



## ORIGINAL

# Adecuación de la prescripción en pacientes mayores polimedcados en atención primaria. Ensayo clínico controlado aleatorizado por grupos PHARM-PC



Jesús Martínez-Sotelo<sup>a,\*</sup>, Manuel Pinteño-Blanco<sup>a</sup>, Rosario García-Ramos<sup>b</sup> y María Isabel Cadavid-Torres<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Comarcal de Inca, Inca, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>c</sup> Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Recibido el 5 de octubre de 2020; aceptado el 27 de abril de 2021

## PALABRAS CLAVE

Farmacéutico;  
Adecuación;  
Anciano;  
Polimedcación;  
Atención primaria

## Resumen

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de la revisión sistemática de medicación realizada por farmacéutico sobre medicaciones potencialmente inapropiadas (MPI), resultados en salud y costes.

**Diseño:** Ensayo clínico prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado por clústeres.

**Emplazamiento:** Seis centros de atención primaria de las Islas Baleares.

**Participantes:** Se incluyeron 42 clústeres (21 por grupo), y 549 pacientes de  $\geq 65$  años y  $\geq 5$  medicamentos crónicos, de los cuales 277 se asignaron al Grupo Intervención (GI) y 272 al Grupo Control (GC). Se excluyeron pacientes: institucionalizados, desplazados, atendidos habitualmente por la sanidad privada, o en atención domiciliaria.

**Intervención:** Detección de MPI por parte del farmacéutico mediante combinación de métodos explícitos e implícitos y comunicación de las alternativas terapéuticas más apropiadas al médico prescriptor.

**Mediciones:** Se evaluaron la proporción de pacientes con MPI y número medio de MPI/paciente (variables principales); así como morbilidad, mortalidad, y costes (variables secundarias).

**Análisis estadístico:** Siguiendo el principio de intención de tratar, se compararon las variables cuantitativas y cualitativas mediante las pruebas *t* Student y  $\chi^2$ , respectivamente. Los resultados se expresaron como diferencia de proporciones para variables cualitativas y diferencia de medias para cuantitativas, con los correspondientes intervalos de confianza 95% (IC 95%).

**Resultados:** Después de la intervención, la proporción de pacientes con MPI disminuyó un 13,7% (IC 95%: 9,3; 18,2) más en GI que GC. El número medio de MPI/paciente y coste medio de MPI/paciente disminuyeron en 0,43 (IC 95%: 0,32; 0,54) y 72,11€ (IC 95%: 26,15; 118,06) más en GI que GC, respectivamente. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en morbilidad, mortalidad ni en costes de episodios asistenciales.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesus.martinezs@hcin.es](mailto:jesus.martinezs@hcin.es) (J. Martínez-Sotelo).

*Conclusiones:* La detección de MPI y emisión de recomendaciones por el farmacéutico pudo contribuir a reducir significativamente MPI y gasto en medicamentos, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas en morbimortalidad ni costes de episodios asistenciales.  
© 2021 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Pharmacist;  
Appropriateness;  
Elderly;  
Polypharmacy;  
Primary care

## Prescription appropriateness in elderly patients with polypharmacy in primary care: Cluster-randomized controlled trial PHARM-PC

### Abstract

*Objectives:* To assess the effectiveness of a pharmacist-led systematic review of medications on: potentially inappropriate medications (PIM), health outcomes and costs.

*Design:* Prospective, open, controlled and cluster-randomized clinical trial.

*Setting:* Six primary care clinics from Balearic Islands.

*Participants:* Forty-two clusters (21 per group), and 549 patients aged  $\geq 65$  years and  $\geq 5$  chronic medications were included; of which 277 were allocated to Intervention Group (IG) and 272 to Control Group (CG). Patients were excluded if they were: institutionalized, temporarily displaced, routinely monitored under private healthcare, or home care.

*Intervention:* PIM detection by the pharmacist using a combination of explicit and implicit methods; and communication of the most appropriate therapeutic strategies to the physician.

*Measurements:* Proportion of patients with PIM and mean number of PIM/patient (main outcomes); and morbidity, mortality, and costs (secondary outcomes) were assessed.

*Statistical plan:* Following an intention-to-treat approach, quantitative and qualitative outcomes variables were compared by *T*-Student and Chi-square tests, respectively. Results were providing as difference in proportions for qualitative outcomes and difference in means for quantitative outcomes with respective 95% confidence intervals (95% CI).

*Results:* After intervention, proportion of patients with PIM decreased by 13.7% (95% CI: 9.3; 18.2) more in IG than CG. Mean number of PIM/patient and mean cost of PIM/patient decreased by 0.43 (95% CI: 0.32; 0.54) and 72.11€ (95% CI: 26.15; 118.06) more in IG than CG, respectively. However, no statistically significant differences were observed in morbidity, mortality or costs of healthcare resources.

*Conclusions:* PIM detection and recommendations provided by pharmacist could contribute to reduce significantly PIM and drug expenditure; but without reaching statistically significant differences in morbidity, mortality, and healthcare resources costs.

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El aumento de la esperanza de vida experimentado en las últimas décadas ha supuesto una mayor prevalencia de enfermedades crónicas y del consumo de medicamentos<sup>1-3</sup>. Este hecho, unido a las alteraciones fisiológicas asociadas al envejecimiento<sup>4</sup>, incrementan el riesgo de padecer reacciones adversas a medicamentos (RAM) en este grupo poblacional, siendo una de las principales causas la prescripción de medicación potencialmente inapropiada (MPI)<sup>5</sup>.

Se considera MPI cuando el balance beneficio-riesgo (incluyendo la no prescripción de fármacos potencialmente beneficiosos) y/o coste-efectividad es desfavorable, especialmente cuando existen alternativas terapéuticas más seguras, eficaces y/o coste-efectivas<sup>6</sup>. Para su detección existen métodos implícitos basados en juicios clínicos, como el «MAI: Medication Appropriateness Index»<sup>7</sup>; y métodos explícitos que utilizan criterios predefinidos basados en la evidencia y en el consenso de expertos, como por ejemplo

los criterios «Beers»<sup>8</sup>, o los «Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (STOPP/START)»<sup>9</sup>. Por otro lado, existen indicadores de calidad de prescripción (ICP), que permiten detectar alternativas más coste-efectivas<sup>10</sup>. Ninguno de estos métodos, individualmente, se considera ideal para evaluar la adecuación de la prescripción en pacientes pluripatológicos y/o polimedicados, siendo interesante el desarrollo de estrategias basadas en la combinación de varios de ellos<sup>11</sup>.

Numerosos estudios han demostrado una elevada prevalencia de MPI mediante el empleo de alguna de estas herramientas<sup>12,13</sup>, así como cierta efectividad sobre reducción del número de MPI y de coste de medicamentos<sup>14,15</sup>, pero sin traducirse claramente en reducción de morbimortalidad<sup>16-18</sup>. Tampoco se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados por clústeres que evalúen globalmente la efectividad de la implicación del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia del paciente geriátrico, mediante la combinación de diferentes estrategias,

en términos de adecuación de la prescripción, resultados en salud, y costes<sup>19</sup>.

Por ello, el objetivo principal del presente estudio fue evaluar, a nivel paciente, la efectividad de la revisión sistemática de la medicación conducida por el farmacéutico (RSM-F) en mayores de 65 años polimedicados en atención primaria (AP), medida en base a la reducción de la proporción de pacientes con MPI y del número medio de MPI por paciente. Los objetivos secundarios fueron evaluar su impacto sobre los episodios asistenciales frecuentados y los costes sanitarios.

## Métodos

La metodología del presente estudio se planteó siguiendo las recomendaciones de la declaración «*Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT): *Extension to Cluster Randomised Trials*»<sup>20</sup>, recogida en el [Anexo 1](#).

## Diseño y ámbito

Ensayo clínico paralelo, prospectivo, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado por clústeres (cupos: conjuntos de pacientes atendidos por un mismo médico) en proporción 1:1 a grupo intervención (GI) o grupo control (GC). El estudio se realizó en seis centros de salud del Sector Sanitario Tramuntana (Islas Baleares), entre enero y mayo de 2015.

## Participantes

Los criterios de selección de los participantes, tanto a nivel clúster como paciente, se describen en el [Anexo 2](#).

## Intervenciones

La intervención se realizó a nivel clúster, es decir, las estrategias de manejo de las MPI se comunicaron al médico prescriptor. En la [tabla 1](#) pueden observarse las actividades realizadas en cada grupo del ensayo.

## Variables

- Variables independientes. Características basales:
  - Demográficas: Edad, sexo.
  - Clínicas: Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), proporción de pacientes con  $\geq 2$  enfermedades crónicas (PMCC).
  - Farmacoterapéuticas: Número de medicamentos crónicos (FARM), proporción de pacientes polimedicados (POLIF: 5-9 fármacos) e hiperpolimedicados (HPOLIF:  $\geq 10$  fármacos)<sup>21</sup>.
- Variables principales: Diferencia en la proporción de pacientes con MPI y en el número medio de MPI por paciente entre el momento de la intervención y seis meses después. Se consideró MPI aquella medicación que cumplía alguno de los siguientes criterios: no indicación clara basada en la evidencia, dosis/duración superior a la recomendada, duplicidad terapéutica, contraindicación, interacción, susceptibilidad a determinados efectos adversos (por ejemplo, benzodiazepinas en pacientes con

historia de caídas), ausencia de tratamiento necesario, disponibilidad de alternativa más coste-efectiva<sup>6</sup>.

- Variables secundarias:
  - Morbilidad (m): Diferencia en el número medio de episodios asistenciales frecuentados por los pacientes durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención:
  - Hospitalarios (HOSP):
    - Días de Ingreso Hospitalario (DIH): estancia  $\geq 13$  horas en planta de hospitalización o Urgencias para recibir atención especializada atención especializada<sup>22</sup> +
    - Visitas al Servicio de Urgencias Hospitalarias (vSUH)
  - Ambulatorios (AMBU):
    - Visitas al Servicio de Urgencias de Atención Primaria (vSUAP) +
    - Consultas de Atención Especializada (CAE) +
    - Consultas de Atención Primaria (CAP).
  - Mortalidad (MORT): Diferencia en la proporción de pacientes fallecidos durante los 12 meses posteriores a la intervención.
  - Coste de medicamentos: Diferencia en el coste medio anual estimado por paciente de los medicamentos implicados en las MPI (CA-MPI) entre el momento de la intervención y seis meses después, con base en el precio de facturación.
  - Coste de episodios asistenciales (CMORBI): Diferencia en el coste medio por paciente de los episodios asistenciales frecuentados durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención (DIH, vSUH, vSUAP, vCAE, vCAP) según tarifas oficiales<sup>22</sup>.

## Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó mediante contraste de proporciones para una diferencia del 15% de pacientes con MPI, en base a los resultados de un estudio previo no publicado, realizado por los mismos autores del presente artículo, que mostró una proporción de pacientes con MPI del 80% en GC y 65% en GI; y al artículo de Delgado et al., que considera que cualquier herramienta de cribado que reduzca entre 10-20% la proporción de MPI podría ser coste-efectiva<sup>5</sup>.

Asumiendo un poder estadístico del 80% y una tasa de pérdidas del 10%, el tamaño muestral requerido es 153. Teniendo en cuenta el ajuste por efecto de clúster, con un coeficiente de correlación intracluster de 0,05<sup>23</sup>, y tamaño medio de clúster de 12 pacientes (asumiendo igual tamaño para todos los clústeres), el factor de inflación es 1,55. Por tanto, el tamaño muestral final es 238 pacientes (20 clústeres) por grupo de estudio.

## Reclutamiento y aleatorización

Los médicos de AP del Sector Sanitario Tramuntana (en representación de sus respectivos cupos) que firmaron el consentimiento informado fueron asignados a GI o GC en proporción 1:1 mediante aleatorización balanceada en bloques de cuatro clústeres generada por el software «*Computer Program for Epidemiologists* (WINPEPI)»<sup>24</sup>. El Instituto de Investigación en Salud de las Islas Baleares (IdISBa) generó la secuencia de asignación aleatoria de los distintos clústeres y aseguró la ocultación hasta el inicio del estudio.

**Tabla 1** Revisión Sistemática de la Medicación en GI y GC

Común para GI y GC

Recogida de datos basales (Fuente: Historia Clínica Electrónica [HCE]):

- Demográficos: Edad, sexo.
- Clínicos: Condiciones crónicas.
- Farmacológicos: Medicamentos crónicos prescritos.

Detección de MPI mediante combinación de métodos explícitos e implícitos:

- Criterios STOPP/START<sup>9</sup>
- Información de Fichas técnicas.
- Recomendaciones «No Hacer» de Sociedades Científicas con ayuda del software CheckTheMeds®; junto con
- Batería de ICP del Servicio de Salud de las Islas Baleares (para detectar prescripciones con alternativas más coste-efectivas).

Únicamente para GI

Comunicación al médico prescriptor de las alternativas terapéuticas adecuadas según las circunstancias particulares del paciente (por ejemplo: si/no tratamiento previo con alternativa propuesta, comorbilidades, tratamientos concomitantes, etc.) consistentes en:

- Suspender medicamento
- Ajustar posología
- Sustituir medicamento
- Añadir nuevo medicamento
- Si ninguna de las alternativas anteriores fuera adecuada, mantener MPI vigilando estrechamente posibilidad de aparición de reacciones adversas.

Dicha comunicación se efectuó:

- A través de la HCE, mediante aviso a modo de ventana emergente (el cual permanecía visible hasta que el médico lo eliminara voluntariamente), y verbalmente en caso necesario.
- El día anterior a la visita, para que el médico que atendía al paciente pudiera visualizar las recomendaciones al abrir la HCE en el momento de la consulta y realizar las modificaciones oportunas.
- Independientemente si era médico habitual o sustituto, ya que los permisos para eliminar, modificar, o editar avisos eran idénticos para médico habitual y sustituto.

Se seleccionó cada día un cupo del GI y GC en orden consecutivo, y se reclutó todos los pacientes citados para el día siguiente que cumplían criterios de selección. De los pacientes reclutados, se revisaron los medicamentos prescritos de forma crónica, independientemente de si se habían dispensado o no.

A continuación se describe el marco temporal de las diferentes fases del estudio:

- Reclutamiento de clústeres: abril-mayo 2014.
- Asignación de clústeres: enero 2015.
- Reclutamiento de pacientes: enero-mayo 2015.
- Intervención: enero-mayo 2015.
- Evaluación de características basales: enero-mayo 2015.
- Evaluación de variables principales: julio-noviembre 2015.
- Evaluación de costes de medicamentos: julio-noviembre 2015.
- Evaluación de morbimortalidad: enero-mayo 2016.
- Evaluación de costes de episodios asistenciales: enero-mayo 2016.

No se planteó interrupción del ensayo porque no se esperaron daños asociados con la intervención<sup>25</sup>. Además, en caso de recurrencia de síntomas secundarios a la retirada de la MPI, ésta podía ser reiniciada en cualquier momento según criterio médico.

## Cegamiento

El cegamiento de los clústeres no fue posible porque los médicos conocían la asignación al GI al recibir las recomendaciones del farmacéutico.

## Análisis estadístico

Las variables se analizaron a nivel paciente siguiendo el principio de intención de tratar, teniendo en cuenta todos los pacientes reclutados según el grupo al que fueron originalmente asignados.

Se realizó un análisis descriptivo para resumir las características basales de los pacientes y los criterios de MPI, empleando medidas de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas, y de tendencia central y dispersión (Media  $\pm$  Desviación Estándar) para variables cuantitativas.

En el análisis comparativo entre GI y GC para las variables primarias y secundarias se emplearon las pruebas  $\chi^2$  y  $t$  Student para las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente; proporcionando en todos los casos el tamaño del efecto expresado como diferencia de proporciones para variables cualitativas y diferencia de medias para variables cuantitativas, con sus respectivos IC 95%, como se muestra a continuación:

**Tabla 2** Características basales de los pacientes

Variable	GI (n = 277)	GC (n = 272)	p
<b>Sexo</b>			
Mujer	179 (64,6%)	175 (64,3%)	0,945
Hombre	98 (35,4%)	97 (35,7%)	0,945
<b>Edad (Media <math>\pm</math> SD)</b>	77,52 $\pm$ 6,73	77,19 $\pm$ 7,13	0,582
Edad 65-74,9	106 (30,3%)	110 (40,4%)	0,662
Edad 75-84,9	131 (47,3%)	123 (45,2%)	0,669
Edad $\geq$ 85	40 (14,4%)	39 (14,3%)	0,973
<b>ICC</b>	5,9 $\pm$ 1,77	5,73 $\pm$ 1,77	0,252
Insuficiencia cardiaca	28 (10,1%)	31 (11,4%)	0,680
Cardiopatía isquémica	50 (18,1%)	45 (16,5%)	0,653
Vasculitis/enfermedad autoinmune	8 (2,9%)	15 (5,5%)	0,140
Enfermedad renal	43 (15,5%)	63 (23,2%)	0,030
Enfermedad respiratoria	79 (28,5%)	73 (26,8%)	0,703
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0,573
Hepatopatía	15 (5,4%)	14 (5,1%)	0,888
Enfermedad cerebrovascular	30 (10,8%)	36 (13,2%)	0,432
Enfermedad neurológica motora	13 (4,7%)	12 (4,4%)	0,874
Enfermedad neurológica cognitiva	17 (6,1%)	17 (6,3%)	0,956
Arteriopatía periférica	7 (2,5%)	18 (6,6%)	0,024
Diabetes mellitus	106 (38,3%)	104 (38,2%)	0,994
Anemia	44 (15,9%)	54 (19,9%)	0,265
Alteraciones neoplásicas	24 (8,7%)	28 (10,3%)	0,561
Artropatía	157 (56,7%)	138 (50,7%)	0,171
Total de patologías crónicas	2,25 $\pm$ 1,42	2,39 $\pm$ 1,43	0,258
PMCC	183 (66,1%)	183 (67,3%)	0,786
FARM	8,38 $\pm$ 2,9	8,35 $\pm$ 2,9	0,904
<b>Paciente polimedicado</b>			
POLIF (5-9 fármacos)	196 (70,8%)	186 (68,4%)	0,578
HPOLIF ( $\geq$ 10 fármacos)	81 (29,2%)	86 (31,6%)	0,578

## - Variables Primarias:

- Cualitativa: Pacientes con MPI.
- Cuantitativa: MPI/Paciente.

## - Variables Secundarias:

- Cualitativa: MORT.
- Cuantitativas: HOSP, AMBU, CA-MPI, CMORBI.

Para tener en cuenta el efecto clúster, se calculó el coeficiente de correlación Kappa para las variables principales.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el software «Statistical Package for Social Sciences» (SPSS) v22.0, y se consideró diferencia estadísticamente significativa si  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se reclutaron 21 clústeres en cada grupo con un total de 549 pacientes, cuyas características basales se detallan en la [tabla 2](#). Fueron asignados al GI 277 pacientes (50,5%) y 272 (49,5%) al GC, resultando en un tamaño medio de clúster de  $13,19 \pm 6,91$  y  $12,95 \pm 7,33$  pacientes, respectivamente. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de las variables primarias y secundarias según el grupo originalmente asignado.

Después de la aleatorización no se produjeron pérdidas de clústeres, ya que ningún médico solicitó revocación del

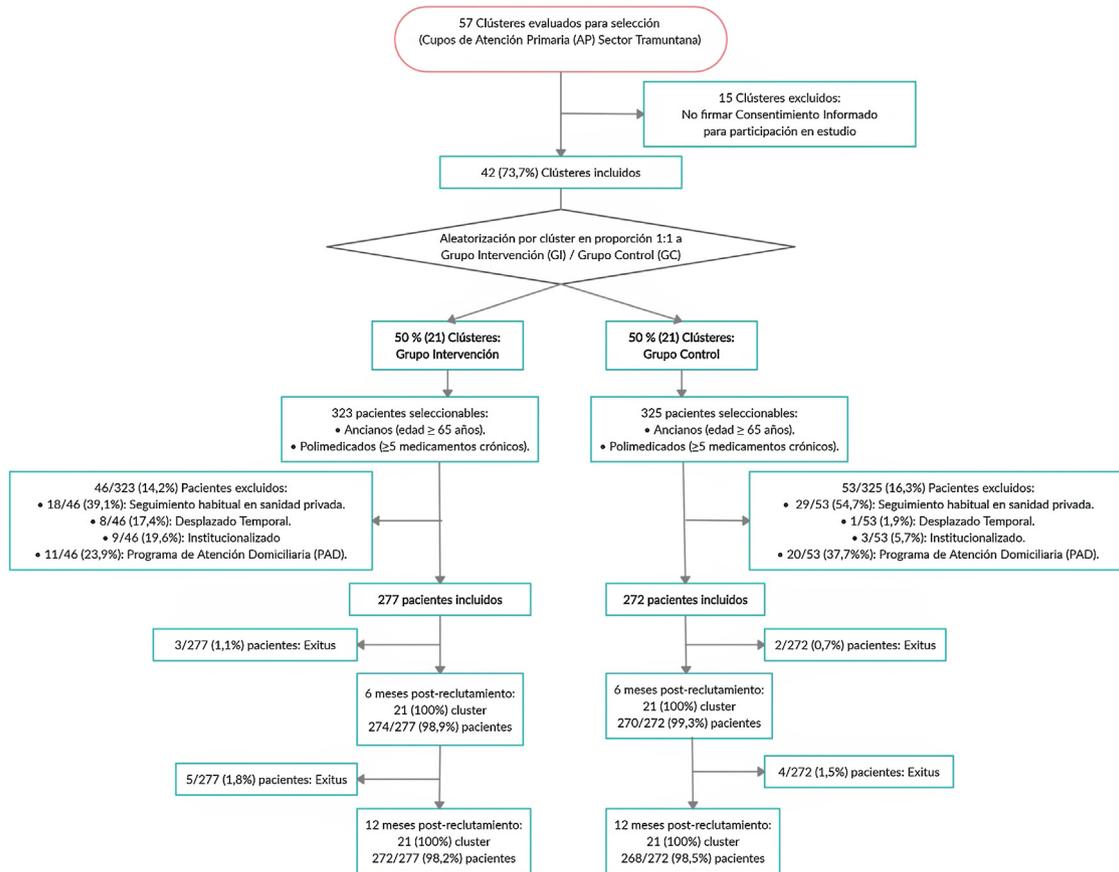
consentimiento informado; 5/277 (1,8%) pacientes del GI y 4/272 (1,5%) pacientes del GC no completaron los 12 meses, como se puede observar en el Diagrama de Flujo ([fig. 1](#)).

### Variables primarias

Se identificaron un total de 505 criterios de MPI en el GI y 527 en el GC, cuya distribución se muestra en la [tabla 3](#). La proporción de pacientes con MPI disminuyó un 13,7% (IC 95%: 9,3; 18,2) más en el GI que en el GC, y el número medio de MPI se redujo en 0,43 MPI/paciente más en el GI que en el GC (IC 95%: 0,32; 0,54). El coeficiente de correlación Kappa resultante fue de 0,743 (IC 95%: 0,666; 0,810) y de 0,692 (IC 95%: 0,645; 0,735), respectivamente.

### Variables secundarias

El incremento en HOSP fue menor para GI que para GC en 0,3 (IC 95%: -0,99; 1,59) episodios/paciente, mientras que el incremento en AMBU y en MORT fue mayor para GI que para GC en 1,34 (IC 95%: -2,94; 0,26) episodios/paciente y 0,3% (IC 95%: -1,8%; 2,4%), respectivamente. Respecto al impacto económico, se observó una reducción en CA-MPI de 72,11 (IC 95%: 26,15; 118,06) €/paciente mayor en GI que en GC y un incremento en CMORBI de 61,17 (IC 95%: -971,87; 1.094,21) €/paciente menor para GI que para GC.



**Figura 1** Evolución de participantes en el estudio. Diagrama de flujo de la evolución (selección y seguimiento) de participantes en el estudio, tanto a nivel clúster como a nivel paciente.

**Tabla 3** Distribución de MPI detectadas en GI y GC

Criterio MPI	GI	GC	P
Dosis/duración superior a la recomendada	215/505 (42,6%)	205/527 (38,9%)	0,325
Disponibilidad alternativa más coste-efectiva	72/505 (14,3%)	97/527 (18,4%)	0,122
Duplicidad terapéutica	47/505 (9,3%)	43/527 (8,2%)	0,581
No indicación	45/505 (8,9%)	41/527 (7%)	0,574
Ausencia de tratamiento necesario	43/505 (8,5%)	57/527 (10,8%)	0,204
Contraindicación	40/505 (7,9%)	35/527 (6,6%)	0,473
Susceptibilidad a determinados efectos adversos	34/505 (6,7%)	39/527 (7,4%)	0,628
Interacción	9/505 (1,8%)	10/527 (1,9%)	1

**Tabla 4** Variables Principales: Proporción de pacientes con MPI y Número medio de MPI/paciente

Variable	Grupo intervención			Grupo control			$\Delta GI - \Delta GC$ (IC 95%)
	Pre-Intervención	Post-Intervención	$\Delta GI$ (IC 95%)	Pre-Intervención	Post-Intervención	$\Delta GC$ (IC 95%)	
Pacientes con $\geq 1$ MPI (N, %)	233/277 (84,1%)	194/277 (70%)	-14,1% (-18,3%; -9,8%)	231/272 (84,9%)	230/272 (84,5%)	-0,4% (-1,6%; 0,9%)	-13,7% (-18,2%; -9,3%)
MPI/Paciente (Media $\pm$ SD)	458/277 (1,65 $\pm$ 1,22)	319/277 (1,15 $\pm$ 1,05)	-0,5 (-0,6; -0,41)	467/272 (1,72 $\pm$ 1,25)	448/272 (1,65 $\pm$ 1,18)	-0,07 (-0,11; -0,03)	-0,43 (-0,54; -0,32)

$\Delta GI$  (IC 95): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención en el Grupo Intervención (Intervalo de Confianza 95%);  $\Delta GC$  (IC 95): Diferencia entre las fases.

Pre y post-intervención en el Grupo Control (IC 95%).

**Tabla 5** Variables secundarias: Número medio de episodios asistenciales (hospitalarios y ambulatorios) por paciente; proporción de pacientes fallecidos y coste medio/paciente (de medicamentos implicados en las MPI y episodios asistenciales)

Variable	GRUPO INTERVENCIÓN			GRUPO CONTROL			
	Pre-intervención	Post-intervención	$\Delta$ GI (IC 95%)	Pre-intervención	Post-intervención	$\Delta$ GC (IC 95%)	$\Delta$ GI- $\Delta$ GC (IC 95%)
<i>HOSP/paciente</i> (Media $\pm$ SD)	704/277 (2,54 $\pm$ 6,95)	734/277 (2,65 $\pm$ 8,14)	0,11 (-1,02; 1,23)	509/272 (1,87 $\pm$ 4,16)	620/272 (2,28 $\pm$ 4,94)	0,41 (-0,23; 1,04)	-0,3 (-1,59; 0,99)
<i>DIH<sup>a</sup>/paciente</i> (Media $\pm$ SD)	487/277 (1,76 $\pm$ 6,57)	563/277 (2,03 $\pm$ 8,02)	0,27 (-0,83; 1,38)	344/272 (1,26 $\pm$ 3,86)	445/272 (1,64 $\pm$ 4,72)	0,37 (-0,23; 0,98)	-0,1 (-1,36; 1,16)
<i>vSUH<sup>a</sup>/paciente</i> (Media $\pm$ SD)	217/277 (0,78 $\pm$ 1,73)	171/277 (0,62 $\pm$ 1,08)	-0,17 (-0,36; 0,03)	165/272 (0,61 $\pm$ 1,01)	175/272 (0,64 $\pm$ 1,06)	0,04 (-0,11; 0,18)	-0,2 (-0,45; 0,04)
<i>AMBU/Paciente</i> (Media $\pm$ SD)	5.066/277 (18,29 $\pm$ 11,04)	5.067/277 (18,29 $\pm$ 11,47)	0,01 (-1,14; 1,15)	4.829/272 (17,75 $\pm$ 10,07)	4.466/272 (16,42 $\pm$ 11,66)	-1,33 (-2,46; -0,2)	1,34 (-0,26; 2,94)
<i>CAE<sup>b</sup>/paciente</i> (Media $\pm$ SD)	1.044/277 (3,77 $\pm$ 4,29)	1.175/277 (4,24 $\pm$ 4,39)	0,47 (-0,02; 0,96)	955/272 (3,51 $\pm$ 4,31)	996/272 (3,66 $\pm$ 4,28)	0,15 (-0,32; 0,62)	0,32 (-0,36; 1)
<i>SUAP<sup>b</sup>/paciente</i> (Media $\pm$ SD)	425/277 (1,53 $\pm$ 2,59)	355/277 (1,28 $\pm$ 2,18)	-0,25 (-0,56; 0,06)	422/272 (1,55 $\pm$ 2,71)	461/272 (1,69 $\pm$ 3,31)	0,14 (-0,18; 0,47)	-0,4 (-0,85; 0,05)
<i>CAP<sup>b</sup>/Paciente</i> (Media $\pm$ SD)	3.597/277 (12,99 $\pm$ 7,85)	3.537/277 (12,77 $\pm$ 8,51)	-0,22 (-1,03; 0,59)	3.452/272 (12,69 $\pm$ 7,04)	3.009/272 (11,06 $\pm$ 7,8)	-1,63 (-2,43; -0,83)	1,41 (0,27; 2,55)
<i>Pacientes Fallecidos (N, %)</i>	-	5/277 (1,8%)	-	-	4/272 (1,5%)	-	0,3% (-1,8%; 2,4%)
<i>CA-MPI/paciente</i> (Media $\pm$ SD)	51.934/277 (187,49 $\pm$ 331,1)	36.052,9/277 (130,15 $\pm$ 225,88)	-57,33 (-83,99; -30,67)	49.038,5/272 (180,29 $\pm$ 298,41)	53.057/272 (195,06 $\pm$ 431,45)	14,77 (-22,95; 52,5)	-72,11 (-118,06; -26,15)
<i>CMORBI/paciente</i> (Media $\pm$ SD)	630.362/277 (2.275,67 $\pm$ 5.458,18)	687.384/277 (2.481,53 $\pm$ 6.589,52)	205,86 (-696,27; 1.107,98)	495.307/272 (1.820,98 $\pm$ 3.266,33)	567.938/272 (2.088,01 $\pm$ 3.954,55)	267,03 (-230,5; 764,55)	-61,17 (-1.094,21; 971,87)

<sup>a</sup> Episodios asistenciales individuales que componen la variable HOSP (DIH: Días de Ingreso Hospitalario; vSUH: Visitas al Servicio de Urgencias Hospitalarias).

<sup>b</sup> Episodios asistenciales individuales que componen la variable AMBU (CAE: Consultas de Atención Especializada; SUAP: Visitas al Servicio de Urgencias de Atención Primaria; CAP: Consultas de Atención Primaria).  $\Delta$ GI (IC95): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención en el Grupo Intervención (Intervalo de Confianza 95%);  $\Delta$ GC (IC 95): Diferencia entre las fases pre- y post-intervención en el Grupo Control (IC 95%)

Las comparaciones de los resultados obtenidos entre GI y GC en las fases pre- y post-intervención para las variables primarias y secundarias se muestran más detalladamente en las tablas 4 y 5, respectivamente.

## Discusión

La intervención resultó en una reducción significativamente mayor para GI que para GC de 13,7% (IC 95%: 9,3; 18,2) de pacientes con MPI; 0,43 (IC 95%: 0,32; 0,54) MPI/paciente y 72,11 (IC 95%: 26,15; 118,06) €/paciente para CA-MPI. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en morbilidad, mortalidad ni en costes de episodios asistenciales.

Nuestros resultados podrían corroborar la hipótesis de que la RSM-F reduce MPI, en línea con los resultados del estudio OPTI-SCRIPT, aunque este obtuvo mayor reducción tanto para GI como para GC en proporción de pacientes con MPI (47% vs. 22%, respectivamente) y MPI/paciente (45% vs. 15%, respectivamente)<sup>26</sup>; posiblemente debido a la mayor proporción inicial de pacientes con MPI, que en el estudio OPTI-SCRIPT fue del 100% en ambos grupos ya que era criterio de inclusión presentar  $\geq 1$  MPI, y al envío de *feed-back* informativo al GC sobre las MPI detectadas. Otro ejemplo es el estudio REMEI, que mostró reducción del 80,9% de MPI mediante reuniones presenciales médico-farmacéutico<sup>27</sup>, las cuales no fueron posible en nuestro estudio, porque el reclutamiento de pacientes se realizó el día anterior a la consulta, y por la elevada dispersión geográfica de los centros participantes.

Sin embargo, esta reducción significativa de MPI no se correlaciona claramente con reducción de morbimortalidad, acorde con los resultados observados en diversos estudios<sup>16-18,27,28</sup>; posiblemente porque el tamaño muestral, calculado para demostrar reducción significativa en la proporción de pacientes con MPI y el tiempo de seguimiento, resultaron insuficientes para obtener diferencias significativas en estas variables.

Nuestra reducción no significativa de episodios asistenciales hospitalarios está en línea con la amplia variabilidad observada en diversas revisiones sistemáticas, que muestran valores de riesgo relativo (RR) de ingreso hospitalario que oscilan desde 0,87 (IC 95%: 0,52; 1,47) hasta 1,11 (IC 95%: 0,99; 1,24)<sup>16,18,28</sup>, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, nuestra intervención conllevó un aumento no significativo de episodios asistenciales ambulatorios, acorde con el estudio REMEI<sup>27</sup>; quizás porque el mayor número de modificaciones de tratamiento en GI supuso un mayor seguimiento a nivel ambulatorio, redundando en una menor frecuentación hospitalaria.

Respecto al impacto económico, nuestra reducción del 30,6% en coste de medicamentos para GI e incremento del 8,2% para GC coinciden en parte con los resultados obtenidos por Campins (reducción de 14,3% y 7,7% para GI y GC, respectivamente)<sup>15</sup>, posiblemente porque Campins evaluó el coste de todos los medicamentos que tomaba el paciente y nosotros únicamente aquellos implicados en las MPI. Sin embargo, nuestros resultados sobre costes asistenciales muestran una tendencia inversa a la evaluación

económica del estudio OPTI-SCRIPT, donde el incremento es 407€ (IC 95%: -357; 1170) mayor para GI<sup>29</sup>. Una posible explicación podría ser que los principales medicamentos retirados en el estudio OPTI-SCRIPT fueron inhibidores de la bomba de protones<sup>26</sup>, sin impacto relevante sobre la salud de los pacientes ni sobre el consumo de recursos sanitarios.

Como fortalezas cabe destacar la aleatorización por clústeres, para prevenir contaminación entre pacientes del GI y del GC atendidos por el mismo médico<sup>27</sup>. Además, al ser un estudio pragmático, realizado en condiciones reales y estableciendo criterios de selección poco restrictivos, sus conclusiones podrían ser generalizables a otras regiones y/o ámbitos asistenciales con elevada prevalencia de estos pacientes, tanto consultas de AP, como determinadas unidades de hospitalización (medicina interna, geriatría), o centros sociosanitarios. Finalmente, la combinación de diversas herramientas de detección de MPI, incluyendo criterios de eficiencia, permitió detectar mayor cantidad de MPI y más oportunidades de optimización del tratamiento.

Sin embargo, nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La principal hace referencia al diseño abierto, ya que los médicos conocían su pertenencia al GI al recibir las recomendaciones del farmacéutico. Este hecho pudo provocar aparición de sesgos, minimizados mediante la aleatorización de clústeres por personal ajeno al estudio. Otra posible limitación fue emplear la HCE como única fuente de información. Por una parte, se pudo haber producido infra- o sobre-detección de MPI al no tener en cuenta, por ejemplo, medicamentos no financiados o condiciones clínicas no registradas. Por otra parte, no se evaluó la adherencia, a pesar de ser una importante preocupación en los pacientes crónicos<sup>30</sup>, ya que se consideraron los medicamentos prescritos independientemente de las dispensaciones efectuadas, por lo que se desconoce el impacto en morbimortalidad del manejo MPI con baja adherencia. En ambos supuestos, debido al diseño aleatorizado, es previsible que este hecho afectara de forma similar a GI y GC, sin influir significativamente en el efecto de la intervención. Finalmente, aunque no formaba parte de los objetivos realizar un análisis de coste-efectividad, se comparó el coste de la intervención calculado en base al tiempo empleado en la RSM-F y al salario del farmacéutico, el cual resultó inferior al ahorro en medicamentos (7.706€ vs 19.899,6€, respectivamente). No obstante, sería conveniente realizar análisis de coste-efectividad adecuadamente planteados.

En conclusión, la RSM-F en pacientes mayores polimedicaos en AP pudo haber contribuido a reducir significativamente la proporción de pacientes con MPI y el número medio de MPI/paciente, así como el coste de los medicamentos implicados en las mismas, pero sin influir significativamente en morbilidad, mortalidad o coste de episodios asistenciales.

Registro: El protocolo fue registrado en ClinicalTrials.gov con identificador NCT02224833, y está disponible públicamente en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224833>. Los cambios acontecidos después del reclutamiento se pueden consultar en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02224833>.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Joan Llobera Cànaves por proporcionar asesoramiento metodológico. A Aina María Yañez Juan y al Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares por la aleatorización de clústeres. A Alfonso Leiva Rus por proporcionar asesoramiento estadístico. A Pilar Gayoso Diz por revisar el formulario de recogida de datos.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.aprim.2021.102124](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102124).

## Bibliografía

- Drenth-van Maanen AC, Leendertse AJ, Jansen PAF, Knol W, Keijsers CJPW, Meulendijk MC, et al. The Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing (STRIP): Combining implicit and explicit prescribing tools to improve appropriate prescribing. *J Eval Clin Pract.* 2018;24:317–22, [http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14094](https://doi.org/10.1111/bcp.14094).
- Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorbidity.* 2019;9:1–15, [http://dx.doi.org/10.1177/2235042X19870934](https://doi.org/10.1177/2235042X19870934).
- Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-Larrea V, et al. Evolution of polypharmacy in a Spanish population (2005–2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29:433–43, [http://dx.doi.org/10.1002/pds.4956](https://doi.org/10.1002/pds.4956).
- Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2011;12:601–10, [http://dx.doi.org/10.2174/138920011796504527](https://doi.org/10.2174/138920011796504527).
- Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:273–9, [http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2009.03.017](https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.03.017).
- Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:360–72, [http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12059](https://doi.org/10.1111/jcpt.12059).
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1045–51, [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-C](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-C).
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert, Panel., American Geriatrics Society 2019 Updated, AGS., Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults., J., Am Geriatr Soc. 2019;67:674–94, [http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15767](https://doi.org/10.1111/jgs.15767).
- Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50:89–96, [http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2014.10.005](https://doi.org/10.1016/j.regg.2014.10.005).
- Vicens Caldentey C, Sempere Verdú E, Arroyo Aníes MP, Hernández Rodríguez MA, Palop Larrea V, Orueta Sánchez R, et al. Variabilidad en la medición de la calidad de prescripción por comunidades autónomas. *Aten Primaria.* 2010;42:380–7, [http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2009.09.025](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2009.09.025).
- Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marín Gil R, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med.* 2012;23:506–12, [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.06.007).
- Paci JF, Alfaro MG, Alonso FJR, San-Martín MIF, Codina AV, Breña EM, et al. Prescripción inadecuada en pacientes polimedcados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria.* 2015;47:38–47, [http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.03.013](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.03.013).
- Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2013;45:235–43, [http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2012.11.010](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2012.11.010).
- Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;9:CD008165, [http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4).
- Campins L, Serra-Prat M, Palomera E, Bolibar I, Martínez MÀ, Gallo P. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). *Gac Sanit.* 2019;33:106–11, [http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.002).
- Thomas R, Huntley AL, Mann M, Huws D, Elwyn G, Paranjothy S, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing.* 2014;43:174–87, [http://dx.doi.org/10.1093/ageing/af169](https://doi.org/10.1093/ageing/af169).
- Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:583–623, [http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12975](https://doi.org/10.1111/bcp.12975).
- Tecklenborg S, Byrne C, Cahir C, Brown L, Bennett K. Interventions to Reduce Adverse Drug Event-Related Outcomes in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging.* 2020;37:91–8, [http://dx.doi.org/10.1007/s40266-019-00738-w](https://doi.org/10.1007/s40266-019-00738-w).
- Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs and Aging.* 2012;29:495–510, [http://dx.doi.org/10.2165/11631720-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11631720-000000000-00000).
- Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ.* 2012;345:e5661, [http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5661](https://doi.org/10.1136/bmj.e5661).
- Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open.* 2018;8:e020270, [http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020270](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020270).

22. Consejería de Salud Familia y Bienestar, Social., Resolución del director general del Servicio de Salud de modificación de los anexos 1 y 2 de la orden de la consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de, 2006., Palma de Mallorca: Boletín Oficial de las Islas Baleares; 2012.
23. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials*. 2013;14:80, <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-80>.
24. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov*. 2011;8:1, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-5573-8-1>.
25. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: A new cost-effective geriatric-positive approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J*. 2007;9:430-4.
26. Clyne B, Smith SM, Hughes CM, Boland F, Bradley MC, Cooper JA, et al. Effectiveness of a Multifaceted Intervention for Potentially Inappropriate Prescribing in Older Patients in Primary Care: A Cluster-Randomized Controlled Trial (OPTI-SCRIPT Study). *Ann Fam Med*. 2015;13:545-53, <http://dx.doi.org/10.1370/afm.1838>.
27. 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;34:36-42, <http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmw073>.
28. Mizokami F, Mizuno T, Kanamori K, Oyama S, Nagamatsu T, Lee JK, et al. Clinical medication review type III of polypharmacy reduced unplanned hospitalizations in older adults: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:1275-81, <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.13796>.
29. Gillespie P, Clyne B, Raymakers A, Fahey T, Hughes CM, Smith SM. Reducing potentially inappropriate prescribing for older people in primary care: cost-effectiveness of the opti-script intervention. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33:494-503, <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462317000782>.
30. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Aten Primaria*. 2016;48:121-30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.02.012>.