaltia de Parkinson | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Demència | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Depressió | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Càncer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Bronquitis crònica/MPOC | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Asma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Diabetis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Úlcera gastroduodenal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Malaltia per reflux gastroesofàtic | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Malaltia crònica del fetge | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Insuficiència renal crònica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sind. prostàtica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dispèpsia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| HTA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hiperuricèmia/gota | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dislipèmia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Especificar altres malalties rellevants: _____

Exploració física

Pes: _____ Kg.

Talla: _____ cm.

TA: ____ / ____ mm Hg

Morisky-Green

S'oblida vostè alguna vegada de prendre els medicaments? Sí No

Pren els medicaments a l'hora indicada? Sí No

Quan es troba bé, deixa alguna vegada de prendre la medicació? Sí No

Si alguna vegada es troba malament, deixa de prendre la medicació? Sí No

(Imprimir còpia de la medicació que consta a la base de dades i validar si se l'està prenent o no sobre la mateixa còpia –sí/no-. Registrar en el mateix full si pren alguna altre medicació de forma habitual que no hi consti. Identifiqui la còpia amb el NID i arxiveu-la juntament amb el QRD a la funda corresponent)

Qualitat de vida (basal):

Euro QoL 5D

Marqui amb una senyal com aquesta (X) les afirmacions que descriuin millor el seu estat de salut avui.

Mobilitat:

- No tinc problemes per caminar
- Tinc alguns problemes per caminar
- He d'estar al llit

Cura personal:

- No tinc problemes amb la cura personal
- Tinc alguns problemes per rentar-me o vestir-me
- Soc incapaç de rentar-me o vestir-me

Activitats quotidianes (Ex: treballar, estudiar, fer les feines de la casa, activitats familiars o activitats durant el temps lliure):

- No tinc problemes per a realitzar les meves activitats quotidianes
- Tinc alguns problemes per a realitzar les meves activitats quotidianes
- Soc incapaç de realitzar les meves activitats quotidianes

Dolor/Malestar:

- No tinc dolor o malestar
- Tinc un dolor o malestar moderat
- Tinc molt dolor o malestar

Ansietat/Depressió:

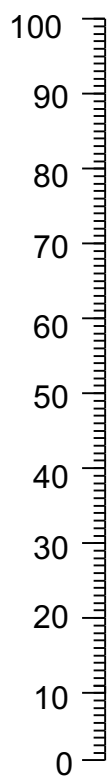
- No estic ansiós ni deprimat
- Estic moderadament ansiós o deprimat
- Estic molt ansiós o deprimat

Comparat amb el meu estat general de salut durant els últims 12 mesos, el meu estat de salut avui és:

- Millor
- Igual
- Pitjor

Per ajudar la gent a descriure si el seu estat de salut és bo o dolent hem dibuixat una escala semblant a un termòmetre en el que es marca amb un 100 el millor estat de salut que es pugui imaginar i amb un 0 el pitjor estat de salut que es pugui imaginar

Li agrairíem que ens indiqués en aquesta escala, segons la seva opinió, quin és el seu estat de salut avui



DADES DE LA VISITA D'INTERVENCIÓ

Data visita d'intervenció: ___ / ___ / ___

Registre de la medicació crònica habitual i dels canvis de medicació realment efectuats

CONTROL DEL MES 1

Data del control del mes 1: ___ / ___ / ___

Efectes adversos:

Reaparició o empitjorament dels signes i/o símptomes de les malalties de base per les quals rep tractament?

Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat Lleu/ moderada/greu | Duració (en dies) | Acció tractament / no | Resultat millora / no millora |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Complicacions de les malalties de base per les quals rep tractament? Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat Lleu/ moderada/greu | Duració (en dies) | Acció tractament / no | Resultat millora / no millora |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Altres incidències durant el primer mes: Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat Lleu/ moderada/greu | Duració (en dies) | Acció tractament / no | Resultat millora / no millora |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Hospitalització: Sí No Data: ___ / ___ / ___

Motiu ingrés:

Mort: Sí No Data: ___ / ___ / ___

Causa:

En cas d'efectes adversos considerats greus cal omplir el formulari específic i notificar-ho immediatament. Cal adjuntar una còpia d'aquest formulari a aquest QRD.

CONTROL DEL MES 3

Data del control del mes 3: ___ / ___ / ___

Registre de la medicació actual (segons consta a OMI o ECAP)

Registre del consum de recursos sanitaris des de la visita basal o reclutament a la visita actual

Nº de visites a l'ABS: _____

D'aquestes:

- Nº visites programades al metge de capçalera: _____

- Nº visites programades per control d'infermeria: _____

- Nº visites programades a l'especialista: _____

- Nº de visites urgents: _____

Nº de visites a urgències hospitalàries: _____

Nº de visites a CCEE hospital: _____

Nº visites a l'hospital per proves complementàries: _____

Nº ingressos hospitalaris: _____

Efectes adversos: (des de la visita basal o reclutament a la visita actual -mes 3-)

Reaparició o empitjorament dels signes i/o símptomes de les malalties de base per les quals rep tractament?

 Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat Lleu/ moderada/greu | Duració (en dies) | Acció tractament / no | Resultat millora / no millora |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Complicacions de les malalties de base per les quals rep tractament? Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat Lleu/ moderada/greu | Duració (en dies) | Acció tractament / no | Resultat millora / no millora |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Altres incidències durant el primer mes: Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat Lleu/ moderada/greu | Duració (en dies) | Acció tractament / no | Resultat millora / no millora |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Hospitalització: Sí No

Data ingrés:

___ / ___ / ___

Motiu ingrés:

.....

___ / ___ / ___

.....

Mort: Sí No

Data: ___ / ___ / ___

Causa:

En cas d'efectes adversos considerats greus cal omplir el formulari específic i notificar-ho immediatament. Cal adjuntar una còpia d'aquest formulari a aquest QRD.

CONTROL DEL MES 6

Data del control del mes 6: ___ / ___ / ___

Registre de la medicació (segons consta a OMI o ECAP)

Registre del consum de recursos sanitaris des de la visita del mes 3 a la visita actual (mes 6)

Nº de visites a l'ABS: _____

D'aquestes:

- Nº visites programades al metge de capçalera: _____

- Nº visites programades per control d'infermeria: _____

- Nº visites programades a l'especialista: _____

- Nº de visites urgents: _____

Nº de visites a urgències hospitalàries: _____

Nº de visites a CCEE hospital: _____

Nº visites a l'hospital per proves complementàries: _____

Nº ingressos hospitalaris: _____

Efectes adversos: (episodis posteriors als registrats al control del mes 3, des de la visita del mes 3 a la visita actual -mes 6-)

Reparició o empitjorament dels signes i/o símptomes de les malalties de base per les quals rep tractament?

 Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat | Duració | Acció | Resultat |
|-----------------------|------------|---------|-------|----------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Complicacions de les malalties de base per les quals rep tractament? Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat | Duració | Acció | Resultat |
|-----------------------|------------|---------|-------|----------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Altres incidències durant el primer mes: Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat | Duració | Acció | Resultat |
|-----------------------|------------|---------|-------|----------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

Hospitalització: Sí No

Data ingrés:

Motiu ingrés:

___ / ___ / ___

.....

___ / ___ / ___

.....

Mort: Sí No

Data: ___ / ___ / ___

Causa:

Morisky-GreenS'oblida vostè alguna vegada de prendre els medicaments? Sí No Pren els medicaments a l'hora indicada? Sí No Quan es troba bé, deixa alguna vegada de prendre la medicació? Sí No Si alguna vegada es troba malament, deixa de prendre la medicació? Sí No

Qualitat de vida (als 6 mesos):Euro QoL 5D

Marqui amb una senyal com aquesta (X) les afirmacions que descriguin millor el seu estat de salut avui.

Mobilitat:

- No tinc problemes per caminar
- Tinc alguns problemes per caminar
- He d'estar al llit

Cura personal:

- No tinc problemes amb la cura personal
- Tinc alguns problemes per rentar-me o vestir-me
- Soc incapaç de rentar-me o vestir-me

Activitats quotidianes (Ex: treballar, estudiar, fer les feines de la casa, activitats familiars o activitats durant el temps lliure):

- No tinc problemes per a realitzar les meves activitats quotidianes
- Tinc alguns problemes per a realitzar les meves activitats quotidianes
- Soc incapaç de realitzar les meves activitats quotidianes

Dolor/Malestar:

- No tinc dolor o malestar
- Tinc un dolor o malestar moderat
- Tinc molt dolor o malestar

Ansietat/Depressió:

- No estic ansiós ni deprimat
- Estic moderadament ansiós o deprimat
- Estic molt ansiós o deprimat

Comparat amb el meu estat general de salut durant els últims 12 mesos, el meu estat de salut avui és:

- Millor
- Igual
- Pitjor

Per ajudar la gent a descriure si el seu estat de salut és bo o dolent hem dibuixat una escala semblant a un termòmetre en el que es marca amb un 100 el millor estat de salut que es pugui imaginar i amb un 0 el pitjor estat de salut que es pugui imaginar. Li agrairiem que ens indiqués en aquesta escala, segons la seva opinió, quin és el seu estat de salut avui



CONTROL DEL MES 12

Data del control del mes 12: ___ / ___ / ___

Registre de la medicació (segons consta a OMI o ECAP)

Registre del consum de recursos sanitaris des de la visita del mes 6 a la visita actual (mes 12)

Nº de visites a l'ABS: _____

D'aquestes:

- Nº visites programades al metge de capçalera: _____
- Nº visites programades per control d'infermeria: _____
- Nº visites programades a l'especialista: _____
- Nº de visites urgents: _____

Nº de visites a urgències hospitalàries: _____

Nº de visites a CCEE hospital: _____

Nº visites a l'hospital per proves complementàries: _____

Nº ingressos hospitalaris: _____

Efectes adversos: (episodis posteriors als registrats al control del mes 6, des de la visita del mes 6 a la visita actual -mes 12-)

Reparició o empitjorament dels signes i/o símptomes de les malalties de base per les quals rep tractament?

 Sí No

En cas afirmatiu:

| Quines complicacions? | Intensitat Leu/ moderada/greu | Duració (en dies) | Acció tractament / no | Resultat millora / no millora |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

S'havia fet algun canvi en la medicació de l'efecte advers?

Sense canvis Canvi recomanat pel farmacèutic Canvi no recomanat pel farmacèutic Hospitalització: Sí No

Data ingrés:

___ / ___ / ___

___ / ___ / ___

Motiu ingrés:

.....

.....

Mort: Sí No

Data: ___ / ___ / ___

Causa:

En cas d'efectes adversos considerats greus cal omplir el formulari específic i notificar-ho immediatament. Cal adjuntar una còpia d'aquest formulari a aquest QRD.

8.9. Aprovació del CEIC



HOSPITAL DE MATARÓ
 CONSORCI SANITARI DEL MARESME

Carretera de Cirera, s/n 08304 Mataró
 Tel. 93 741 77 00 Fax 93 741 77 33

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don **CARLES SALA MATEUS**, Vice-Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta presentada por el Dr. Mateu Serra para que sea realizado en este centro el estudio REMEI titulado: **"Evaluación del impacto clínico y económico de una intervención orientada a disminuir la medicación potencialmente inapropiada en sujetos mayores de 70 años polimedicados"** (*Protocolo y Hoja de Información al paciente y consentimiento informado versión 1.1 de 10-1-12*)

con los medicamentos: -----

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme por el **Dr. M. Serra-Prat**, como Investigador Principal.

Lo que firmo en Mataró a 25 de Enero de 2012

Firmado:

Don Carles Sala Mateus
 Vice-Presidente CEIC del CSdM

8.10. Document de confidencialitat

COMPROMÍS DE L'INVESTIGADOR

Dr./Dra.

ABS:

Fa constar que:

- Ha llegit i coneix bé el protocol de l'estudi "Evaluación del impacto clínico y económico de una intervención orientada a disminuir la medicación potencialmente inapropiada en sujetos mayores de 70 años polimedicados" (Estudi REMEI), del que el CSdM n'és el promotor i que ha rebut l'informe favorable del CEIC del CSdM en data 22 de febrer de 2012.
- Accepta participar en aquest estudi.

I es compromet a:

- Seguir escrupolosament el que estableix el protocol d'estudi.
- Obtenir el full de consentiment informat per escrit de tots els pacients inclosos a l'estudi.
- Omplir degudament el quadern de recollida de dades.
- Respectar les normes ètiques i legals aplicables a aquest tipus d'estudi.
- Seguir les normes de bona pràctica clínica i avantposar sempre l'interès del pacient per sobre de cap altre consideració (segons la declaració de Helsinki).
- Assumir la responsabilitat del maneig clínic dels pacients inclosos a l'estudi.
- Mantenir en estricta confidencialitat la informació relativa als pacients reclutats a l'estudi.
- Tractar confidencialment i no revelar ni explotar, total o parcialment, sense el consentiment previ escrit de l'investigador principal i/o el promotor del projecte la informació relativa a la metodologia i els resultats generats en aquest estudi.

A _____ a _____ de _____ de _____

Firmat:

Sr./Sra. _____

