



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Problemas relacionados con la medicación en paciente anciano con multimorbilidad y asociación con la mortalidad

Amelia Troncoso Mariño



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN EN PACIENTE ANCIANO CON MULTIMORBILIDAD Y ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD

Memoria de tesis doctoral presentada por

Amelia Troncoso Mariño

para optar al grado de doctora por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

- Josep Maria Borràs Andrés. Departamento de ciencias clínicas, Universitat de Barcelona e Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).
- Concepció Violán Fors. Unidad de soporte a la investigación Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Mataró, España. Institut Català de la Salut

Tutor: Josep Maria Borràs Andrés. Departamento de ciencias clínicas, Universitat de Barcelona e Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Translacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.

Departamento de Ciencias Clínicas, Universitat de Barcelona

Junio de 2023

AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas que han hecho posible que, después de 5 años, este trabajo de tesis doctoral llegue a su fin. Además del crecimiento académico en el campo de la investigación que ha supuesto para mi, también ha sido una gran oportunidad de conocer y trabajar con grandes profesionales a los que no puedo dejar de agradecer todo su soporte durante este periodo.

En primer lugar, quisiera darles las gracias a mis directores de tesis, Concepció Violán y Josep Maria Borràs. Gracias por vuestra disponibilidad y ayuda incondicional en todo aquello que he necesitado a lo largo de este tiempo, gracias por vuestros ánimos y por vuestras horas y dedicación, ha sido un verdadero placer haber estado bajo vuestra dirección.

También me gustaría hacer un especial agradecimiento a Ester Amado. Ester, has marcado mi trayectoria profesional. Gracias por estar siempre ahí y motivarme para ir mejorando profesionalmente cada día. Gracias por haberme embarcado en este proyecto y tú implicación. Has sido mi “gestor del cambio”.

Agradecer también a todos los investigadores que han formado parte de los grupos de trabajo que componen este trabajo, a los que me habéis ayudado con la depuración y análisis de datos, con la revisión y discusión de los resultados, en especial a Albert Roso.

A mis compañeras y amigas de despacho, vosotras que sufrís de manera más directa mis alegrías y preocupaciones, gracias por vuestra complicidad y por esos momentos que compartimos cada día. A mis compañeros del servicio de farmacia, gracias por vuestros ánimos y confianza.

Por último, y como no podría ser de otra manera, agradecer a mi familia. Gracias por vuestra paciencia, por vuestro apoyo y por vuestra comprensión, especialmente en esta última etapa, donde he tenido que dedicar muchas horas a este trabajo de tesis doctoral.

A todos, un millón de gracias.

FINANCIACIÓN

El trabajo de esta tesis ha sido financiado con una beca de investigación del Instituto de Salud Carlos III, auspiciada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, otorgada en la convocatoria 2016 bajo la Acción Estratégica en Salud 2013-2016, del Programa Estatal de Investigación Orientado a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016 (subvención número PI16 / 00639); cofinanciado con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional de la UE y el Departamento de Sanidad de la Generalitat de Catalunya, en la convocatoria de 2017 que concedió subvenciones al Plan Estratégico de Investigación e Innovación en Salud (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut, PERIS) 2016-2020, modalidad de investigación orientada a la atención primaria (número de subvención SLT002 / 16/00058) y por el Generalitat de Catalunya (subvención número AGAUR 2017 SGR 578).

La financiación otorgada no ha tenido ningún rol en la toma de decisiones de esta tesis en lo que se refiere al diseño, recogida de datos, análisis o interpretación, ni escritura de los artículos que conforman esta tesis.

ÍNDICE

	ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	17
	ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS	19
	RESUMEN DE LA TESIS	23
1	INTRODUCCIÓN	27
	1.1. El envejecimiento y la multimorbilidad	29
	1.2. La polimedicación en el paciente con multimorbilidad	34
	1.3. Seguridad en la utilización de los medicamentos	41
	1.3.1. Duplicidades terapéuticas	49
	1.3.2. Interacciones farmacológicas	51
	1.3.3. Medicamentos potencialmente inapropiados en paciente anciano	54
	1.3.4. Medicamentos contraindicados por función renal	65
	1.3.5. Medicamentos contraindicados en pacientes con enfermedad hepática	67
	1.4. Impacto para el sistema sanitario	69
	1.5. <i>Real World Data</i> en la mejora de la seguridad de los medicamentos	70
	1.6. Aplicación del <i>Real World Data</i> en el análisis de la efectividad de los bifosfonatos en prevención de fracturas	76
2	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	79

3	HIPÓTESIS	83
4	OBJETIVOS	87
5	MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	91
	Artículo 1. Medication-related problems in older people in Catalonia: A real-world data study	93
	Artículo 2. Medication-Related Problems in Older People with Multimorbidity in Catalonia: A Real-World Data Study with 5 Years' Follow-Up	173
	Artículo 3. Fracture risk after deprescription of bisphosphonates: application of real-world data in primary care	195
6	DISCUSIÓN	207
	5.1 Principales resultados	209
	5.2 Discusión por objetivos	210
	5.3 Fortalezas y limitaciones	216
	5.4 Implicaciones para la investigación y/o práctica y futuras líneas de investigación	219
7	CONCLUSIONES	223
8	BIBLIOGRAFÍA	227

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1.	Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que pueden afectar a la farmacocinética de los medicamentos	39
Tabla 2.	Consecuencias de la polimedicación	40
Tabla 3.	Definiciones de los PRM	44
Tabla 4.	Factores de riesgo más frecuentemente relacionados en la aparición de PRM	47
Tabla 5.	Sistemas de clasificación de los PRM	48
Tabla 6.	Base de datos sobre interacciones farmacológicas generales.	53
Tabla 7.	Resultados de estudios que analizan la asociación entre el uso de medicamentos y riesgo de caída	61
Tabla 8.	Resumen de las principales diferencias entre ensayos clínicos aleatorizados y estudios basados en <i>Real World Data</i>	71

TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla S1.	Códigos CIE10 incluidos en el diagnóstico de enfermedad renal crónica	173
Tabla S2.	Códigos CIE10 incluidos en el diagnóstico de enfermedad hepática crónica	174
Tabla S3.	Lista de duplicidades terapéuticas	175
Tabla S4.	Lista de interacciones farmacológicas	214
Tabla S5.	Lista de medicamentos contraindicados por filtrado glomerular alterado	220
Tabla S6.	Lista de medicamentos contraindicados en enfermedad hepática	224
Tabla S7.	Lista de medicamentos potencialmente inapropiada en paciente anciano (≥ 65 años)	227

Tabla S8.	Número de fármacos contraindicados en pacientes con función renal y hepática alterada y medicamentos potencialmente inapropiados en personas mayores por grupo de multimorbilidad	241
Table S9.	Veinte fármacos contraindicados en pacientes con función renal alterada que con mayor frecuencia se identifican en paciente anciano por grupo de multimorbilidad	243
Table S10.	Veinte fármacos contraindicados en pacientes con enfermedad hepática que con mayor frecuencia se identifican en paciente anciano por grupo de multimorbilidad	244
Table S11.	Veinte medicamentos potencialmente inapropiados en paciente anciano que con mayor frecuencia se identifican en paciente anciano por grupo de multimorbilidad	245

FIGURAS

Figura 1.	Evolución de la proporción de personas mayores de 65 años o más en España en los últimos años y proyección probabilística	29
Figura 2.	Diagrama conceptual de comorbilidad y multimorbilidad	31
Figura 3.	Prevalencia de multimorbilidad por grupo de edad	32
Figura 4a.	Proporción de personas según número de patologías y por grupo de edad	37
Figura 4b.	Proporción de personas según número de medicamentos prescritos y por grupo de edad	37
Figura 5.	Relación entre diferentes incidentes relacionados con la medicación	42
Figura 6.	Papel del <i>Real World Data</i> y el <i>Real World Evidence</i> en el ámbito de la farmacoepidemiología	72
Figura 7.	Representación gráfica sobre la generación de conocimiento a partir de la historia clínica electrónica	73
Figura 8.	Fuentes de datos para los estudios de <i>Real World Data</i> y generación de <i>Real World Evidence</i>	75

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
EAP	Equipo de Atención Primaria
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECAP	Estación Clínica de Atención Primaria
ECG	Electrocardiograma
GPC	Guía de Práctica Clínica
HCE	Historia Clínica Electrónica
HR	Hazard Ratio
IBP	Inhibidor de la Bomba de Protones
IC	Intervalo de Confianza
ICS	Institut Català de la Salut
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MPI	Medicamento Potencialmente Inapropiado
PRM	Problema Relacionado con la Medicación
RWD	Real World Data
RWE	Real World Evidence
SIDIAP	Sistemas de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria
TdP	Torsade de Pointes

TFG Tasa de Filtración Glomerular

ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones. La tesis consta de 4 objetivos y 3 artículos.

ARTÍCULO 1

Autores	Troncoso-Mariño A , López-Jiménez T, Roso-Llorach A, Villén N, Amado-Guirado E, Guisado-Clavero M, Fernández-Bertolin S, Pons Vignes M, Foguet-Boreu Q, Violán C.
Título	Medication-related problems in older people in Catalonia: A real-world data study.
Nombre de la revista	Pharmacoepidemiol Drug Saf.
Año	2021
Volumen (número)	30 (2)
Páginas	220-228
Factor de Impacto (2021)	3,064
Cuartil en la categoría	Q3 – Pharmacology & pharmacy

ARTÍCULO 2

Autores	Amelia Troncoso-Mariño , Albert Roso-Llorach, Tomás López-Jiménez, Noemí Villen, Ester Amado-Guirado, Sergio Fernández-Bertolin, Lucía A Carrasco-Ribelles, Josep Ma Borrás, Concepción Violán.
Título	Medication-Related Problems in Older People with Multimorbidity in Catalonia: A Real-World Data Study with 5 Years' Follow-Up.
Nombre de la revista	J Clin Med.
Año	2021
Volumen (número)	10 (4)
Páginas	709.
Factor de Impacto (2021)	4,964
Cuartil en la categoría	Q2- Medicine general & internal

ARTÍCULO 3

Autores	Amelia Troncoso-Mariño , Marta Lestón Vázquez, Sara Gallardo Borge, José Luís Del Val Garcia, Ester Amado Guirado, Concepción Violán.
Título	Fracture risk after deprescription of bisphosphonates: application of real-world data in primary care.
Nombre de la revista	Aten Primaria.
Año	2023
Volumen (número)	55 (7)
Páginas	<i>(En progreso)</i>
Factor de Impacto (2021)	2,206
Cuartil en la categoría	Q3 – General & Internal Q4 – Primary Health Care Medicine

RESUMEN DE LA TESIS

Título: Problemas relacionados con la medicación en paciente anciano con multimorbilidad y asociación con la mortalidad.

Investigación 1: Identificación de problemas relacionados con la medicación

Introducción: En los últimos tiempos se ha constatado un aumento del envejecimiento de la población. La edad es uno de los principales factores de riesgo asociados a la multimorbilidad. A su vez, la multimorbilidad se asocia a una mayor utilización de recursos sanitarios, entre ellos, los medicamentos. Por esta razón un elevado porcentaje de personas con multimorbilidad están polimedicadas. La polimedicación es un factor de riesgo relacionado con la aparición de problemas relacionados con la medicación (PRM).

Hipótesis: 1) El envejecimiento se asocia a un incremento de la multimorbilidad y polimedicación y, en consecuencia, a un incremento de los PRM. 2) La prevalencia de PRM en población anciana con multimorbilidad varían a lo largo del tiempo. 3) La presencia de PRM se asocia a una menor supervivencia.

Objetivos: 1) Analizar la prevalencia de los PRM en población anciana con multimorbilidad. 2) Analizar el cambio de perfil de los PRM entre los años 2012 y 2016. 3) Evaluar el impacto de los PRM en la mortalidad.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de una cohorte poblacional de personas mayores de 65 años con multimorbilidad realizado en atención primaria del *Institut Català de la Salut (ICS)*. Los datos son extraídos de la historia clínica electrónica de atención primaria y de la base de datos de facturación de fármacos dispensados a cargo del Sistema Nacional de Salud. Periodo de estudio: 2012-2016. Recogida de datos: variables demográficas (edad, sexo, índice de privación), enfermedades crónicas, medicamentos, función renal y hepática, visitas realizadas en los servicios de atención primaria, PRM (duplicidades, interacciones

farmacológicas, medicamentos potencialmente inapropiados [MPI] en paciente anciano y medicamentos contraindicados por función renal o hepática alterada) y mortalidad. Análisis estadístico: descriptivos de las variables mediante frecuencia, media (desviación típica) o mediana (rango intercuartílico), según proceda. Las diferencias entre los grupos de multimorbilidad se analizan mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba U de Mann-Whitney. Se aplican las pruebas de McNemar y Wilcoxon para comparar la prevalencia de PRM entre grupos de multimorbilidad. Se realizan regresiones logísticas para analizar el efecto de la edad sobre la prevalencia de MRP. Para estimar el riesgo de mortalidad asociado a cada PRM se realizan diferentes modelos de regresión de Cox. Los análisis se ajustan por género, edad, posición socioeconómica y grupo de multimorbilidad.

Principales resultados: Se incluyen 916.619 personas mayores de 65 años, de las que 853.085 cumplen el criterio de multimorbilidad y 723.016 completan el periodo de seguimiento. Se observa una elevada prevalencia de PRM entre la población anciana con multimorbilidad, siendo los MPI el tipo de PRM estudiado más prevalente, seguido de la utilización de fármacos contraindicados por función renal alterada y duplicidades terapéuticas. La prevalencia de PRM se incrementa de manera notable entre las personas con 10 o más patologías crónicas. Entre los MPI en pacientes ancianos, los medicamentos que incrementan el riesgo de caídas fueron los más frecuentes, seguido de la utilización de antiulcerosos en paciente que no tienen criterios de gastroprotección y la combinación de fármacos con efecto anticolinérgico.

Después de 5 años de seguimiento aumenta de manera estadísticamente significativa el porcentaje de personas que presentan al menos un PRM. Este incremento en los PRM se debe al aumento del uso de medicamentos contraindicados en pacientes con alteración renal o hepática y a los MPI en pacientes ancianos, especialmente medicamentos que incrementan el riesgo de caída.

Todos los PRM se asociaron de forma independiente con la mortalidad, desde las duplicidades (HR 1,06; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 1,04–1,08) hasta las interacciones (HR 1,60; IC95% 1,54–1,66).

Conclusiones: La coexistencia de multimorbilidad y polimedicación se asocia a un mayor riesgo de presentar PRM en personas de edad avanzada. Mejorar la seguridad en el uso de los medicamentos entre los pacientes de edad avanzada constituye actualmente un reto para nuestro sistema sanitario.

Investigación 2: Impacto de la desprescripción de bifosfonatos después de 5 años de tratamiento

Introducción: Los bifosfonatos han demostrado ser eficaces en la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis. Sin embargo, debido a sus problemas de seguridad a largo plazo, se desconoce cuál es la duración de tratamiento óptima. Actualmente instituciones y sociedades científicas recomiendan reevaluar periódicamente la necesidad de continuidad de tratamiento.

Hipótesis: La desprescripción de bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas que llevaban al menos 5 años de tratamiento no incrementa el riesgo de aparición de nuevas fracturas osteoporóticas.

Objetivos: Comparar el efecto de la desprescripción de bifosfonatos después de 5 años de tratamiento en mujeres posmenopáusicas de alto y bajo riesgo de fractura.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo longitudinal de base poblacional. Se incluyen todas las mujeres asignadas a algún Equipo de Atención Primaria (EAP) de Barcelona Ciudad del ICS que en enero de 2014 habían recibido tratamiento con bifosfonatos durante los 5 años previos. La cohorte fue seguida durante 5 años. Las mujeres incluidas se clasificaron en función del riesgo de desarrollar nuevas fracturas y se analizó la continuidad o desprescripción del bifosfonato durante el periodo de seguimiento. Análisis estadístico: descriptivos de las variables mediante frecuencia, media (desviación típica) o mediana (rango intercuartílico), según proceda. Se calculó la incidencia acumulada de fracturas y la densidad de la incidencia, se realizó un análisis de regresión logística y se aplicaron modelos de Cox.

Principales resultados: Se incluyeron 3.680 mujeres. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de fracturas en mujeres con alto riesgo a las que se les desprescribió el bifosfonato (HR 1,17; IC95% 0,87-1,58 para todas las fracturas). Sin embargo, las mujeres con bajo riesgo que continuaron con el tratamiento tuvieron una incidencia de fractura más elevada, siendo significativa en el caso de las fracturas vertebrales (HR 0,64; IC95% 0,47-0,88) y en el global de fracturas (HR 0,77; IC95% 0,64-0,92).

Conclusiones: Después de 5 años de tratamiento, la desprescripción de bifosfonatos no incrementa el riesgo de desarrollar nuevas fracturas, especialmente en aquellas mujeres de bajo riesgo en las que se demuestra que continuar tratamiento con bifosfonato podría favorecer la aparición de fracturas osteoporóticas.

1

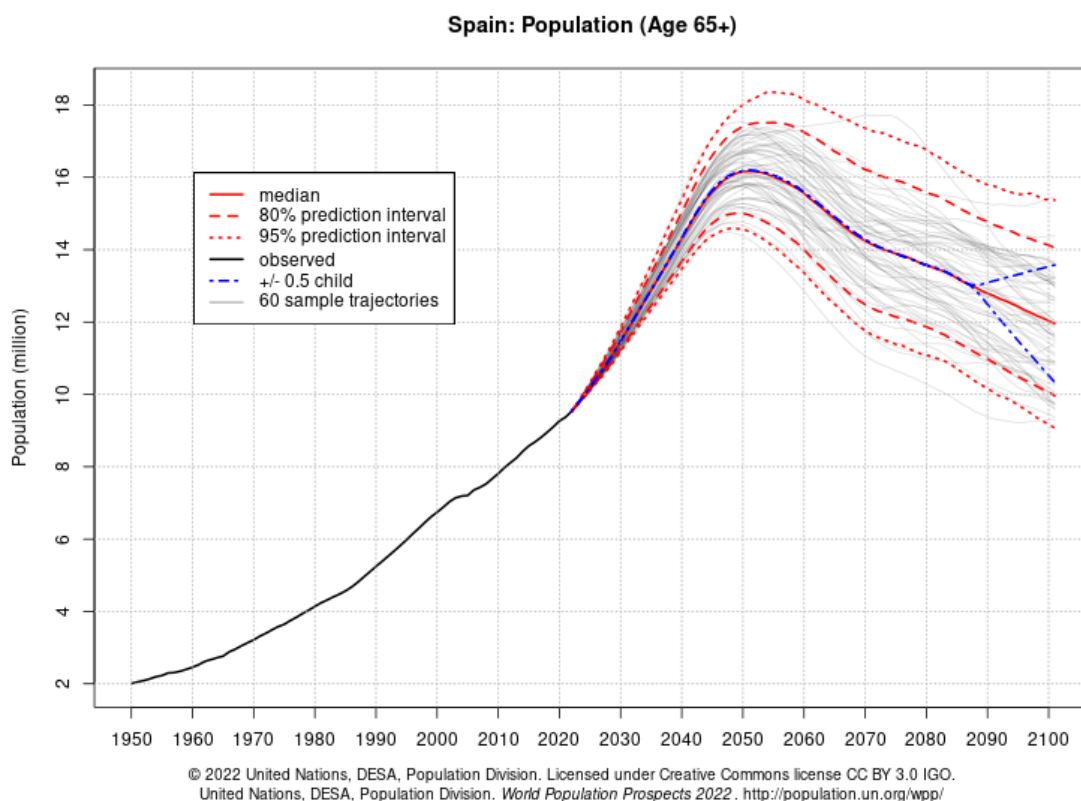
INTRODUCCIÓN



1.1. EL ENVEJECIMIENTO Y LA MULTIMORBILIDAD

En las últimas décadas se ha podido constatar un cambio de distribución en la población, incrementándose de manera muy importante el porcentaje de población de edades más avanzadas. Esto se ha observado principalmente en aquellos países de ingresos altos y medianos, donde se ha observado una disminución de la tasa de natalidad, un descenso en la tasa de mortalidad y un incremento de la expectativa de vida al nacer de la población. Esta tendencia se estima que se mantendrá en los próximos años, de forma que para 2050, una de cada cuatro personas que viven en Europa y América del Norte podría tener 65 años o más(1). En España el porcentaje de personas mayores de 65 años o más representa actualmente el 19,6% de la población total y se estima que en 15 años vivirán unos 12,3 millones de personas mayores de 64 años en nuestro país, es decir, 3,4 millones más que en la actualidad; por lo que en el año 2050 la población de personas mayores de 65 años representará en torno al 34,4%(1,2) (**figura 1**). En Cataluña este grupo de población representa actualmente el 19,2% y en 2050 se estima que será del 28,9%.

Figura 1. Evolución de la proporción de personas mayores de 65 años o más en España en los últimos años y proyección probabilística.



Nota: La proyección de población se basa en proyecciones probabilísticas de fecundidad total y esperanza de vida al nacer. Estas proyecciones probabilísticas de fecundidad total y esperanza de vida al nacer se realizaron con un Modelo Jerárquico Bayesiano. Las cifras muestran la mediana probabilística y los intervalos de predicción del 80 y 95 por ciento de las proyecciones probabilísticas de población, así como la variante alta y baja (determinista) (+/- 0,5 niños).

Fuente: Naciones Unidas, Department of Economic and Social Affairs Population Division(1) .

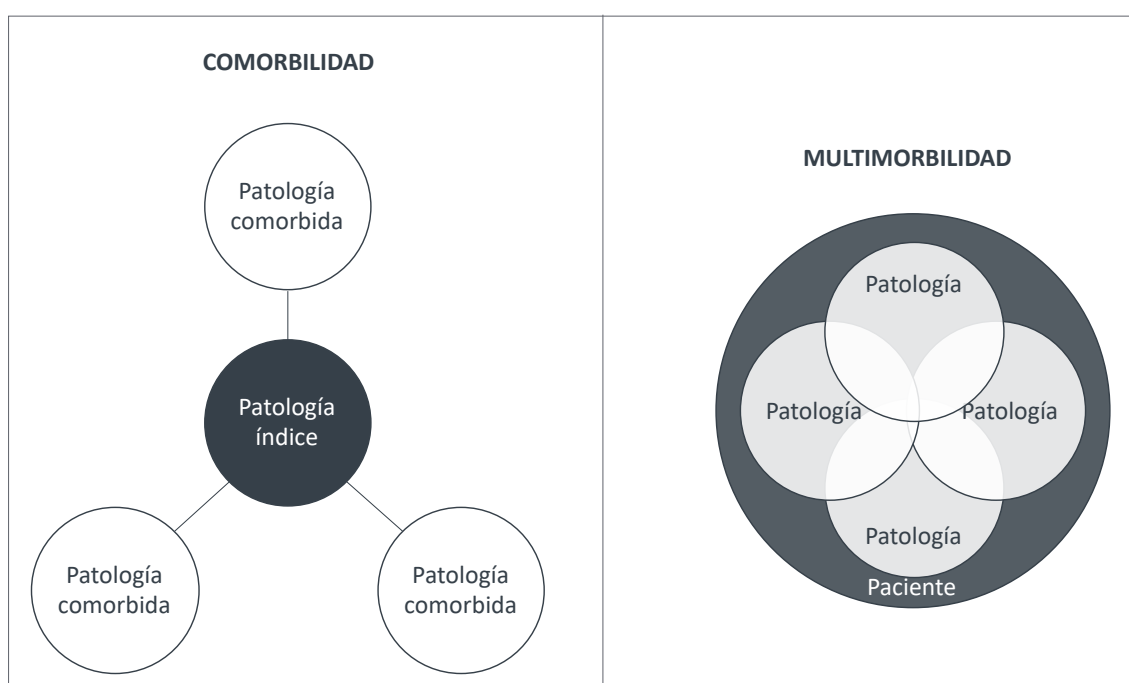
El incremento de la esperanza de vida no siempre se ve acompañado de un mejor estado de salud en los últimos años de vida. El cambio en la distribución de la población e incremento en la esperanza de vida se ha acompañado también de un cambio en las causas de enfermedad y muerte de la población, contribuyendo también a este hecho las mejoras del desarrollo social, económico y sanitario de la sociedad. En los últimos años, las patologías agudas, principalmente infectocontagiosas, de carácter transmisible, han perdido peso sobre las causas de mortalidad y morbilidad de la población, mientras que las patologías crónicas, es decir, aquellas de larga duración, de progresión lenta y que provocan una mortalidad prematura, son cada vez más frecuentes. De esta forma, el patrón epidemiológico dominante en la actualidad está representado por las patologías crónicas(3).

Existen diferentes términos para referirnos a la coexistencia de diferentes patologías en un mismo paciente. En ocasiones, hablamos de **comorbilidad** y en otras de **multimorbilidad**. Estos dos términos se han utilizado como sinónimos, porque en ambos casos la persona presenta dos o más patologías, sin embargo, estos términos tienen matices diferenciales (**figura 2**). La **comorbilidad** se define como la «coexistencia de patologías adicionales a una patología índice, considerada principal». Por su parte, la **multimorbilidad** se define como la «presencia de dos o más enfermedades crónicas en una misma persona» sin que exista una patología principal por encima de las demás(4).

La multimorbilidad también se puede confundir con la **fragilidad**, pero mientras que la multimorbilidad es la coexistencia de distintas patologías crónicas, la fragilidad se entiende como un estado clínico en el que la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar mayor dependencia y/o mortalidad está incrementada cuando se expone a un factor de estrés. Por tanto, algunas, pero no todas las

personas con multimorbilidad se considerarán frágiles, y muchas, pero no todas las personas con fragilidad tendrán multimorbilidad(4). En el caso de las personas con fragilidad, las personas se vuelven más frágiles a medida que envejecen, y su fragilidad se caracteriza más por la discapacidad y otros síntomas más que por la multimorbilidad. Publicaciones recientes realizadas con la base de datos de SIDIAP (Sistemas de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) de Cataluña han demostrado que la multimorbilidad se asocia con la mortalidad, sin embargo la fragilidad se asocia con un mayor riesgo de ingreso en residencia geriátrica y necesidad de atención domiciliaria(5,6)

Figura 2. Diagrama conceptual de comorbilidad y multimorbilidad.

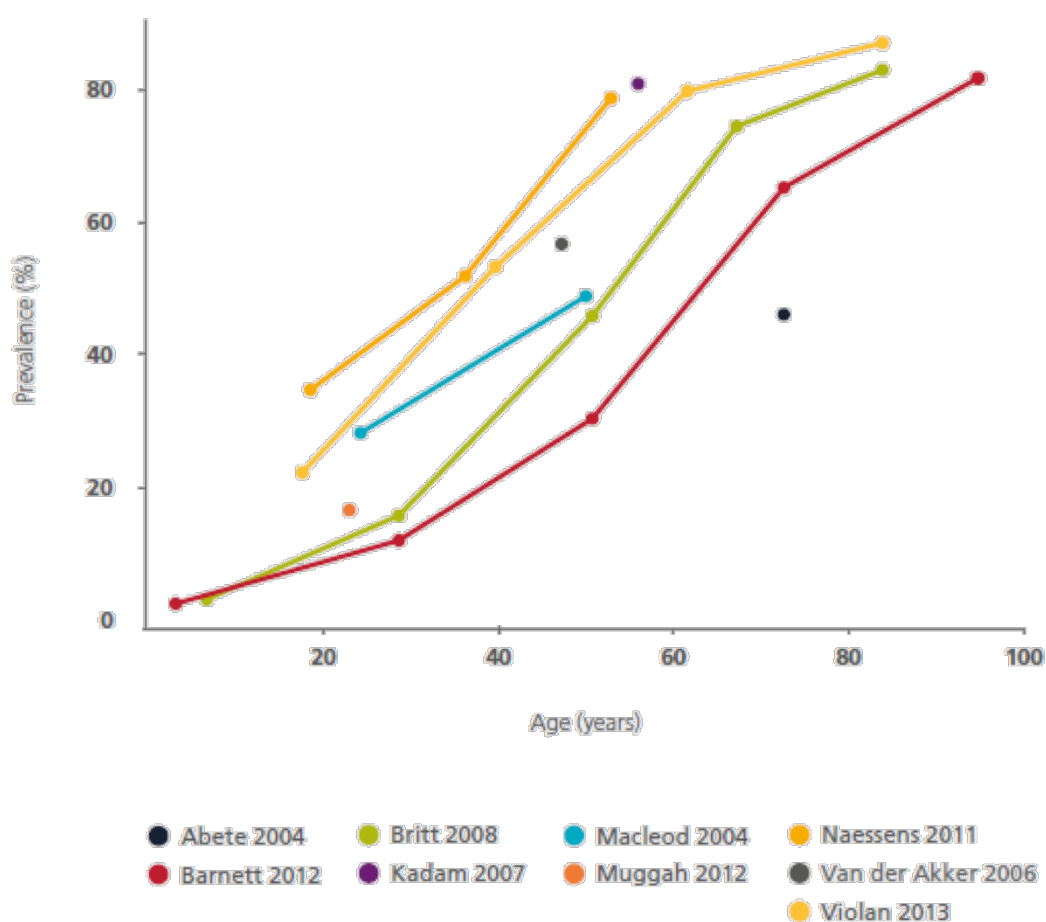


Fuente: Adaptado de Boyd et al.(7).

Se ha observado una gran variabilidad en la prevalencia de multimorbilidad descrita en los diferentes estudios publicados debido a diferencias en la metodología utilizada en los mismos: número de patologías analizadas, rango de edad de la población incluida, nivel asistencial o la propia definición de multimorbilidad utilizada, entre otros(8). En general, esta prevalencia se incrementa entre aquellas personas de edad más avanzada (**figura 3**). En una revisión sistemática de 39 estudios observacionales realizados en 12 países encuentra una prevalencia que oscila entre el 13% entre las personas de 18 años o más y el 95% entre la población

de 65 años o más(9). En otra revisión sistemática de 41 estudios este rango varía entre el 20%-30% cuando se considera la población total y se incrementa al 55%-98% cuando se considera solo la población anciana(10). En estudios publicados más recientemente esta relación se mantiene, en esta línea, en un estudio transversal de base poblacional realizado en la región de Estocolmo encuentra que la multimorbilidad incrementa después de los 50 años, existiendo en más de la mitad de la población de 70 años y en más del 80% de los de más de 80 años(11).

Figura 3. Prevalencia de multimorbilidad por grupo de edad.



Fuente: Violan C et al.(9).

Por tanto, las personas de edad avanzada no son las únicas que desarrollan enfermedades crónicas, sin embargo, la edad es uno de los principales factores de riesgo asociados a la multimorbilidad. En este grupo de edad la multimorbilidad suele ser la norma, independientemente de cómo se haya definido este concepto(4). Esta asociación entre la edad y la multimorbilidad se ha observado en una gran variedad de poblaciones de diferentes países. Una revisión sistemática reciente ha

demostrado que la multimorbilidad es un problema muy prevalente independientemente de los recursos económicos de los países(12).

La interacción entre las enfermedades crónicas es compleja, se sabe que determinadas enfermedades crónicas se asocian de manera no aleatoria entre sí, conformando lo que se denomina los patrones de multimorbilidad, aspecto que sugieren la existencia de mecanismos fisiopatológicos subyacentes comunes entre diferentes patologías. A pesar de que las enfermedades incluidas en los estudios que identifican los patrones de multimorbilidad asociativa son muy variables, en aquellos que consideran las enfermedades musculoesqueléticas, el patrón osteomuscular se ha identificado entre aquellos patrones más frecuentes(12).

La multimorbilidad supone un importante reto para los sistemas sanitarios y conlleva un impacto negativo para la persona. La multimorbilidad se asocia de manera estadísticamente significativa con:

- **Aumento de la discapacidad y deterioro funcional.** El deterioro funcional se define como pérdida de las habilidades de la persona donde se ve disminuida la autonomía o capacidad en el funcionamiento físico y aumenta la discapacidad(13). Por tanto, el deterioro funcional implica una pérdida de la capacidad para realizar con independencia las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)(14,15). Diferentes estudios sugieren que el aumento de la multimorbilidad en pacientes ancianos se ve acompañado de un aumento en el deterioro funcional, de esta manera, algún estudio llega a cuantificar un incremento del riesgo del 50% de que aparezca discapacidad funcional por cada enfermedad que se añade a la persona(16,17).
- **Disminución de la calidad de vida.** Se ha observado que la multimorbilidad se asocia con una reducción del bienestar, valorado por medidas de salud autopercibidas y cuestionarios de calidad de vida. Algunos estudios han encontrado que la gravedad de las patologías influye en la calidad de vida en las personas con multimorbilidad, así como la combinación de ciertas patologías. La combinación de ciertas patologías parece tener un impacto negativo mayor en la calidad de vida que el que se esperaría de la suma de cada patología considerada de manera independiente(18).

Sin embargo, existe incertidumbre sobre el posible rol como factor de confusión del nivel socioeconómico, la edad y el sexo, en la asociación entre la multimorbilidad y la calidad de vida.

- **Mayor mortalidad.** La multimorbilidad se ha asociado con un incremento del porcentaje de mortalidad. Por ejemplo, adultos de más de 60 años con dos o más patologías o 3 o más patologías tienen un incremento del riesgo de muerte de 1,73 (IC95% 1,41-2,13) y de 2,72 (IC95% 1,81-4,08), respectivamente, comparado con aquellos que no presentan multimorbilidad(19).
- **Alta utilización de recursos y costes sanitarios,** incluyendo aumento del riesgo de ingresos hospitalarios, pero también de mayor prescripción de medicamentos(10).

1.2. LA POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE CON MULTIMORBILIDAD

El manejo farmacológico de los pacientes con multimorbilidad es complejo y requiere de la participación y coordinación de diferentes profesionales sanitarios. La población anciana con multimorbilidad está poco representada en los ensayos clínicos y en consecuencia, la extrapolación al paciente con multimorbilidad de los objetivos terapéuticos generados para población general y la aplicación de Guías de Práctica Clínica (GPC) centradas en patologías específicas, sin recomendaciones específicas en pacientes ancianos con multimorbilidad conllevan, con frecuencia, a intervenciones clínicas incompletas, ineficaces, ineficientes, posiblemente perjudiciales y a la utilización de múltiples medicamentos(20). A modo de ejemplo, la aplicación de las recomendaciones de las GPC para una hipotética mujer de 79 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes tipo 2, osteoporosis, hipertensión y osteoartritis, implicaría la prescripción de al menos 12 medicamentos(21).

La polimedicación se define como el uso rutinario de múltiples medicamentos en un mismo individuo, siendo el punto de corte más comúnmente utilizado el de 5 o más medicamentos, incluyendo medicamentos de venta libre y medicamentos tradicionales y complementarios(22). La polimedicación representa un importante

y creciente desafío para la salud pública en múltiples países de todo el mundo, tanto por su prevalencia como por sus consecuencias negativas(23).

Existen situaciones donde la polimedicación es necesaria y beneficiosa, como por ejemplo la prevención secundaria en un paciente que ha sufrido un infarto de miocardio cuyo objetivo asistencial sea la mejora de la supervivencia. Este paciente requiere el uso de cuatro clases diferentes de medicamentos (un betabloqueante, una estatina, dos antiagregantes plaquetarios y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina). La polimedicación adecuada reconoce que los pacientes pueden beneficiarse de múltiples medicamentos si se consideran las condiciones clínicas, las comorbilidades, el perfil de alergias, las posibles interacciones farmacológicas o fármaco-enfermedad, y los medicamentos se seleccionan en base a la mejor evidencia disponible. Por el contrario, se denomina polimedicación inapropiada, cuando se prescribe uno o más medicamentos que no son necesarios(24). Entre los motivos que explican esta casuística se pueden encontrar los siguientes:

- a. No hay una indicación basada en la evidencia, la indicación ya no está presente o la dosis es innecesariamente alta.
- b. Uno o más medicamentos no logran los objetivos terapéuticos que se pretende lograr.
- c. Uno o la combinación de varios medicamentos causan problemas de seguridad, o pone al paciente en un alto riesgo de reacción adversa medicamentosa.
- d. El paciente no quiere o no puede tomar uno o más medicamentos según lo previsto.

La polimedicación se ha convertido en un problema de salud pública descrito en diferentes países de todo el mundo. Sin embargo, las diferencias en la estructura de las bases de datos y en la prestación farmacéutica, agravada por las diferentes definiciones operativas de polimedicación, dificulta la comparación entre países. Algunos estudios estiman la prevalencia de polimedicación entre el 44%-50% en personas mayores de 65 años(25,26). Sin embargo, se desconoce su verdadera magnitud.

Existen numerosos factores asociados a la polimedicación. Aquellos factores dependientes del paciente han sido los más estudiados. Algunos de los que más información se dispone son:

- **Envejecimiento y multimorbilidad.** Se ha observado que la proporción de personas polimedicadas incrementa entre las personas con mayor número de patologías y de mayor edad. Esta asociación es esperable debido a que la aplicación de múltiples GPC centradas en la patología conducen inevitablemente a una gran cantidad de medicamentos prescritos. Además, en los próximos años se espera que esta prevalencia aumente todavía más, debido al incremento de la proporción de población de mayor edad y a la multimorbilidad asociada al envejecimiento, entre otros (**figura 4a y 4b**).
- **Fragilidad**(27–30). Estudios han relacionado la fragilidad como un factor de riesgo para un aumento de la polimedicación. Sin embargo, existe un debate sobre la relación causal entre polimedicación y fragilidad, dado que la polimedicación también puede conducir a la fragilidad y tanto la polimedicación como la fragilidad pueden ser el resultado de la multimorbilidad.
- **Calidad de vida relacionada con la salud**(29). Distintos estudios encuentran que una mala percepción de salud, medida mediante el cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud SF-12, es un factor de riesgo independiente para la polimedicación excesiva entre la población anciana con multimorbilidad. Los pacientes polimedicados suelen padecer varias enfermedades, por lo que se espera que tengan una calidad de vida relacionada con la salud reducida debido a su pluripatología. Una vez más, la causalidad es difícil de determinar, ya que la polimedicación también podría conducir a una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud, por ejemplo, debido a los efectos adversos de los medicamentos.

Por otra parte, existen otros factores inherentes al propio sistema sanitario también asociados a la polimedicación como, por ejemplo, un registro de la historia farmacoterapéutica del paciente deficiente, haber tenido ingresos hospitalarios previos o ser atendido por diferentes prescriptores, entre otros(31,32).

Figura 4a. Proporción de personas según número de patologías y por grupo de edad.

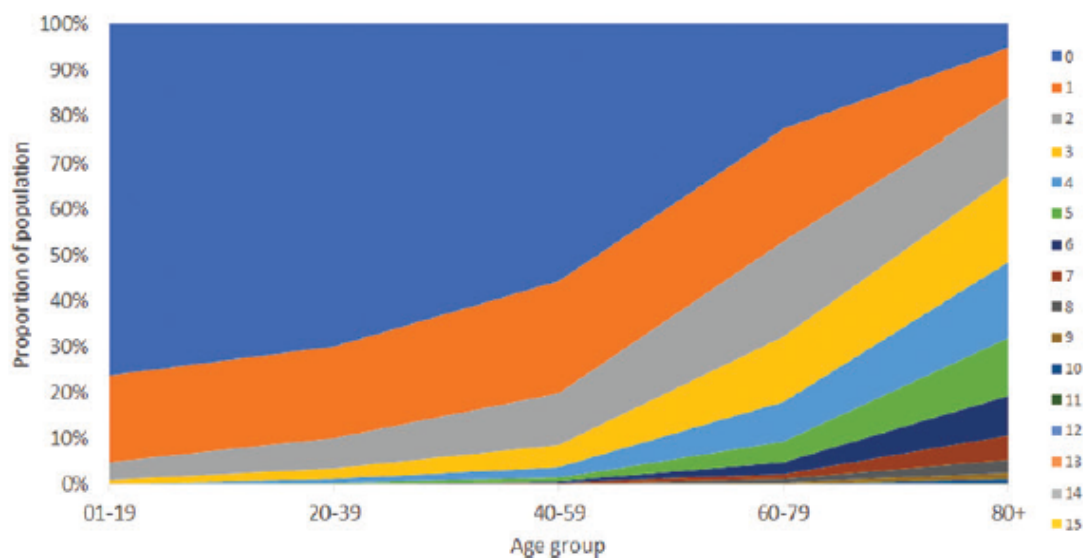
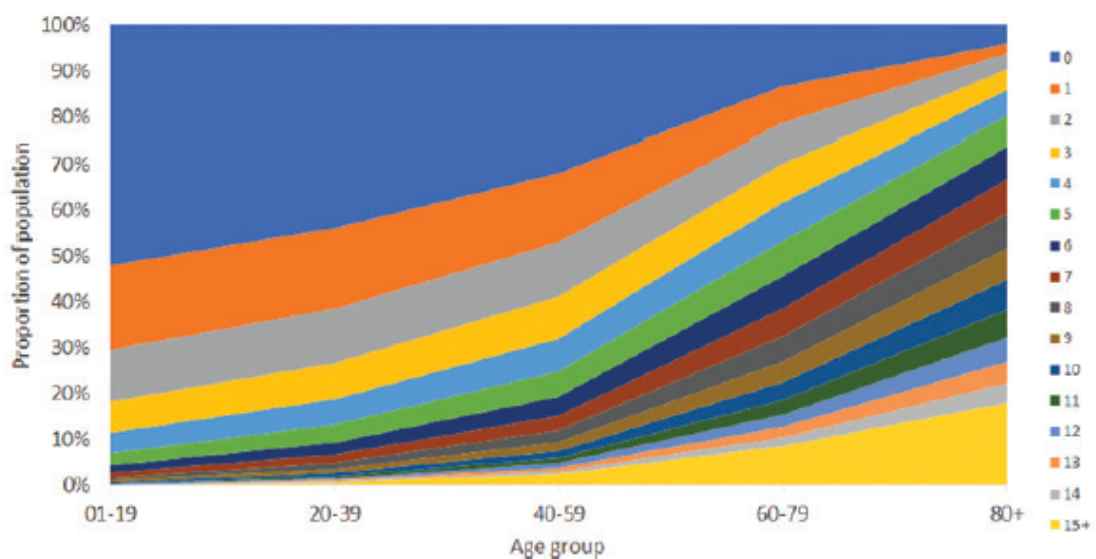


Figura 4b. Proporción de personas según número de medicamentos prescritos y por grupo de edad.



Fuente: Forslund T et al.(11).

El beneficio marginal de cada uno de los medicamentos cuando una persona toma múltiples medicamentos es probablemente inferior, sobre todo cuando estos medicamentos se utilizan con fines preventivos; es decir, con el objetivo de reducir la morbilidad futura o retrasar la mortalidad. En esta situación, es probable que se incremente el riesgo de problemas de seguridad asociados al uso de los

medicamentos(33). En general, existe una tendencia, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica, a sobreestimar los beneficios de los medicamentos y a minimizar los problemas de seguridad. Con frecuencia la mención a los problemas de seguridad de los medicamentos en las GPC se limita a enumerar unas pocas reacciones adversas bien conocidas de los medicamentos individuales.

Las personas mayores de 65 años son especialmente vulnerables a presentar Problemas Relacionados con la Medicación (PRM) asociados a la polimedicación. Esta mayor vulnerabilidad se debe a determinados cambios estructurales y funcionales que se producen en los órganos y que afectan a la farmacocinética esperada de los medicamentos. En este sentido, son especialmente relevantes los cambios asociados al envejecimiento que se producen a nivel de la función renal y hepática. A nivel renal se produce una disminución progresiva del filtrado glomerular, de la secreción tubular y de la función renal. A nivel hepático también disminuye la masa hepática y el flujo sanguíneo con lo que disminuye la capacidad de metabolización hepática de algunos medicamentos (**tabla 1**)(34). Estas alteraciones en la farmacocinética esperada de los medicamentos se ven acompañadas también de variaciones en el número y sensibilidad de los receptores que altera la farmacodinámica de los medicamentos. Todos estos aspectos provocan que, en este grupo de población, sea habitual necesitar dosis menores de los fármacos para conseguir efectos clínicos equivalentes a la población más joven o que sea necesario buscar fármacos alternativos que no estén contraindicados o cuya utilización sea más segura, en este grupo de población.

Un aspecto fundamental de la farmacoterapia en el paciente de edad avanzada consiste en no confundir un efecto adverso de un medicamento con una nueva patología o atribuirlo al propio proceso de envejecimiento y prescribir para ello un nuevo fármaco, lo que se denomina cascada terapéutica. Las consecuencias de una cascada de prescripción incluyen un uso innecesario de un nuevo fármaco, el riesgo de una polimedicación evitable, así como la aparición de un nuevo efecto adverso, además del coste derivado de la prescripción. En ocasiones, la prescripción de un nuevo fármaco para evitar la aparición de un efecto adverso se realiza de manera consciente o anticipada. En cualquier caso, el concepto de cascada terapéutica forma parte del concepto de polimedicación. Existe un mayor riesgo de que se produzca

una cascada terapéutica en pacientes ancianos, polimedicados, con enfermedades crónicas y entre aquellas personas que reciben medicamentos con un mayor riesgo de efectos adversos(35).

Tabla 1. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que pueden afectar a la farmacocinética de los medicamentos.

	Modificación	Consecuencia
Absorción	↓ Funcionalismo celular gastrointestinal ↓ Transporte activo = Difusión pasiva ↑ pH gástrico ↓ Velocidad vaciamiento gástrico ↓ Velocidad tránsito gastrointestinal ↓ Efecto primer paso hepático	↓ Absorción nutrientes ↓ Absorción calcio, hierro, tiramina, etc. = Absorción psicofármacos liposolubles ↑↓ Grado solubilidad e ionización. ↓ Degradación gástrica ciertos fármacos ↓ Velocidad absorción ↑ Biodisponibilidad fármacos
Metabolismo	↓ Capacidad metabólica ↓ Flujo plasmático hepático ↓ Masa hepática	↓ Metabolismo fármacos
Distribución	↓ Tamaño corporal, agua corporal y volumen plasmático ↑ Grasa corporal ↓ Albúmina plasmática ↑ Alfa-globulinas ↓ Flujo tisular	↓ Volumen distribución fármacos hidrosolubles ↑ Volumen distribución fármacos liposolubles ↑ Fracción libre fármacos ácidos ↓ Fracción libre fármacos básicos ↓ Efecto órganos que conservan flujo
Eliminación	↓ Masa renal ↓ Células parénquima renal ↓ Flujo plasmático renal ↓ Aclaramiento creatinina ↓ Secreción tubular	↓ Aclaramiento renal fármacos

Fuente: Adaptado de Álamo González et al.(34).

Entre las consecuencias más destacadas de la polimedicación en población de edad más avanzada se encuentran una disminución del estado de salud funcional y cognitivo, el incremento del riesgo de reacciones adversas, caídas y fracturas de cadera, ingresos hospitalarios y mortalidad (**tabla 2**)(25,36–38) Sin embargo, no todos los estudios han encontrado estas asociaciones(39).

La desprescripción de la medicación que ya no es necesaria, de acuerdo con la evidencia científica o la situación clínica del paciente, es una posible estrategia para reducir la polimedicación, optimizar el impacto de los medicamentos y prevenir o resolver PRM, entre otros. La desprescripción se define como la retirada planificada y estandarizada de la medicación y debe llevarse a cabo en el contexto de la revisión

de la medicación. A pesar de que la desprescripción puede aplicarse a cualquier paciente, independientemente del número de fármacos que tenga prescritos, cobra especial interés en el paciente anciano y polimedicado.

Tabla 2. Consecuencias de la polimedicación.

Clínicas	Mayor riesgo de reacciones adversas y cascada terapéutica
	Mayor riesgo de interacciones farmacológicas y de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados
	Mayor riesgo de errores de medicación
	Menor adherencia al tratamiento
	Mayor riesgo de delirium, malnutrición, caídas e ingresos hospitalarios
	Mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, toxicidad por quimioterapia y deterioro físico y funcional en pacientes mayores oncológicos
	Disminución del estado de salud funcional y cognitivo
	Aumento del riesgo de mortalidad
Económicas	Aumento en el consumo de recursos sanitarios
	Mayor gasto económico del paciente
Éticas	Pérdida de confianza en la asistencia sanitaria
	Ausencia de beneficio de determinados tratamientos
	Pérdida de autonomía del paciente

Fuente: Adaptado de Rodríguez López A et al.(40).

Existen algunos estudios que ya han demostrado la efectividad de la desprescripción mediante el desarrollo de ensayos clínicos complejos. En el estudio MULTIPAP, llevado a cabo en el ámbito de atención primaria y sobre población con multimorbilidad y polimedicación, se observó que una intervención formativa a través de la historia clínica mejoraba la adecuación de la medicación(41).

La desprescripción adquiere especial importancia en el manejo de la osteoporosis, debido a los problemas de seguridad graves asociados al uso a largo plazo de los medicamentos utilizados en su manejo, y al sobretratamiento y limitada eficacia de estos medicamentos en población de bajo riesgo de fractura(42). Existen diferentes herramientas que intentan predecir el riesgo de fractura y se han utilizado como indicador de la necesidad de tratamiento. Entre las variables que incluyen estas herramientas, algunas de ellas se han asociado un mayor riesgo de fractura, independientemente de otros criterios diagnósticos, entre ellas el haber presentado una fractura osteoporótica previa. En esta línea, un estudio realizado sobre base de datos poblacional que tenía por objetivo caracterizar a los pacientes con alto riesgo inminente de fractura y estimar su riesgo de fractura a 1 y 2 años en cuatro cohortes de pacientes, destaca que al final del primer y segundo año, los pacientes que se fracturan durante el tratamiento y aquellos con fractura osteoporótica incidente son particularmente propensos a sufrir más fracturas osteoporóticas importantes, tanto entre las personas que reciben tratamiento como en aquellas que no(43).

1.3. LA SEGURIDAD EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS

Terminología

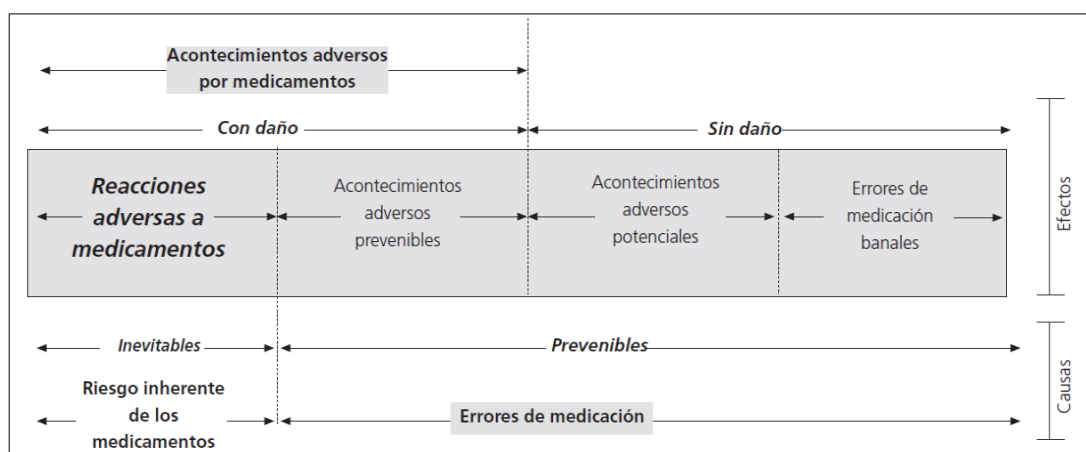
Existe una gran variedad en la terminología y definiciones utilizadas para referirse a los problemas de seguridad relacionados con el uso de medicamentos. La introducción de nuevos términos y definiciones es favorecida por el creciente número de artículos publicados que tratan sobre la seguridad del paciente y donde los autores crean nuevas definiciones con el objetivo de aclarar determinados conceptos que pueden resultar ambiguos, como por ejemplo “evento” o incluso se ven obligados a crear nuevos términos/definiciones que se ajustan mejor a su objeto de investigación.

Algunos de los términos más utilizados para referirse a los problemas de seguridad relacionados con el uso de medicamentos son: “*adverse drug reactions*” (reacción adversa a medicamentos), “*drug-related problems*” (problemas relacionados con los medicamentos), “*medication errors*” (errores de medicación), “*adverse drug*

events” (eventos adversos a medicamentos), **“adverse effects”** (efectos adversos), **“potential adverse drug event”** (eventos adversos a medicamentos potencial) y **“adverse event”** (evento adverso).

Aunque diferentes autores e instituciones han hecho esfuerzos para intentar estandarizar esta terminología proponiendo varias definiciones y relaciones entre estos términos, ninguna de ellas ha sido normalizada, ni adoptada internacionalmente. Un ejemplo de intentar estandarizar esta terminología fue el realizado en 2003 a nivel nacional por Otero López et al., donde además de establecer una taxonomía para clasificar los errores de medicación, también se propone una terminología y relación entre los diferentes incidentes de medicación(44) (**figura 5**). En este artículo definen los **incidentes por medicamentos** como aquel *“término que engloba todos los accidentes, problemas o sucesos, inesperados o no deseados, que se producen por error o no, durante los procesos de utilización de los medicamentos y que pueden o no causar daños al paciente”* y los **acontecimientos adversos por medicamentos** como *“cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento”* pudiendo estos ser prevenibles (errores de medicación) o no prevenibles (reacciones adversas a medicamentos). También define a los **acontecimientos adversos potenciales** como aquellos *“errores de medicación graves que podrían haber causado un daño, pero que no lo llegan a causar, bien por suerte o bien porque son interceptados antes de que lleguen al paciente”*

Figura 5. Relación entre diferentes incidentes relacionados con la medicación.



Fuente: Otero Lopez, MJ et al.(44).

Entre 2005 y 2009 autores como Aronson and Ferner publicaron una serie de artículos con el objetivo de proponer nuevas definiciones y clasificaciones para los **eventos adversos, reacciones (o efectos) adversas** y los **errores de medicación**(45).

En 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su Clasificación internacional para la seguridad del paciente (*International Classification for Patient Safety*)(46). Esta iniciativa fue un primer paso para estandarizar y clasificar los problemas de seguridad relacionados con la asistencia sanitaria a nivel internacional, entre los que se incluye los problemas de seguridad relacionados con los medicamentos. Sin embargo, esta clasificación tampoco ha sido finalmente adoptada por las diferentes instituciones y autores.

A nivel normativo, el real decreto de 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano define **reacción adversa** como “*cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento*” y **error de medicación** como aquel “*fallo no intencionado en el proceso de prescripción, dispensación o administración de un medicamento bajo el control del profesional sanitario o del ciudadano que consume el medicamento. Los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente se consideran reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo terapéutico por omisión de un tratamiento.*”(47).

Existen diferentes revisiones publicadas que ponen de manifiesto esta gran heterogeneidad en la terminología y las diferentes interpretaciones o significados de los problemas de seguridad de los medicamentos y donde se identifican inconsistencias entre los diferentes significados(48). Una de las últimas publicadas es la realizada por Antonio Pintor-Mármol et al en 2012, donde realizan una revisión exhaustiva de la literatura científica para identificar los términos y definiciones utilizados en la seguridad del paciente relacionada con la medicación(49). En este artículo se identifican hasta 60 términos diferentes utilizados en la seguridad del paciente relacionados con la medicación con 189 definiciones diferentes y, en concreto, encuentran 12 definiciones diferentes para los **problemas relacionados con los medicamentos** referidos al proceso de uso del medicamento y/o resultado clínico del mismo (**tabla 3**).

Tabla 3. Definiciones de los PRM.

01	An undesirable patient experience that involves drug therapy and that actually or potentially interferes with a desired patient outcome
02	Health problems that are considered as negative clinical outcomes, resulting from pharmacotherapy, that for different reasons, either do not achieve therapeutic objectives, or produce undesirable effects
03	An event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.
04	An event or circumstance involving drug treatment that actually or potentially interferes with the patient experiencing an optimum outcome of medical care.
05	Circumstance of drug therapy that may interfere with a desired therapeutic objective.
06	A health problem related to pharmacotherapy, which interferes or could interfere with the expected health outcomes of the patient.
07	Being potentially harmful to the patient or as possibly preventing the patient from achieving the full therapeutic effect of the drug used.
08	Situations in which in the process of use of medicines cause or may cause the appearance of a negative outcome associated with medication.
09	Any undesirable sign or symptomatology actually or potentially experienced by patients that is related to drug therapy.
10	Drug therapy failures that, produced by diverse causes, lead to not achieving therapeutic goals or produce non-desirable effects.
11	Health problem linked to the drug treatment that interfered or was capable of interfering with the health results expected for the patient.
12	A circumstance related to a patient/customer's use of a drug that actually or potentially prevents the patient from gaining the intended benefit of the drug.

Fuente: Adaptado de Antonio Pintor-Mármol et al.(49).

El término de **problemas relacionados con los medicamentos** ha estado muy ligado a las actividades de atención farmacéutica. En 1990 Strand et al publican el primer artículo en el que se trata conceptualmente este término. El término PRM en inglés se encuentra publicado como: “drug-related problem”, “drug therapy problems”, “medicine-related problems” o “medication-related problems”(50). Esta variabilidad en las denominaciones probablemente explica también la ausencia de un Medical Subject Heading (MeSH) en Medline que identifique a este concepto.

En relación con este trabajo de investigación se ha adoptado la definición de PRM establecida en el Tercer Consenso de Granada publicado en 2007 donde se define los PRM como “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM)”, siendo un RNM un “resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos”. Según esta definición los PRM son elementos de proceso, es decir, lo que acontece antes del resultado (causa).

Prevalencia y factores de riesgo

Diferentes estudios muestran una elevada incidencia de los PRM, sobre todo entre la población mayor de 65 años. Sin embargo, la falta de una terminología y definición estandarizada o la diferente metodología utilizada en los estudios que miden la frecuencia de PRM (características de los pacientes incluidos, ámbito de estudio, tipos de PRM y medicamentos analizados, metodología utilizada para identificar los PRM...) son factores que dificultan, tanto el conocimiento de la magnitud real de los PRM, como la comparación entre los diferentes estudios y países.

Muchos de los estudios que tienen por objetivo analizar la prevalencia de ocurrencia de los PRM se han desarrollado en el ámbito de la atención hospitalaria, a pesar de que es en el ámbito de la atención primaria donde se produce el mayor número de prescripciones. Esto es debido a la dificultad inherente que existe en atención primaria para la identificación y cuantificación de los PRM. En este ámbito, son los propios pacientes los que obtienen y se administran la medicación y los que contactan de forma intermitente con los médicos.

Entre los estudios realizados en atención primaria, destaca una revisión sistemática recientemente publicada que incluye estudios que analizan los PRM ocurridos en pacientes visitados en este ámbito asistencial(51). En esta revisión encuentran una incidencia de PRM de 8,54% a 99,16% con una mediana de 70,04 y un número medio de PRM por paciente de entre 0,58 y 7,2, con una mediana de 3,4. Estos resultados son similares a los encontrados en otra revisión de 13 estudios que incluyen un total de 8.935 pacientes donde analizan la frecuencia de PRM en personas ancianas y donde observan un número medio de PRM por persona de 4,16 (rango 1,37-10)(52).

Debido a que los PRM son un problema importante y muchos de ellos son prevenibles, es especialmente importante poder identificar aquellos factores de riesgo específicos que facilitan la aparición de estos. Existen diferentes factores de riesgo asociados con la aparición de PRM. En estudios realizados con metodología cuantitativa, el sexo femenino, la polimedicación, la presencia de 4 o más patologías, el deterioro cognitivo, el deterioro de la función renal, la administración de fármacos de estrecho rango terapéutico o de eliminación renal, la edad mayor de 65 años y el uso de anticoagulantes orales y diuréticos, fueron identificados como factores de riesgo relevantes para PRM(53,54). Estas publicaciones se basan principalmente en datos retrospectivos y, a menudo, se centran en puntos específicos de todo el proceso de atención de un paciente. Pocos estudios utilizan un enfoque cualitativo mediante entrevistas a pacientes y proveedores de atención médica. Los factores de riesgo informados en estudios con diseño cualitativo difieren de los encontrados en los estudios cuantitativos. Howard et al realizaron entrevistas cualitativas con pacientes, médicos de familia y farmacéuticos comunitarios, y concluyeron que los problemas de comunicación y las lagunas de conocimiento en múltiples etapas de la cadena terapéutica son factores de riesgo importantes para los ingresos prevenibles relacionados con la medicación(55). En otro estudio con un tercer enfoque donde se combina la metodología cualitativa y cuantitativa en la identificación de factores de riesgo para PRM encuentran 27 factores de riesgo (10 factores "importantes" y 17 "bastante importantes")(56). Los factores de riesgo importantes que se encuentran son:

- Factores relacionados con el tratamiento:
 - Polimedicación
 - Fármacos de estrecho margen terapéutico o de alto riesgo.
 - Antiepilépticos
 - Anticoagulantes
 - Combinación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticoagulante
 - Insulina
- Factores relacionados con el paciente:
 - Demencia

- Pluripatología
- Mala adherencia
- Factores relacionados con el sistema:
 - Falta de información

En general, la probabilidad que un paciente presente un PRM aumenta a medida que aumenta el número de factores de riesgo (**tabla 4**) y la literatura nos indica que no todos estos factores tienen la misma relevancia.

Tabla 4. Factores de riesgo más frecuentemente relacionados en la aparición de PRM.

RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO	RELACIONADOS CON EL PACIENTE	RELACIONADOS CON EL SISTEMA
Polimedicación	Pluripatología	Múltiples prescriptores
Fármacos diana	Mala adherencia	Error de prescripción
Cambios recientes de tratamiento	Edad avanzada	Ausencia de seguimiento
Gastos de medicamentos	Alta reciente	Problemas de comunicación
Automedicación	Insuficiencia renal o hepática	Falta de información
	Alteración visual	
	Falta de habilidades en el manejo del medicamento	

Nota: en negrita aquellos factores considerados importantes según panel de expertos.

Fuente: Adaptado de Amado Guirado E et al.(57).

Clasificación

Existen una gran variedad de sistemas de clasificación de los PRM, pero ninguno de estos sistemas ha sido universalmente aceptado. JWF van Mil et al. identifican hasta 14 clasificaciones con diferentes enfoques, sin embargo, pocas de estas clasificaciones se encuentran validadas, o han sido testada su utilidad y validez interna (**tabla 5**)(58). Las carencias de cualquiera de estos sistemas de clasificación han provocado que investigadores modifiquen o adapten estas clasificaciones según sus necesidades, e incrementen la variabilidad en la definición de PRM y sus causas. La aplicación de diferentes sistemas de clasificación da lugar a diferencias en las

frecuencias de PRM o a que un mismo PRM sea clasificado de diferentes formas en diferentes sistemas(59).

Tabla 5. Sistemas de clasificación de los PRM.

	Principales categorías	Clasificación jerárquica	Clasificación de causas	Validación publicada	Clasificación de la intervención	Usada en estudios publicados
ABC	3	No	I	No	No	No
ASHP	13	No	I	No	No	Si
Cipolle et al	7	No	No	No	Si	Si
Consenso Granada	6	No	I	No	No	Si
Hanlon	10	No	I	No	No	Si
Hepler/Strand	8	No	No	No	No	Si
Krska et al	13	No	No	No	I	Si
Mackie	13	No	No	No	No	Si
NCC-MERP	14	No	I	No	Si	Si
PAS	5	Si	Si	Si	Si	No
PCNE	6	Si	Si	Si	Si	Si
PI-Doc	6	Si	I	No	Si	Si
SHB-SEP	10	Si	Si	No	Si	No
Westerlund	13	No	I	Si	Si	Si

ASHP: American Society of Health-System Pharmacists; I: causa integrada en la descripción del problema; NCC MERP: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention; PAS: Problems, Assessment and Solutions; PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe; PI-Doc: Problem-Intervention Documentation; SH-SEP: Health Base Foundation Subjective Evaluation Plan

Fuente: Adaptado de J W Foppe van Mil et al.(58).

En España, el grupo de trabajo Ruiz-Jarabo 2000 elaboró su propia clasificación de los errores de medicación adaptando la establecida por el *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP), con el fin de disponer en nuestro país de una clasificación estructurada que pudiera ser utilizada para estandarizar la detección, análisis y registro de los errores, y que permitiera comparar o compartir la información procedente de distintos ámbitos y centros. En esta clasificación definen diferentes tipos de errores relacionados con una prescripción inadecuada:

- Medicamento no indicado/apropiado para el diagnóstico.
- Alergia previa o efecto adverso similar.

- Medicamento inapropiado para el paciente por edad, situación clínica, etc.
- Medicamento contraindicado.
- Interacción medicamento-medicamento.
- Interacción medicamento-alimento.
- Duplicidad terapéutica.
- Medicamento innecesario.

El consenso de Granada, en su última actualización establece 14 categorías de PRM, entre ellos algunos comunes a la clasificación de Ruiz-Jarabo como contraindicación, duplicidad o interacciones.

De todos los PRM, en este trabajo de tesis doctoral se ha priorizado aquellos problemas de seguridad relacionados con la prescripción inadecuada de medicamentos que son explotables e identificables combinando diferentes criterios registrados en la historia clínica y los módulos de prescripción electrónica. Se ha dado prioridad a aquellos PRM que pueden tener implicación sobre la salud del paciente y aquellos con mayor calidad de registro en la historia clínica. Así, se estudian las duplicidades terapéuticas, las interacciones farmacológicas, los medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) en paciente anciano y los medicamentos contraindicados en pacientes con función renal alterada o enfermedad hepática. A continuación, desarrollamos cada uno de ellos.

1.3.1. DUPLICIDADES TERAPÉUTICAS

Las duplicidades terapéuticas se definen como aquellas prescripciones concomitantes y no beneficiosas de dos o más medicamentos con la misma actividad farmacológica. En consecuencia, todos los medicamentos constituyen una duplicidad consigo mismo, con otro medicamento del mismo grupo terapéutico o bien con especialidades farmacéuticas donde se encuentren en combinación a dosis fijas con otros fármacos.

Aunque la mayor parte de las duplicidades suponen un potencial riesgo para el paciente, existen circunstancias donde esta duplicidad puede estar justificada. De esta manera, se ha de excluir del concepto de duplicidad terapéutica aquella

combinación intencionada de medicamentos con la misma actividad farmacológica que se efectúa con el objetivo de:

- Ajustar la dosis; por ejemplo, el uso concomitante de enalapril 5 mg y enalapril 10 mg.
- Obtener un efecto sinérgico; por ejemplo, la combinación de dos broncodilatadores agonistas beta 2 (uno de corta duración y otro de larga duración) en paciente con EPOC o asma o la combinación de dos opioides fuertes (opioide de base y opioide de acción rápida) en paciente con dolor irruptivo.

Hasta el momento no se han identificado en la literatura listas exhaustivas de duplicidades terapéuticas. Las duplicidades terapéuticas son uno de los ítems incluidos en los criterios explícitos de MPI en el paciente anciano (véase la sección 1.3.3). Sin embargo, no se tratan de listados exhaustivos donde se detalle las combinaciones de medicamentos considerados duplicidades. La falta de un listado estandarizado de duplicidades junto con la diferente metodología utilizada, el tipo de medicamentos incluidos (uso sistémico, medicamentos de venta libre...) o el ámbito de actuación hace que exista una enorme variabilidad en la prevalencia de duplicidades terapéuticas observada en los diferentes estudios.

En un estudio retrospectivo realizado sobre una base de datos poblacional de Irlanda que tenía como objetivo estimar la prevalencia de MPI en pacientes ancianos (≥ 70 años), entre otros, observan una prevalencia de duplicidades del 4,78%, siendo esta prevalencia mayor en mujeres. En este estudio, los grupos terapéuticos que con mayor frecuencia se asociaron a una duplicidad fueron: AINE, opioides y antidepresivos(60).

Esta prevalencia observada por Cahir et al es inferior a la encontrada en otros estudios realizados en territorios más próximos al nuestro. La prevalencia de duplicidades observadas en un estudio descriptivo transversal realizado en un centro de salud de Asturias sobre la población anciana (> 64 años) y polimedicada (≥ 10 medicamentos) es de 25,2%, Sin embargo, los fármacos más frecuentemente implicados en estas duplicidades fueron similares: benzodiacepinas, analgésicos de primer escalón y opioides(61).

La existencia de duplicidades supone para el paciente un incremento del riesgo de efectos adversos, toxicidad e interacciones farmacológicas asociados al uso de medicamentos, con potenciales consecuencias sobre la morbilidad y/o mortalidad del paciente.

Entre las estrategias descritas en la literatura que tienen por objetivo prevenir y minimizar el riesgo de duplicidades destacan(62):

- Prescripción por principio activo.
- Ordenación por defecto de los medicamentos por código ATC dentro del plan terapéutico.
- Revisar el plan de medicación antes de prescribir un nuevo fármaco y preguntarle al paciente si toma medicación no incluida en el mismo.
- Incorporar a la historia clínica electrónica sistema de alertas para aquellas duplicidades clínicamente relevantes.

1.3.2. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La prescripción de varios medicamentos a un mismo paciente incrementa el riesgo de aparición de efectos adversos debidos a interacciones farmacológicas. Este aspecto cobra especial relevancia entre los pacientes frágiles o con multimorbilidad, ya que en estos pacientes la polimedicación es la norma, más que la excepción.

Una interacción farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o por la acción de otro. Estas interacciones, en ocasiones, son intencionadas, cuando se busca un efecto sinérgico o potenciar el efecto terapéutico o para minimizar efectos adversos, por ejemplo, la asociación de ritonavir y otro antirretroviral. Sin embargo, la mayoría de las interacciones no son intencionadas y pueden poner en peligro la vida del paciente, por fracaso terapéutico o por toxicidad.

Variables como la edad, el sexo, aspectos morfométricos o fisiopatológicos de las personas o los polimorfismos genéticos pueden influir en la aparición de interacciones y en sus consecuencias.

Las interacciones farmacológicas se pueden clasificar en interacciones farmacodinámicas e interacciones farmacocinéticas(63):

- **Interacciones farmacodinámicas:** son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa. Este tipo de interacciones son relativamente previsibles, ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos.
- **Interacciones farmacocinéticas:** son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo de otro en el organismo. Incluye alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción. De todas las interacciones farmacocinéticas, aquellas debidas a la alteración del metabolismo enzimático son las de mayor interés. El CYP3A4 es una isoenzima implicada en el metabolismo de un gran número de fármacos que puede ser inhibida o inducida y, en consecuencia, alterar los niveles plasmáticos de sus sustratos produciendo toxicidad o pérdida de efectividad.

A pesar de que las interacciones farmacológicas son muy prevalentes, no todas ellas tienen la misma relevancia clínica. Existen diversas fuentes de información que permiten analizar de una manera ágil la existencia de interacciones farmacológicas. Estas fuentes suelen contener un pequeño resumen de la interacción, la evidencia clínica de la interacción, su mecanismo probable, importancia clínica y recomendaciones sobre su manejo. En la **tabla 6** se muestran algunos ejemplos de fuentes de información sobre interacciones farmacológicas generales y la clasificación que realizan de cada interacción.

Existen algunas características intrínsecas del fármaco que se han relacionado con un aumento del riesgo de presentar una interacción farmacológica clínicamente relevante, entre estas características destacan(63):

- Medicamentos de estrecho margen terapéutico.
- Inhibidores/inductores potentes del CYP P-450.
- Fármacos metabolizados por una ruta metabólica única.
- Medicamentos con efecto primer paso elevado.
- Dependiente de transportadores.

- Competición por receptor.
- Reacciones adversas dosis dependiente.

Tabla 6. Base de datos sobre interacciones farmacológicas generales.

	País	Clasificación
Thésaurus des interactions médicamenteuses	Francia	Contraindicación
		Asociación desaconsejada
		Precauciones de uso
		A tener en cuenta
Lexicomp Drug Interactions	EEUU	X: evitar combinación
		D: Considerar modificación de la terapia
		C: Monitorizar terapia
		B: no requiere acción
BNF	Reino Unido	Se identifica con un símbolo (•) aquellas interacciones potencialmente graves
Stockley	Reino Unido	Grave
		Moderada
		Monitorizar
		No interacción
Medinteract	España	Grave
		Moderado
		Leve
Drug Interaction Checker de Medscape	EEUU	Grave
		Monitorización estrecha
		Menor

Fuente: Elaboración propia.

Algunos de los medicamentos que se han asociado con un mayor riesgo de presentar una interacción farmacológica son: anticoagulantes orales, diuréticos, AINE o IBP(64).

Las interacciones farmacológicas pueden ser causa de iatrogenia en los pacientes o determinar el éxito o el fracaso de un tratamiento farmacológico, especialmente en aquellos pacientes polimedicados y con multimorbilidad. Sin embargo, también presentan la particularidad de ser prevenibles y de fácil manejo, en la mayor parte de las ocasiones, debido a su conocimiento previo.

Las estrategias de prevención y minimización del riesgo de interacciones pueden incluir lo siguiente(63):

- Contraindicar, evitar el uso concomitante o suspender temporalmente uno de los medicamentos que interactúan.
- Modificar la posología de uno de los fármacos.
- Escalonar la administración del fármaco y administrarlo en un momento diferente al del fármaco concomitante.
- Implementar estrategias de monitorización específicas, por ejemplo, a través de parámetros analíticos.
- Intercambiar alguno de los medicamentos que interactúan con un medicamento que no se espera que interactúe.

1.3.3. MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS EN PACIENTE ANCIANO

Se considera que un medicamento es potencialmente inapropiado cuando el riesgo de provocar efectos adversos es superior al beneficio clínico esperado de su utilización, especialmente cuando hay evidencia de la existencia de alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. La prescripción de MPI constituye uno de los principales factores de riesgo de efectos adversos medicamentosos en las personas mayores.

HERRAMIENTAS

Existen diferentes herramientas de ayuda en la detección de MPI en pacientes ancianos. A continuación, se listan algunas de las más conocidas en nuestro medio.

Métodos implícitos

Los métodos implícitos se basan en el juicio clínico, evaluando cada medicamento considerando las características del paciente y la indicación de la prescripción. Resultan fiables, aunque laboriosos, y sus resultados dependen en gran medida del profesional que los aplica.

Algunos ejemplos de métodos implícitos son:

- MAI (Medication Appropriateness Index)(65). Desarrollado en 1992, evalúa la adecuación de la medicación de acuerdo con factores como: indicación, evidencia de la eficacia, y existencia o ausencia de contraindicaciones de importancia, costes, dosis incorrecta y duración del tratamiento. Consta de 10 elementos o ítems, cada uno de los cuales tiene una puntuación de 1 a 3, según la adecuación terapéutica. A cada ítem se le atribuye una puntuación según su importancia, siendo los de indicación y efectividad los de mayor peso. La suma genera una puntuación entre 0-18 puntos, de modo que, a mayor puntuación, menor adecuación terapéutica.
- ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders)(66). Elaborado en EE.UU. en 2001, está organizado por situaciones clínicas y consta de 217 indicadores de calidad, basados en la mejor evidencia científica, destinados a pacientes geriátricos vulnerables. Muchos de los indicadores utilizados se refieren a medidas asistenciales y de cuidado de pacientes con enfermedades crónicas, siendo minoría los indicadores de seguridad y sólo el 29% los referidos a aspectos farmacológicos.

Métodos explícitos

Los métodos explícitos utilizan criterios previamente definidos basados en la evidencia o en consenso de expertos para definir MPI. Son más fáciles de utilizar y reproducibles, pero requieren de actualizaciones periódicas.

Algunos ejemplos de métodos explícitos son:

- Criterios STOPP/START(67). Los criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescription)/START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) se desarrollaron originariamente en Irlanda y la primera versión fue publicada en 2008. Detectan tanto prescripciones inapropiadas (criterios STOPP) según la evidencia científica como la necesidad de un medicamento que no está prescrito (criterios START) y que sería adecuado para una situación clínica. Los diferentes criterios están ordenados por sistemas fisiológicos e incluye interacciones farmacológicas, fármacos inapropiados según problema de salud, duplicidades terapéuticas o medicamentos que incrementan el riesgo de deterioro cognitivo o de caídas en ancianos. Cada criterio especifica el contexto en el que el fármaco se considera inapropiado.

Estos criterios son los más difundidos en nuestro medio y a nivel europeo.

- Criterios STOPP-Fail(68). Lista de 27 criterios desarrollados inicialmente en Irlanda y publicados en 2017 a partir de un consenso de expertos. Tienen por objetivo ayudar a identificar MPI en pacientes ancianos con fragilidad avanzada con una esperanza de vida limitada definida de la siguiente manera:
 - Patología irreversible en etapa final de la vida.
 - Mal pronóstico de supervivencia a un año.
 - Grave deterioro funcional y/o cognitivo.
 - La prioridad del tratamiento es el control de los síntomas, más que la prevención de la progresión de la enfermedad.
- Criterios Beers(69). Criterios publicados por primera vez en 1991 y adoptados en 2011 por la *American Geriatric Society*. Constan de una lista de fármacos que se deberían de evitar en paciente anciano en la mayoría de las ocasiones o en situaciones específicas, como en ciertas patologías. Además, incluyen interacciones farmacológicas de riesgo en paciente anciano, fármacos inapropiados según función renal y fármacos con propiedades anticolinérgicas. Para cada criterio se indica el potencial riesgo, el nivel de evidencia y el grado de recomendación según la evidencia. La última actualización corresponde al 2019. Son unos de los criterios más utilizados a nivel internacional.

- Lista PRISCUS(70). Lista de 83 MPI en paciente anciano agrupados en 18 subgrupos terapéuticos. Fueron elaborado en Alemania y publicados en 2010. La lista se creó con el objetivo de tener una lista adaptada a los fármacos disponibles en este país y adaptado al perfil de prescripción de este. A diferencia de otros listados, ofrece posibles alternativas terapéuticas y aspectos para tener en cuenta en caso de que sea necesario prescribirlos.
- French Consensus Panel List(71). Lista elaborada en Francia y compuesta por 36 MPI en paciente anciano. Para cada MPI indica el riesgo y una posible alternativa terapéutica.

Entre los grupos terapéuticos que clásicamente han formado parte de estas listas explícitas de MPI en paciente anciano se encuentran:

- Medicamentos con actividad y carga anticolinérgica.
- Medicamentos que incrementan el riesgo de caída.
- Medicamentos que incrementan el intervalo QT.
- Uso de antiulcerosos en pacientes sin criterios de gastroprotección.

A continuación, se profundizará en cada una de estas cuatro agrupaciones de MPI.

MEDICAMENTOS CON ACTIVIDAD Y CARGA ANTICOLINÉRGICA

Los medicamentos con efecto anticolinérgico son fármacos ampliamente utilizados, especialmente en población anciana. Sin embargo, es precisamente este subgrupo de población el que mayor susceptibilidad ha mostrado a los efectos adversos asociados a estos fármacos. En Cataluña se estima que más de 250.000 pacientes con edad superior a los 75 años toman como mínimo un medicamento con actividad anticolinérgica(35).

El uso de estos fármacos se ha asociado a efectos adversos a nivel periférico y central. Entre los efectos adversos periféricos destacan sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, náuseas, retención urinaria, alteración de la sudoración o taquicardia. Sin embargo, son los efectos adversos que se presentan a nivel del sistema nervioso central los que más preocupan en personas mayores, entre ellos alucinaciones, desorientación, confusión, deterioro cognitivo o demencia. La

aparición de efectos adversos centrales se ha asociado a un mayor riesgo de sufrir caídas y fracturas.

Recientemente se ha publicado un nuevo estudio donde se analiza la asociación del uso de fármacos con efecto anticolinérgico y la aparición de efectos adversos centrales, en concreto demencia(72). El estudio incluye 14.453 casos y 86.403 controles a los que se les había prescrito como mínimo un fármaco con actividad anticolinérgica. En este estudio se observa que aquellos pacientes con una carga anticolinérgica elevada presentaban un riesgo más elevado de demencia (HR 1,11 [IC 95% 1,08-1,14]). Esta asociación fue mayor en el caso de los antidepresivos, los antiparkinsonianos y los anticolinérgicos urinarios.

La carga anticolinérgica se define como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos. A la hora de valorar la carga anticolinérgica de cada medicamento se ha de tener en cuenta tanto la potencia anticolinérgica de cada medicamento como la dosis usada(35). Se han desarrollado diferentes escalas con el objetivo de cuantificar la carga anticolinérgica asociada a cada medicamento. Sin embargo, la concordancia de estas escalas es moderada-baja. Una de las escalas más utilizadas en nuestro medio es la revisión sistemática de Durán et al(73). Se trata de una revisión sistemática en la que se proporciona una lista de medicamentos con potencia anticolinérgica baja y alta.

En relación con la carga anticolinérgica se ha de tener en cuenta varios aspectos:

- Variabilidad interindividual. El efecto anticolinérgico de los fármacos individuales varía mucho entre pacientes individuales.
- Efecto acumulativo. No todos los medicamentos con propiedades anticolinérgicas pueden poner individualmente a los pacientes en riesgo de sufrir efectos adversos graves; sin embargo, cuando se usan en combinación, los efectos pueden acumularse.
- Fuente de información. El grado comparativo de los fármacos anticolinérgicos se basa en parte en la evidencia clínica y en parte en la teoría farmacológica.

La reducción de la carga anticolinérgica puede resultar en mejoras en la memoria a corto plazo, confusión, comportamiento y delirio. Por este motivo se recomienda:

- Limitar la prescripción de estos medicamentos (especialmente los de alta potencia).
- Valorar el uso de medidas no farmacológicas u otras alternativas terapéuticas.
- Tener especial precaución en pacientes de edad avanzada.

MEDICAMENTOS Y RIESGO DE CAÍDAS EN PACIENTE ANCIANO

Las caídas son sucesos involuntarios que hacen perder el equilibrio y dar con el cuerpo en el suelo o en otra superficie firme que lo detenga(74). Las caídas son muy frecuentes entre el paciente anciano y, por tanto, su prevención se ha convertido en un objetivo clínico importante. En personas mayores las caídas pueden dar lugar a una morbilidad significativa, una disminución del estado funcional, una mayor probabilidad de ingreso en una residencia geriátrica o centro sociosanitario, una mayor utilización de servicios sanitarios y a una mayor mortalidad(24,75). La importancia de prevenir las caídas se enfatiza en un estudio australiano que encontró que el 80% de las mujeres mayores de 75 años preferían la muerte a una fractura de cadera “grave” que resultaría en el ingreso en una residencia geriátrica o centro sociosanitario(76).

Las caídas son la principal causa de lesiones, tanto mortales como no mortales, entre los pacientes ancianos. En Estados Unidos uno de cada tres adultos mayores de 65 años se cae cada año y casi 9.000 de estas personas mueren por complicaciones relacionadas con las caídas(77). Aproximadamente la mitad de estas personas que sufren una caída tendrán otra nueva caída en el siguiente año(78,79). En el entorno del paciente institucionalizado la frecuencia de caída aumenta hasta el 50% anual(80,81). Las caídas a menudo resultan en una lesión, generalmente menor como hematomas. Diferentes estudios encuentran que el 5-10% de las caídas que ocurren entre los pacientes ancianos que viven en la comunidad resultan en lesiones importantes: fractura, traumatismo craneoencefálico o laceraciones importantes(82,83). Las tasas de lesiones graves relacionadas con caídas para los pacientes institucionalizados son más altas (10-30%)(84,85)

A pesar de su elevada prevalencia, existen diferentes variables que condicionan que, en ocasiones, el riesgo de caídas no sea valorado: el paciente no menciona el evento, no hay lesión en el momento de la caída, no se le pregunta al paciente sobre su historial de caídas o la creencia de que las caídas son una parte inevitable del proceso de envejecimiento.

El principal factor de riesgo de caída es haber sufrido una caída previa. Sin embargo, la causa de una caída suele ser multifactorial e intervienen diferentes factores como:

- Factores intrínsecos, por ejemplo, cambios relacionados con la edad (disminución de la agudeza visual, problemas de oído y visión, cambios en la agilidad motora...) o efectos adversos medicamentosos. De hecho, los trastornos crónicos y los efectos adversos de los medicamentos son los factores de riesgo que con mayor frecuencia están involucrados en una caída.
- Factores extrínsecos, por ejemplo, barreras arquitectónicas.
- Factores situacionales relacionados con la actividad física que hace la persona.

Varias condiciones físicas y situaciones ambientales que predisponen a las caídas son modificables. Y por tanto deberían de ser abordados. El consumo de medicamentos es uno de los factores de riesgo más modificables de caídas y lesiones relacionadas con caídas, sin embargo, existe una falta de concienciación entre los profesionales sanitarios, cuidadores o pacientes, que no reconocen la caída como un efecto adverso medicamentoso(86,87).

Se han publicado diferentes listas de medicamentos que, con mayor frecuencia, están implicados en caídas. Sin embargo, ninguna de ellas es exhaustiva. Entre los grupos terapéuticos que con mayor frecuencia se han asociado a un mayor riesgo de caídas se encuentran: medicamentos que actúan a nivel del sistema nervioso central como por ejemplo fármacos psicótrópos, antidepresivos o benzodiacepinas, o fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (**tabla 7**).

La revisión de la medicación forma parte de la intervención multifactorial recomendada para las personas mayores que sufren caídas, además del ejercicio físico y la intervención sobre los riesgos del hogar. También hay evidencia que la

retirada de estos medicamentos puede reducir la incidencia de caídas en personas mayores(88).

Tabla 7. Resultados de estudios que analizan la asociación entre el uso de medicamentos y riesgo de caída.

	Leipzig et al OR (IC 95%)	Woolcott et al OR (IC 95%)	Woolcott et al OR (IC95%)	Bloch et al OR (IC 95%)
Antihipertensivos	ND	1,26 (1,01-1,50)	1,24 (1,01-1,50)	-
Diuréticos	1,08 (1,02-1,16)	1,03 (0,84-1,26)	1,07 (1,01-1,14)	-
Betabloqueantes	0,93 (0,77-1,11)	1,14 (0,97-1,33)	1,01 (0,86-1,17)	-
Otros antipsicóticos	1,73 (1,52-1,97)	-	-	1,78 (1,57-2,01)
Antidepresivos	1,66 (1,41-1,95)	1,72 (1,40-2,11)	1,68 (1,47-1,91)	1,59 (1,46-1,73)
Benzodiazepinas	1,48 (1,23-1,77)	1,60 (1,46-1,75)	1,57 (1,43-1,72)	1,39 (1,24-1,54)
Antipsicóticos	1,50 (1,25-1,79)	1,71 (1,44-2,04)	1,59 (1,37-1,83)	1,50 (1,32-1,71)
Hipnóticos/ sedantes	1,54 (1,40-1,70)	1,31 (1,14-1,50)	1,47 (1,35-1,62)	1,54 (1,40-1,69)
Ansiolíticos	-	-	-	1,34 (1,07-1,67)
Opioides	0,97 (0,78-1,20)	0,89 (0,50-1,58)	0,96 (0,78-1,18)	1,38 (1,23-1,56)
AINE	1,16 (0,97-1,38)	1,65 (0,98-1,58)	1,21 (1,01-1,44)	-

Nota: En negrita aquellos grupos terapéuticos que han demostrado diferencias estadísticamente significativas.

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos; IC: Intervalo de Confianza; ND: No disponible; OR: Odds ratio

Fuente: Adaptado de Huang AR et al.(89).

MEDICAMENTOS QUE INCREMENTAN EL INTERVALO QT

Muchos medicamentos pueden prolongar el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Este efecto es importante ya que se asocia con una taquicardia ventricular polimórfica grave, denominada *torsade de pointes* (TdP), que, aunque es poco frecuente, puede provocar una posible muerte cardíaca súbita. Los prescriptores deben ser conscientes de los fármacos implicados, especialmente si el paciente ya está tomando un fármaco que prolonga el intervalo QT o tiene una afección asociada con la prolongación del intervalo QT(90).

En los últimos años agencias reguladoras han publicado notas informativas de seguridad sobre la asociación de este efecto con determinados fármacos como:

quinolonas, citalopram, domperidona, escitalopram, hidroxizina, ondansetrón y desloratadina.

El intervalo QT es el tiempo que transcurre entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T en el ECG. Representa la duración entre el inicio de la despolarización y la finalización de la repolarización del miocardio. Comúnmente hay una variación en el intervalo QT medido en las distintas derivaciones del ECG. Cuando se utilizan múltiples derivaciones, se considera que el intervalo QT más largo es el verdadero intervalo QT(90).

El intervalo QT depende de la frecuencia cardíaca, la edad y el sexo. También se ha descrito una variación diurna del intervalo QT asociada a las variaciones del tono simpático. Aunque la medición del intervalo QT no determina con exactitud el riesgo arritmogénico de los fármacos, existe una relación cualitativa entre la prolongación del intervalo QT y el riesgo de TdP. Se han desarrollado diferentes calculadoras para estimar este intervalo corregido (QTc), parámetro utilizado como valor diagnóstico. Se considera un intervalo QTc prolongado un valor superior a 450 ms en hombres y de 470 ms en mujeres.

La prolongación del intervalo QTc puede ser adquirida o congénita. Los medicamentos son la causa más común de un intervalo QTc prolongado de origen adquirido. Las mujeres son más susceptibles que los hombres a la prolongación del intervalo QTc inducida por fármacos. La edad avanzada, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia hepática también son factores de riesgo(91).

La prolongación del intervalo QT puede ser el origen de TdP que se manifiesta como síncope, mareos o palpitaciones; y, aunque suele resolverse espontáneamente, también podría ser el desencadenante de una fibrilación ventricular y muerte súbita.

Se cree que el mecanismo de prolongación del intervalo QTc inducido por fármacos se debe, generalmente, al bloqueo de los canales de potasio cardiacos. Un intervalo QT prolongado se observa con mayor frecuencia con fármacos antiarrítmicos de clase I y clase III. Otras clases de medicamentos que causan la prolongación del intervalo QTc incluyen antihistamínicos, antidepresivos, antibióticos, medicamentos antimicóticos y antipsicóticos. La prolongación del intervalo QTc por

estos medicamentos generalmente se observa varios días después de iniciar el tratamiento. El *Center for Education and Research on Therapeutics* (AZCERT) de la Universidad de Arizona de EE.UU. dispone de la web CRE-DIBLEMEDS® donde se dispone de listados exhaustivos de medicamentos que incrementan el intervalo QT con tres niveles de evidencia: riesgo definido, riesgo posible y riesgo condicional(92).

La administración combinada de determinados fármacos puede aumentar el riesgo de desarrollar arritmias cardíacas asociadas al síndrome de QTc largo. Cualquier sustancia que inhiba el metabolismo o la eliminación de un fármaco implicado puede potenciar su efecto sobre la prolongación del intervalo QTc.

La prolongación del intervalo QTc inducida por fármacos no es un fenómeno universal. Todavía no está claro por qué algunas personas son susceptibles a esta condición y otras no(90).

USO DE ANTIULCEROSOS EN PACIENTES SIN CRITERIOS DE GASTROPROTECCIÓN

El consumo global de antiulcerosos se ha incrementado de manera significativa en los últimos años (126,50 DHD en el año 2011 a 132,65 DHD en el año 2021) en nuestro país, debido al incremento en el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), representando el consumo de estos últimos el 94% de todos los antiulcerosos consumidos(93). De esta manera, España se convierte en el segundo país de la OCDE con mayor consumo de antiulcerosos, muy por encima de la media europea.

Los IBP actúan inhibiendo la bomba de protones en la célula parietal, de esta manera reducen la secreción de ácido gástrico. Existen diferentes posibles motivos que podrían justificar este incremento de consumo, entre ellos, la falsa creencia de que son inocuos, la automedicación, el elevado consumo de AINE o el sobretratamiento empírico de afecciones gástricas menores. En esta situación es relevante conocer el porcentaje de pacientes cuya prescripción se ajusta a una prescripción basada en la evidencia y que proporción de pacientes con prescripción de IBP tendrían criterios para desprescribir el fármaco. En un estudio observacional realizado sobre población española general observan un porcentaje de inadecuación del 62%(94).

Diferentes estudios han demostrado la eficacia de IBP en las siguientes indicaciones:

- Tratamiento y prevención de úlceras gástricas o duodenales.
- Erradicación de *Helicobacter pylori* (H. Pylori).
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo.
- Control a largo plazo y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.
- Prevención y tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas al uso de AINE o ácido acetilsalicílico (solo en pacientes que presentan otros factores de riesgo). La necesidad de gastroprotección con el uso concomitante de otros fármacos gastrolesivos dispone de menor evidencia(95).

En general, los IBP son fármacos bien tolerados y el perfil de efectos adversos a corto plazo suelen ser leves. Los más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea(96). Sin embargo, numerosos estudios publicados muestran que la utilización excesiva de estos fármacos durante largos períodos propicia la aparición de efectos adversos graves, aunque menos frecuentes que los anteriormente mencionados. Estos efectos adversos son: fractura de cadera, muñeca y columna por fragilidad, déficits de nutrientes como vitamina B₁₂ o magnesio, infecciones entéricas, neumonía, nefritis intersticial aguda, insuficiencia renal, deterioro cognitivo y demencia o incremento de la mortalidad. Esto motiva que su uso crónico se restrinja a pacientes y situaciones concretas, sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes ancianos consume estos medicamentos de manera crónica.

Cuando un fármaco está indicado, los beneficios superan los riesgos, pero en las situaciones donde no existe una indicación, un fármaco deja de presentar beneficios para aportar solo problemas de seguridad y, por tanto, en estas situaciones es razonable considerar la desprescripción del fármaco. Aunque la evidencia sobre las estrategias óptimas de desprescripción es limitada, la reducción gradual de la dosis probablemente sea más efectiva que la interrupción abrupta, dado el riesgo de hiperacidemia de rebote con esta última.

1.3.4. MEDICAMENTOS CONTRAINDICADOS POR FUNCIÓN RENAL

Los pacientes con enfermedad renal suelen presentar un amplio abanico de presentaciones clínicas diferentes (hematuria macroscópica, edema, hipertensión...). Sin embargo, muchos pacientes se encuentran asintomáticos y es en una analítica de rutina donde se observa alguna alteración en alguno de los parámetros analíticos utilizados para medir la función renal. Aunque la anamnesis y el examen físico pueden ser útiles para evaluar la presencia o el grado de deterioro de la función renal, la información más útil se obtiene inicialmente a partir de la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), la evaluación de la albuminuria (o proteinuria) y el examen del sedimento urinario(97).

La TFG se considera el mejor índice de medida de la capacidad del riñón para llevar a cabo sus funciones y, por tanto, la estimación de la TFG se usa clínicamente para evaluar el grado de insuficiencia renal y monitorizar la evolución de la enfermedad. Aunque existen diferentes métodos para su estimación, las guías recomiendan el cálculo mediante el uso de ecuaciones que consideran la concentración de creatinina sérica, edad, sexo y etnia. Las fórmulas predictivas más ampliamente utilizadas son la MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) y la CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*)(98). Se ha de tener en cuenta que, debido a la disminución de la masa muscular que ocurre en el paciente anciano, es posible que los niveles de creatinina sérica no reflejen adecuadamente la función renal; y muchos pacientes mayores con una creatinina normal, tienen una función renal moderadamente alterada. En un estudio realizado en Francia que incluía población comunitaria mayor de 65 años encontraron una prevalencia de insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) fue del 13,7% con la ecuación MDRD y del 36,9% con la fórmula de Cockcroft-Gault(99).

Los riñones son órganos esenciales y entre sus funciones destaca la de actuar como filtro eliminando productos metabólicos derivados de la transformación de los alimentos, los medicamentos o toxinas. De esta manera, una proporción importante de medicamentos se eliminan en mayor o menor medida por vía renal.

Uno de los cambios fisiológicos más importantes asociados al envejecimiento es la disminución de la función renal, consecuencia de la reducción tanto del flujo

sanguíneo renal, como de la función glomerular y tubular. Se estima que el filtrado glomerular disminuye de manera fisiológica 0,8 ml/min/1,73 m²/año a partir de los 30 años hasta los 70 años y 1,05 ml/min/1,73 m²/año a partir de los 70 años(100). Durante el envejecimiento la función renal puede llegar a disminuir hasta un 30-40%, con una evidente variabilidad interindividual. La enfermedad renal crónica es altamente prevalente entre la población anciana. En un estudio realizado en 13 países europeos se observa una gran variabilidad en la prevalencia de enfermedad renal crónica, oscilando esta prevalencia en el subgrupo de pacientes de 65-74 años del 41,3% (IC95% 37,5-45,2) en Alemania hasta 14,3% (IC95% 13,6-15,0) en Noruega(101).

En esta situación, es habitual que, en el paciente anciano, la concentración plasmática de los fármacos se vea incrementada, debido al aumento de la semivida de eliminación de los mismos, siendo preciso el ajuste de la dosis o incluso buscar otra alternativa terapéutica. La lista de medicamentos que requieren ajuste de dosis en pacientes con filtrado glomerular alterado es larga. Normalmente el ajuste de la dosis es necesario o las contraindicaciones aparecen cuando el filtrado glomerular está por debajo de 60 ml/min/1,73 m².

La falta de ajuste de dosis o la utilización de fármacos contraindicados en pacientes con función renal alterada es una causa común de PRM en personas mayores. En una población de la comunidad, el 52% de las personas mayores de 65 años con insuficiencia renal leve tomaban medicamentos que requerían un ajuste de dosis; siendo los antihipertensivos, los fibratos, los sedantes/hipnóticos y los ansiolíticos los fármacos más prevalentes(99). En un estudio transversal realizado en Escocia que incluye 28.489 pacientes encuentran una prevalencia de fármacos contraindicados en pacientes con función renal crónica de 3,6% (IC95% 1,4-5,8) entre los pacientes de 65-74 años, de 4,4% (2,5-6,3) entre los pacientes de 75-84 años y de 6,4% (4,1-8,7) entre los pacientes con 85 años o más(102).

En general, la dosis inicial de los medicamentos cuando son utilizados en pacientes ancianos debe reducirse significativamente y aumentarse según la tolerancia mediante el control de los efectos secundarios o los niveles del fármaco. Por otra parte, existe evidencia que indica que las ayudas a la prescripción para la toma de

decisiones han sido moderadamente eficaces para disminuir el porcentaje de prescripciones hospitalarias incorrectamente dosificadas según función renal (46% a 33%)(103).

1.3.5. MEDICAMENTOS CONTRAINDICADOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado es responsable del metabolismo y la excreción de la mayoría de los fármacos. En el envejecimiento se produce una disminución progresiva y variable en la capacidad de metabolización hepática debido a una disminución de la masa hepática, a una disminución de su flujo sanguíneo y a la disminución de la actividad enzimática microsomal. Los cambios relativos a la edad observados en los niveles de algunas isoenzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP450) no son uniformes. En general, los procesos metabólicos de fase I que implican reacciones de oxidación y reducción, fundamentalmente, pueden estar reducidos hasta en el 50%, mientras que otros procesos metabólicos de fase II, como la conjugación, apenas se modifican. Por este motivo, los efectos consecuentes a los cambios metabólicos variarán en función de las vías metabólicas de cada fármaco(34).

Al contrario que ocurre con la función renal, donde está bien establecido la disminución de su función relacionada con la edad, el efecto de la edad sobre el metabolismo hepático de medicamentos es menos conocida. Las pruebas bioquímicas y de función hepáticas alteradas se detectan con frecuencia en pacientes asintomáticos. Aunque el término "pruebas de función hepática" se usa comúnmente, es impreciso y potencialmente engañoso ya que muchas de las pruebas que reflejan la salud del hígado no son medidas directas de su función. Además, las pruebas bioquímicas hepáticas comúnmente utilizadas pueden estar alteradas incluso en pacientes con un hígado sano.

Debido a que el hígado realiza múltiples funciones, ninguna prueba de laboratorio o batería de pruebas es suficiente para proporcionar una estimación completa de la función del hígado en cada situación clínica(104). La alanina aminotransferasa (ALT), el aspartato aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina y la bilirrubina son

los marcadores bioquímicos más utilizados para evaluar el daño hepático y la albúmina, la bilirrubina y el tiempo de protrombina son marcadores de la función hepatocelular. Las elevaciones de las enzimas hepáticas a menudo reflejan daño hepático u obstrucción biliar, mientras que se puede observar una albúmina sérica o un tiempo de protrombina alterados en el contexto de una función sintética hepática alterada. La bilirrubina sérica mide en parte la capacidad del hígado para desintoxicar metabolitos y transportar aniones orgánicos a la bilis.

Varios aspectos dificultan el manejo de los fármacos en pacientes con función hepática alterada. A pesar de la existencia de marcadores de daño hepático, tampoco está bien definido la relación entre el grado de alteración de la función hepática con el ajuste de dosis o la necesidad de contraindicación de los medicamentos. Por otra parte, la evidencia disponible sobre el manejo de los medicamentos en este subgrupo de población es más limitada ya que los pacientes con alteración hepática habitualmente son excluidos de los ensayos clínicos. En general, en pacientes con enfermedad hepática avanzada, se recomienda prescribir con precaución aquellos medicamentos metabolizados y excretados hepáticamente, especialmente aquellos que presentan un estrecho margen terapéutico, utilizando una dosis más baja que la recomendada para la población general, o ampliando el intervalo de dosificación(105).

Por otra parte, los medicamentos también pueden ser los causantes de daño hepático agudo o crónico, dependiendo de su modo de acción. La lesión hepática inducida por fármacos es un problema bien conocido. La probabilidad de que un medicamento cause daño hepático oscila entre 1 en 10.000 y 100.000, para algunos fármacos, como isoniazida o clorpromazina, esta incidencia es de 100 en 100.000(106). Además, es una causa frecuente de retirada de medicamentos del mercado. Es posible que la hepatotoxicidad inducida por fármacos no se detecte antes de la comercialización del medicamento, debido a que los ensayos clínicos pivotaes suelen incluir un número reducido de pacientes.

Los medicamentos hepatotóxicos pueden clasificarse de diferentes maneras(106,107). Según su mecanismo de hepatotoxicidad los medicamentos se clasifican en:

- Previsible (p. ej. paracetamol o metotrexato): con efectos adversos dependientes de la dosis y predecibles. Estos medicamentos pueden causar daño hepático en casi todos los individuos expuestos si se excede la dosis umbral o la duración.
- Idiosincrático (p. ej. estatinas, amoxicilina o azatioprina): con toxicidad hepática no predecible y no dependiente de la dosis.

La prescripción de medicamentos hepatotóxicos en pacientes con enfermedad hepática debe evitarse o hacerse con precaución, en caso de que sea imprescindible su utilización(105).

1.4. IMPACTO PARA EL SISTEMA SANITARIO

La prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas es esencial para mejorar los resultados en salud de la población. Esto supone un coste para el SNS, que en España ha ido en aumento en los últimos años debido a la mayor utilización y al incremento de los precios de los medicamentos. De hecho, el precio medio de los medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS en España y dispensables en oficina de farmacia se ha incrementado paulativamente en los últimos 10 años representando este incremento un 31% respecto el 2012(108). Este incremento es mucho más marcado entre los medicamentos de uso o dispensación hospitalaria (113%). Sin embargo, el coste real del uso de medicamentos va más allá del propio coste asociado a la compra del medicamento, abarcando también los costes médicos adicionales asociados a la morbilidad y mortalidad resultantes del uso de este.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto la elevada prevalencia de los PRM, afectando a un número importante de pacientes, con un incremento destacado en los últimos años(109). Cabe destacar que gran parte de los acontecimientos adversos a medicamentos, así como las visitas a urgencias e ingresos que provocan, son de carácter prevenible, lo que remarca la necesidad de implementar medidas para evitarlas. Según la población de estudio y la metodología utilizada en el estudio, la prevalencia y la prevención de las hospitalizaciones o las visitas a servicios de urgencias relacionadas con los medicamentos se han informado de diversas

formas(110–112). En un estudio realizado recientemente sobre población anciana observaron que el 14,3 % de las visitas a un servicio de urgencias eran motivados por PRM, de las cuales la gran mayoría, el 76%, eran prevenibles(109). En este estudio la tasa de ingresos relacionados con los medicamentos fue del 15,4%, de los cuales el 44%-86% fueron potencialmente prevenibles. Entre los motivos de estas visitas a urgencias o ingresos hospitalarios destacan fracturas, caídas, sangrado o hipoglucemia. En esta misma línea, en un estudio observacional multicéntrico con seguimiento prospectivo, el 5,6% de 12.793 ingresos no planificados estaban relacionados con la medicación y de estos, el 46,5% eran potencialmente prevenibles(56).

El manejo de estos PRM genera un elevado consumo de recursos para el SNS. En 1990 Johnson JA et al estimaron que el sistema se gastaba anualmente una media de 76,6 mil millones de dólares en el ámbito ambulatorio en EEUU para resolver los PRM, siendo los ingresos hospitalarios el componente que supone un mayor coste(113). Estos costes sanitarios secundarios al manejo de los PRM se han ido incrementando con los años. En otro estudio realizado en EEUU diez años más tarde estiman un coste anual asociada a la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el uso de medicamentos superior a los 177 mil millones de dólares(114), en este estudio los ingresos hospitalarios representaron casi el 70% del coste total, seguido de los ingresos en centros sociosanitarios, que representaron el 18%. Estudios realizados más recientemente, estiman un coste anual de la morbilidad y la mortalidad relacionada con los medicamentos cuando son utilizados de una manera no optimizada de 528,4 mil millones de dólares, lo que representa actualmente el 16% del gasto total en atención sanitaria de EE.UU.(115).

1.5. REAL WORLD DATA EN LA MEJORA DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La *International Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* (ISPOR) ha definido el concepto de Real World Data (RWD) como aquellos datos usados para tomar decisiones sobre medicamentos o prácticas médicas que no

proviene de ensayos clínicos aleatorizados, sino de la práctica clínica habitual(116).

Aunque los ensayos clínicos se consideran el *gold standard* para demostrar la eficacia y seguridad de los medicamentos, son necesarios otros diseños para demostrar la efectividad y seguridad de los medicamentos en la práctica real. Los ensayos clínicos suelen caracterizarse por presentar las siguientes limitaciones (**tabla 8**):

- La duración del ensayo clínico, en muchas ocasiones, es corta para medir eficacia o seguridad a largo plazo.
- La población a la que va destinada el fármaco no está representada de manera adecuada, debido a los múltiples criterios de inclusión y exclusión establecidos en el ensayo clínico.
- No se monitorizan todas las variables que influyen en los resultados.
- La monitorización de los pacientes suele ser estrecha.
- La realización de un ensayo clínico supone un impacto económico muy relevante.

Tabla 8. Resumen de las principales diferencias entre ensayos clínicos aleatorizados y estudios basados en *Real World Data*.

	Ensayos clínicos aleatorizados	<i>Real World Data</i>
Tipo de estudio	Experimental/intervencionista	Observacional/no intervencionista
Resultados	Eficacia, seguridad y calidad	Efectividad y seguridad en práctica real
Población	Restringida	Amplia y sin restricciones
Monitorización	Intensa	No es necesaria
Aleatorización y ciego	Si	No
Costes	Altos	Más baratos

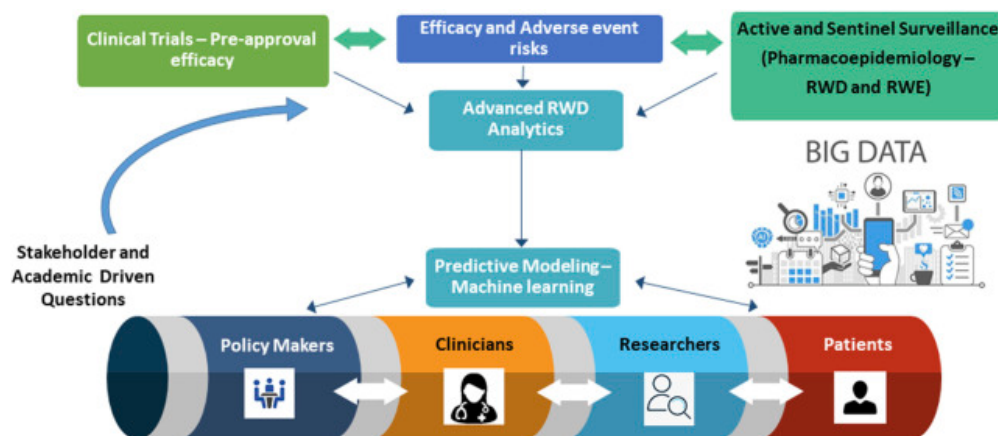
Fuente: Adaptado de García López J et al.(117).

En la esfera de la seguridad de los medicamentos, todo esto puede limitar la información que este tipo de estudios proporcionan, no llegando a identificar reacciones adversas que ocurren con una frecuencia baja y que pudieran ser muy

graves, aquellas que ocurren con el uso continuado de los mismos o en subgrupos de población no representados en los ensayos clínicos.

El RWD está desempeñando un papel cada vez mayor, ya que complementa los datos de seguridad y eficacia generados por los ensayos clínicos, permite obtener información de cómo se está utilizando una intervención o medicamento en la práctica real o el consumo de recursos sanitarios. Esto ha provocado que sea una herramienta fundamental tanto en el ámbito de la investigación clínica, en el de la asistencia médica, en la planificación sanitaria o en la regulación de medicamentos. De esta forma, cada vez es más frecuente que, por ejemplo, las agencias reguladoras de medicamentos utilicen esta fuente de información para monitorizar el perfil de efectividad y seguridad de los medicamentos una vez comercializados o tomar decisiones regulatorias asociadas a la utilización de estos (**figura 6**). En esta línea, existen experiencias de utilización de RWD para respaldar la aprobación de medicamentos, principalmente en el entorno de la oncología y las enfermedades raras, áreas en las que los ensayos clínicos, en ocasiones, son difíciles de realizar(118,119).

Figura 6. Papel del *Real World Data* y el *Real World Evidence* en el ámbito de la farmacoepidemiología.

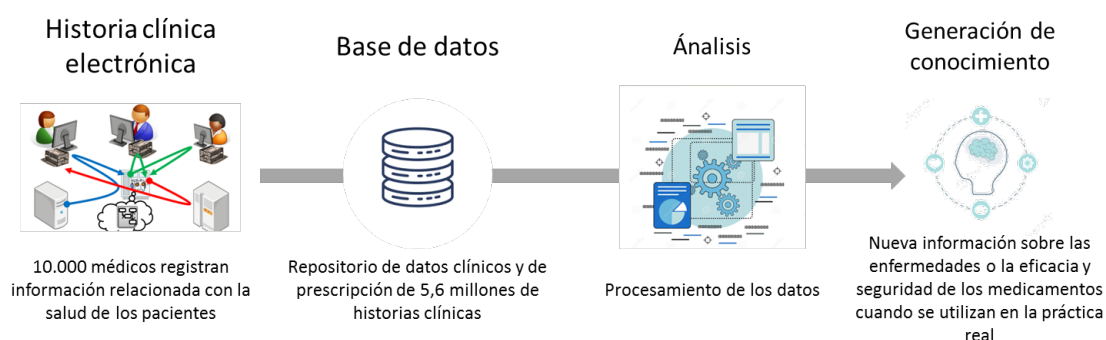


Fuente: Anick Bérard(118).

Sin embargo, es esencial distinguir entre las fuentes de RWD y la evidencia derivada de esos datos (*Real World Evidence* [RWE]). Es necesario evaluar la calidad de los datos y cómo se recopilan, así como la validez de la metodología. La historia clínica

electrónica o la receta electrónica son algunas de las fuentes de información más importantes que nutren el RWD, al recoger información sobre el paciente, sus enfermedades y tratamientos y ofrece ventajas como fuente complementaria de evidencia para abordar más directamente las preguntas relevantes para las necesidades de la práctica diaria (**figura 7**). Sin embargo, estas fuentes de información se generan para fines distintos a la investigación y, por tanto, existe variabilidad en el registro de la información en la historia clínica electrónica y en la calidad de la misma(120). También es habitual que la información sobre el empeoramiento de una enfermedad, los síntomas de una enfermedad o cambios en la gravedad de una enfermedad se registren en la historia de una manera no estructurada, o que el registro no sea fiable y consistente(121).

Figura 7. Representación gráfica sobre la generación de conocimiento a partir de la historia clínica electrónica.



Fuente: Elaboración propia.

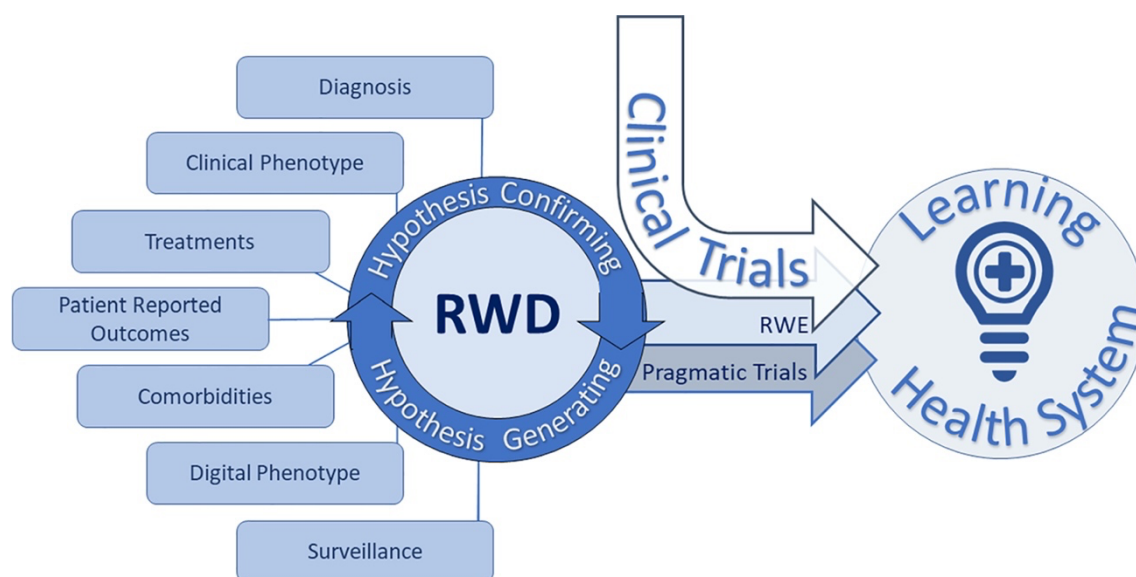
Generar evidencia de alta calidad cuando se analizan datos no recopilados con fines de investigación requiere de la toma de decisiones sobre muchos parámetros analíticos y de diseño complejos para manejar la temporalidad, la medición, la confusión y otras posibles fuentes de sesgo. Los estudios de RWD tienen una mayor variabilidad en el diseño y las opciones de análisis. A pesar de las recomendaciones del *Committee of Medical Journal Editors* de que las secciones del “Material y métodos” de los artículos de investigación deben proporcionar suficientes detalles para que otras personas con acceso a los datos puedan reproducir los resultados, los intentos de replicar los resultados de los estudios de bases de datos se han visto obstaculizados por una falta de claridad al informar sobre los detalles críticos del

estudio(122). La robustez y transparencia del análisis permiten una mayor comprensión y aceptación de los resultados del estudio(123).

Cada vez existe más necesidad de desarrollar una metodología de ensayo híbrida que combine las mejores partes de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados tradicionales y los diseños de estudios observacionales para producir RWE que proporcione evidencia científica adecuada para la toma de decisiones regulatorias. Los diseños de estudios híbridos que incluyen características de ECA y estudios de RWD pueden combinar las ventajas de ambos para generar RWE adecuada para la toma de decisiones. Algunos diseños híbridos incluyen aleatorización y utilizan resultados pragmáticos; otros diseños utilizan datos de prueba de un solo brazo complementados con comparadores externos derivados de RWD o aprovechan enfoques novedosos de recopilación de datos para capturar resultados a largo plazo en un entorno del mundo real. Algunos de estos enfoques ya se han utilizado con éxito en decisiones regulatorias, lo que plantea la posibilidad de que los estudios que utilizan RWD puedan usarse cada vez más para aumentar o reemplazar los ECA tradicionales para la demostración de la eficacia de los medicamentos en ciertos contextos. Estos cambios se producen en un contexto de larga dependencia de los ECA para la toma de decisiones regulatorias, que requieren mucha mano de obra, son costosos y producen datos que pueden tener una aplicabilidad limitada en la práctica clínica real(124).

En la actualidad, los estudios de RWD han abierto camino para ser utilizados de manera efectiva y mejorar la toma de decisiones clínicas (**figura 8**). La transformación de RWD en una RWE significativa sólo puede lograrse cuando el investigador formula la pregunta clínica correcta, selecciona la fuente correcta de RWD para las variables de interés, utiliza el diseño de estudio adecuado y aplica el análisis estadístico correcto. Los estudios que generan RWE deben tener validez interna y externa para ser procesables. Los diseños de estudios observacionales adecuados para este propósito incluyen: el descriptivo, el de casos y controles, el transversal y el de cohortes. Para seleccionar el diseño del estudio se debe tener en cuenta tanto las ventajas como las desventajas inherentes a cada diseño del estudio, incluidos los potenciales sesgos(125).

Figura 8. Fuentes de datos para los estudios de *Real World Data* y generación de *Real World Evidence*.



Fuente: Snyder JM et al.(126).

De esta manera, los estudios de RWD abren una nueva puerta de investigación en el área de la farmacoepidemiología y demuestran su utilidad en el análisis del efecto de los medicamentos respecto a ciertos resultados. En el campo de la osteoporosis, los estudios de RWD han permitido establecer una relación causal entre el uso de bifosfonatos y la aparición de fractura atípica u osteonecrosis del maxilar; problemas de seguridad graves, poco frecuentes y que ocurren con el uso a largo plazo de estos fármacos. Estos hallazgos motivaron a las agencias de medicamentos la emisión de recomendaciones relacionadas con el uso de estos fármacos(127,128). También son numerosos los estudios realizados con RWD en la evaluación de la efectividad de este grupo de fármacos y en los que se acaba cuestionando el balance beneficio/riesgo de estos fármacos en subgrupos concretos de pacientes. De ahí el interés, especialmente, en este grupo de fármacos, de analizar el riesgo de fracturas en función de la exposición al medicamento y las características individuales de cada persona. Esto convierte a los bifosfonatos en un grupo de fármacos con especial interés.

1.6. APLICACIÓN DEL *REAL WORLD DATA* EN EL ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE LOS BIFOSFONATOS EN PREVENCIÓN DE FRACTURAS

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura del tejido óseo, lo que resulta en un aumento de la fragilidad ósea y un mayor riesgo de fractura, siendo las fracturas de cadera las que conllevan una mayor morbilidad y mortalidad(129). La mayoría de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tienen pérdida ósea relacionada con la deficiencia de estrógenos y/o la edad.

Los bifosfonatos, entre otros, son un grupo de medicamentos indicados en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica que actúan inhibiendo la resorción ósea, principalmente mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos(130). Se adhieren a la hidroxiapatita de la superficie de los huesos de las áreas más sometidas a resorción activa y su efecto puede perdurar años después de haberse suspendido(131).

A pesar de haber demostrado eficacia en la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis, existe mucha controversia sobre el subgrupo de población que podría obtener un mayor beneficio. En esta línea, diversas revisiones sistemáticas que valoran la eficacia de alendronato, risedronato y etidronato no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la reducción de fracturas entre las mujeres posmenopáusicas sin fractura previa(132–134). En la actualidad, estos hallazgos han motivado que diferentes instituciones y sociedades científicas tanto nacionales como internacionales no recomienden el tratamiento generalizado con bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con bajo riesgo de fracturas(95,135,136).

Por otra parte, existen pocos datos disponibles donde se evalúe la eficacia del uso de bifosfonatos a largo plazo en términos de reducción del riesgo de fracturas. Los datos de eficacia a largo plazo más relevantes derivan de las fases de extensión de los ECA pivotaes de alendronato y risedronato donde se evaluó la eficacia de estos dos principios activos a los 10 y 6 años, respectivamente, en comparación con placebo(137,138). Aunque las variables de eficacia que medían las fracturas fueron

variables secundarias, y, por tanto, exploratorias, en ninguno de los dos ensayos se encontraron diferencias en las fracturas de cadera, ni en las fracturas no vertebrales. Respecto a los resultados en las fracturas clínicas vertebrales hubo discrepancias en los hallazgos de estos dos ensayos.

En cuanto a su seguridad, aunque a corto plazo presentan un buen perfil de seguridad y, en general, son bien tolerados, a largo plazo se identificaron reacciones adversas graves y potencialmente incapacitantes, que pueden afectar de forma muy relevante a la calidad de vida de los pacientes, como son las fracturas atípicas de fémur o la osteonecrosis del maxilar. Estas reacciones adversas graves motivaron la publicación de dos notas informativas por parte de las agencias reguladoras del medicamento donde se recomienda a los profesionales sanitarios realizar una re-evaluación periódica de la necesidad del tratamiento con bifosfonatos, particularmente después de 5 años de tratamiento(127,128).

Actualmente, la evidencia del efecto acumulativo en el tejido óseo, junto con la eficacia controvertida en determinados subgrupos de población y la preocupación por los efectos adversos graves asociados a su uso a largo plazo, hace que en determinadas mujeres posmenopáusicas sea razonable considerar la desprescripción de este tratamiento.

En esta línea, en Atención Primaria de Barcelona ciudad del ICS se trabaja desde 2012 en la promoción de la desprescripción de bifosfonatos en mujeres de bajo riesgo de fractura después de cinco años de tratamiento. Para esto, cada año se realiza un análisis de los datos registrados en la historia clínica y se identifican a aquellas mujeres candidatas a desprescribir. Este listado se envía a los Equipos de Atención Primaria (EAP) juntamente con un material formativo, formado por una ficha resumen y una sesión formativa, donde se recoge la evidencia de estos fármacos y las recomendaciones para la desprescripción del tratamiento en mujeres con bajo riesgo de fractura. Durante el año se realiza seguimiento, de manera periódico, de las personas a las que se les desprescribe el bifosfonato.

Existen pocos datos que evalúen el efecto de la desprescripción de bifosfonatos en términos de nuevas fracturas. Los estudios observacionales basados en datos reales obtenidos de la práctica clínica diaria (RWD) pueden ayudar a complementar los

datos de seguridad y eficacia generados por los ensayos clínicos incorporando información de un gran número de pacientes en un entorno clínico real(117).

2

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO



Casi un quinto de la población española tiene 65 años o más y las estimaciones predicen que esta proporción aumentará en los próximos años. El envejecimiento de la población se ha visto acompañado de un cambio en el patrón epidemiológico actual, siendo las patologías crónicas el patrón dominante. Es frecuente que con el envejecimiento se acumulen varias enfermedades crónicas en una misma persona. La aplicación de GPC centradas en la patología y la extrapolación a la población anciana de los objetivos terapéuticos establecidos para población general, tienen como consecuencia que una parte importante de los pacientes ancianos con multimorbilidad sean polimedicados. La edad avanzada, la pluripatología o la polimedicación son factores de riesgo conocidos relacionados con la aparición de PRM. Además, la población anciana es especialmente vulnerable a presentar un PRM debido a los cambios fisiológicos que afectan a la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos que se producen durante el envejecimiento.

Este trabajo de tesis se divide en dos líneas de investigación relacionadas con la utilización de los registros de la historia clínica electrónica de atención primaria, lo que se conoce como RWD. Una primera línea de investigación basada en la identificación de PRM y una segunda línea donde se evalúa el efecto de la desprescripción de bifosfonatos en términos de fractura.

Respecto a la primera línea de investigación, entre los diferentes PRM, los MPI en el paciente anciano han sido los más ampliamente analizados, a través de diferentes listas explícitas. Sin embargo, la información sobre la prevalencia de otros tipos de PRM relacionados con la prescripción es más limitada, especialmente entre la población anciana con multimorbilidad, centrándose en ocasiones en grupos terapéuticos concretos y sin especificar el detalle de los medicamentos y situaciones clínicas que suponen un PRM. Por este motivo, una de las tareas iniciales de este trabajo de tesis consistió en identificar y construir las tablas con el detalle de las combinaciones de medicamentos o medicamento-situación clínica que suponen un PRM (véase la sección 5) para posteriormente analizar la prevalencia de estos entre la población anciana con multimorbilidad.

Referente a la segunda línea de investigación, los estudios de RWD también son de gran utilidad en la identificación de potenciales problemas de seguridad graves y poco frecuentes asociados al uso de medicamentos y una herramienta clave en la toma de decisiones de las agencias reguladoras. Este tipo de estudios han permitido, por ejemplo, sugerir una relación causal entre el uso de bifosfonatos y la aparición de fracturas atípicas o osteonecrosis mandibular, y establecer medidas para minimizar este riesgo. En el caso concreto de los bifosfonatos, como consecuencia de estos hallazgos, las agencias reguladoras recomiendan reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con bifosfonatos, particularmente después de 5 años de tratamiento, con el objetivo de minimizar estos riesgos. Sin embargo, existen pocos datos disponibles, realizados con registros de historias clínicas, sobre el efecto de la desprescripción de bifosfonatos después de 5 años de tratamiento, en términos de aparición de nuevas fracturas. Por este motivo, la segunda investigación asociada a este trabajo de tesis fue analizar el efecto de interrumpir el tratamiento con bifosfonatos sobre el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con alto y bajo riesgo de fractura.

3

HIPÓTESIS



1. El envejecimiento se asocia a un incremento de la multimorbilidad y de la polimedicación y, en consecuencia, a un incremento de los Problemas Relacionados con la Medicación (PRM).
2. El tipo y prevalencia de PRM en población anciana con multimorbilidad que se visita en Atención Primaria varían a lo largo del tiempo.
3. La presencia de PRM, en población mayor de 65 años con multimorbilidad, se asocia a una menor supervivencia.
4. La desprescripción de un tratamiento crónico, como los bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas después de 5 años de tratamiento no incrementa de manera significativa el riesgo de aparición de nuevas fracturas entre la población visitada en atención primaria.

4

OBJETIVOS



1. Determinar la prevalencia de los Problemas Relacionados con la Medicación en población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del Institut Català de la Salut, estratificado por género, edad y posición socioeconómica.
2. Analizar la evolución de estos Problemas Relacionados con la Medicación entre los años 2012 y 2016 en población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del Institut Català de la Salut estratificado por género, edad y posición socioeconómica
3. Evaluar el impacto de los Problemas Relacionados con la Medicación en la supervivencia entre la población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del Institut Català de la Salut.
4. Comparar el riesgo de fracturas entre las mujeres posmenopáusicas que suspenden el tratamiento con bifosfonatos después de 5 años de tratamiento y las que lo continúan, en población atendida en Atención Primaria del Institut Català de la Salut, estratificado por la presencia de alto y bajo riesgo de fracturas.

5

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS



Objetivo 1

Analizar la prevalencia de los Problemas Relacionados con la Medicación en población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del Institut Català de la Salut, estratificado por género, edad y posición socioeconómica.

Título del artículo

Medication-related problems in older people in Catalonia: A real-world data study.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar los problemas relacionados con la medicación (PRM) en pacientes mayores de 65 años de atención primaria.

Métodos: Estudio transversal a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes (65-99 años) visitados en 284 centros de atención primaria durante 2012 en Cataluña. **Variables:** edad, sexo, variables sociodemográficas, número de fármacos, función renal y hepática y PRM (duplicidades, interacciones farmacológicas, medicamentos potencialmente inapropiados [MPI] en paciente anciano y fármacos contraindicados por función renal alterada o en enfermedad hepática). Se utilizaron modelos de regresión logística no condicional para identificar los factores asociados a las PRM en pacientes con multimorbilidad.

Resultados: Se incluyeron 916.619 personas mayores y 853.085 de ellas cumplieron con los criterios de multimorbilidad. La mediana de edad fue de 75 años y el 57,7% eran mujeres. Se observó una alta prevalencia de PRM: MPI (62,8%), fármacos contraindicados por función renal alterada (12,1%), duplicidades (11,1%), fármacos contraindicados en enfermedad hepática (4,2%) e interacciones farmacológicas (1,0%). Estos números fueron mayores en el subgrupo de pacientes con ≥ 10 enfermedades. Los MPI más frecuentes fueron los fármacos que aumentan el riesgo de caída (66,8%), la utilización de agentes antiulcerosos en pacientes sin criterios de gastroprotección (40,6%) y la combinación de fármacos que presentan efectos anticolinérgicos (39,7%). En el análisis multivariado, las variables asociadas

a todos los PRM entre los pacientes con multimorbilidad fueron el número de fármacos y el número de visitas.

Conclusiones: La coexistencia de multimorbilidad y polimedicación se asocia con un riesgo elevado de PRM en personas mayores. La seguridad de los medicamentos para los pacientes mayores constituye una preocupación urgente para los servicios de salud.

Received: 10 April 2020 | Revised: 16 September 2020 | Accepted: 2 October 2020
 DOI: 10.1002/pds.5149

ORIGINAL REPORT

WILEY

Medication-related problems in older people in Catalonia: A real-world data study

Amelia Troncoso-Mariño^{1,2}  | Tomás López-Jiménez^{3,4} | Albert Roso-Llorach^{3,4} |
 Noemí Villén¹ | Ester Amado-Guirado¹ | Marina Guisado-Clavero^{3,4} |
 Sergio Fernández-Bertolin^{3,4} | Mariona Pons Vígues^{3,4,5} | Quintí Foguet-Boreu^{3,4,6,7} |
 Concepción Violán^{3,4}

¹Àrea del Medicament i Servei de Farmàcia, Gerència Territorial de Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

²Department of Clinical Sciences, University of Barcelona and IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

³Central Research Unit, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

⁴Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona, Spain

⁵Àrea de Serveis Assistencials, Servei Català de la Salut, Barcelona, Spain

⁶Department of Psychiatry, Vic University Hospital, Barcelona, Spain

⁷Department of Basic and Methodological Sciences, Faculty of Health Sciences and Welfare, University of Vic-Central University of Catalonia (UVic-UCC), Vic, Spain

Correspondence

Quintí Foguet-Boreu and Concepción Violán, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Gran Via Corts Catalanes, 587 àtic, 08007 Barcelona, Spain.
 Email: cviolanf.mn.ics@gencat.cat (Q. F.-G.) and cviolan@idiapjgol.org (C. V.)

Funding information

Department of Health of the Catalan Government, Grant/Award Number: SLT002/16/00058; Generalitat de Catalunya, Grant/Award Number: AGAUR 2017 SGR 578; Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI16/00639

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine medication-related problems (MRPs) in primary care patients over 65 years of age.

Methods: Cross-sectional study based on the electronic health records of patients (65–99 years of age) visited in 284 primary health care centers during 2012 in Catalonia. Variables: age, sex, sociodemographic variables, number of drugs, kidney and liver function and MRPs (duplicate therapy, drug-drug interactions, potentially inappropriate medications [PIMs] and drugs contraindicated in chronic kidney disease and in liver diseases). Unconditional logistic regression models were used to identify the factors associated with MRPs in patients with multimorbidity.

Results: 916 619 older people were included and 853 085 of them met the criteria for multimorbidity. Median age was 75 years and 57.7% of them were women. High percentages of MRPs were observed: PIMs (62.8%), contraindicated drugs in chronic kidney disease (12.1%), duplicate therapy (11.1%), contraindicated drugs in liver diseases (4.2%), and drug-drug interactions (1.0%). These numbers were higher in the subgroup of patients with ≥10 diseases. The most common PIMs were connected to drugs that increase the risk of fall (66.8%), antiulcer agents without criteria for gastroprotection (40.6%), and the combination of drugs with anticholinergic effects (39.7%). In the multivariate analysis, the variables associated with all MRPs among the patients with multimorbidity were the number of drugs and the number of visits.

Conclusions: The coexistence of multimorbidity and polypharmacy is associated with an elevated risk of MRPs in older people. Medication safety for older patients constitutes a pressing concern for health services.

KEYWORDS

contraindicated drugs, drug interactions, duplicate therapy, inappropriate prescribing, multimorbidity, older people, pharmacoepidemiology

Amelia Troncoso-Mariño, Quintí Foguet-Boreu and Concepción Violán contributed equally to this work.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2020 The Authors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

People over 65 years of age are the fastest-growing segment of the world's population. It is considered that by 2050 one in four persons living in Europe and North America will be 65 or over.¹ Increased life expectancy is associated with multimorbidity (coexistence of two or more chronic diseases), which frequently entails the prescription of multiple medications. Currently, approximately 50% of older people with multimorbidity take five or more drugs chronically. In the short to medium term, the absolute number of older people that are prescribed multiple medications is expected to grow exponentially.^{2,3}

Prescription of multiple medicines in older people has been associated with lack of adherence, increase in medication-related problems (MRPs), the emergence of geriatric syndromes and diminished functional capacity, resulting in a higher consumption of health resources.^{4,5} An MRP is defined as an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.⁶ Commonly observed MRPs in older people are lack of adherence and inappropriate prescribing.⁷ Critically, physiological changes associated with aging can alter the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs.

Some studies show that multimorbidity is closely related to the emergence of MRPs, since multimorbidity often requires the intervention of various specialists and the prescription of multiple drugs.⁸ However, there is a lack of information on prescription safety in older people in relation to multimorbidity. The aim of this study was to determine the association between MRPs and multimorbidity in primary care patients over 65 years of age in Catalonia (Spain).

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Design, setting and study population

A cross-sectional study was carried out in Catalonia (Spain), a Mediterranean region of 7 515 398 inhabitants.⁹ The Spanish National Health Service provides universal coverage, financed mainly by tax revenue. The Catalan Institute of Health (ICS) manages 285 primary health care centers (PHC) in Catalonia that serve 5 501 784 people,¹⁰ of which 16.85% were over 65 years of age.

Inclusion criteria were: individuals between 65 and 99 years old in December 31, 2011 and assigned to a PHC managed by ICS. Only participants that survived until December 31, 2012, were included in the analysis. A total of 916 619 patients were included at baseline. The study period was from January 1, 2012 to December 31, 2012.

2.2 | Data sources

The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) contains anonymized clinical information originating from the primary care electronic health records (EHR) since 2006.¹¹

KEY POINTS

- The increase in life expectancy is associated to an increase in multimorbidity.
- Older people belong to a population subgroup that is very prone to suffering from MRPs.
- MRPs are very prevalent in older people with multimorbidity, mainly in the subgroup of patients with 10 or more comorbidities, and with polypharmacy.
- There is a positive correlation between the number of drugs and the number of visits and the risk of MRPs.
- The clinical approach in older patients with multimorbidity and the safe use of the drugs which are prescribed to them represent two main challenges for health systems in order to reach a balance between the beneficial and drug side effects.

The medication database includes drugs subsidized, dispensed and billed by the national health system. For the purpose of identifying problems related to the most relevant medications, the study only included systemic drugs, and excluded hospital medication, drugs dispensed by hospital pharmacies, drugs not subsidized by public health services and topical medication (eg, ointments and lotions).

2.3 | Variables

All variables were obtained directly from the SIDIAP database.¹²

2.3.1 | Chronic diseases and multimorbidity

In the SIDIAP database, diseases are coded in accordance with the International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10). An operational definition of multimorbidity was used, that is, the presence of two or more chronic diseases, based on the selected 60 groups of chronic diseases determined by the Swedish National study of Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K),¹³ with additional clinical, laboratory and medication-related parameters for the assessment of certain conditions. The number of different chronic diseases per patient was classified in four categories: 0-1 (non-multimorbidity); 2-4; 5-9; ≥ 10 chronic diseases.

2.3.2 | Drugs and polypharmacy

The number of different drugs per patient was classified in five categories: 0; 1; 2-4; 5-9; ≥ 10 drugs.

Information on drug exposure was obtained from the Pharmacy Invoice Registry, which includes drugs prescribed by primary care and

hospital physicians. Drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC).¹⁴ The fourth and fifth levels were used to facilitate analysis and interpretation. Chronic use was considered when the person used three packages of the drug during the study period. Each drug was coded into a dichotomous variable. Polypharmacy was defined as the concurrent use of five or more drugs by the same individual.¹⁵

2.3.3 | Kidney function

Kidney function was defined by two different parameters:

- Glomerular Filtration Rate (GFR): kidney function was calculated estimating the GFR according to the MDRD-4 IDMS10 equation.¹⁶ Abnormal kidney function was considered when one or more values of GFR were $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.
- ICD-10 codes included in chronic kidney disease category according to SNAC-K criteria (see Table S1).

2.3.4 | Liver function

Liver function was defined by two different parameters:

- Liver function values: Alkaline Phosphatase (ALP), Alanine Transaminase (ALT); and Gamma-glutamyl Transpeptidase (GGT). Liver dysfunction was considered when at least one value was abnormal: ALP $> 2 \times 129 \text{ IU/L}$; ALT $> 5 \times 41 \text{ IU/L}$ (men) or ALT $> 5 \times 33 \text{ IU/L}$ (women); and GGT $> 61 \text{ IU/L}$.¹⁷
- ICD-10 codes included in chronic liver disease category according to SNAC-K criteria (see Table S2).

2.3.5 | Other variables

Additional variables included in the study were socio-demographic variables such as age at baseline (years), sex (men, women), socio-economic status (MEDEA index; quintiles from least to most deprived)¹⁸ and number of total visits to PHC in 2012.

2.3.6 | Medication-related problems

The following MRPs were analyzed: duplicate therapy, drug-drug interactions, potentially inappropriate medications (PIMs) in older people (≥ 65 years old), contraindicated drugs in chronic kidney disease and contraindicated drugs in liver diseases. To analyze the MRPs, firstly we created the tables that contain the medicines or associations of medicines with potential safety concerns:

- Duplicate therapy: practice of prescribing two or more medications with the same pharmacological activity. Duplicate therapies

considered to pose significant clinical risk by professional consensus were included. The associations of active principles with the same pharmacological action that were used jointly to achieve a synergistic effect or to adjust doses were not considered (see Table S3).

- Drug-drug interaction: when the activity or effect of one drug is altered by the presence or the action of another. We prioritized interactions that might threaten life due to therapeutic failure or toxicity. We used the *Thesaurus des interactions médicamenteuses* from France's *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* with the highest level of severity (contraindication).¹⁹ This information was contrasted with a second source of information^{20,21} or by professional consensus (see Table S4).
- Contraindicated drugs in chronic kidney disease: contraindicated medications were based on a consensus recommendation of the Catalan Health Department for patients with chronic kidney disease (see Table S5).²²
- Drugs contraindicated in liver disease: were based on the database of the Spanish College of Pharmacists (see Table S6).²³
- PIMs in older people (≥ 65 years old): were considered when the associated risk of adverse events was higher than the expected clinical benefits and when there was not clear scientific evidence for a specific indication or cost-effectiveness. We mainly used the STOPP/START criteria,²⁴ complemented with Beers' criteria,²⁵ PRISCUS and updated with others sources.²⁶⁻³³ PIMs have been classified in different categories: combination of drugs with a clinically relevant anticholinergic effect according to criteria stated by Durán et al, drugs and risk of fall, drugs that affect QT interval with known risk, use of antiulcer agents without criteria for gastroprotection, other drugs not recommended for older people and patients needing gastroprotection (see Table S7).

2.4 | Ethics approval and consent to participate

The protocol of the study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (Protocol No: P17/080). All data were anonymized and confidentiality of EHR was guaranteed at all times in accordance with national and international law.

2.5 | Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize overall information. Categorical variables were expressed as frequencies (percentage) and continuous variables as mean (SD) or median (interquartile range, IQR). We used the Chi-square test and Mann-Whitney *U* test to assess differences between groups (multimorbidity groups and non-multimorbidity group).

Prevalence of MRPs and use of PIMs were compared among groups.

Logistic regression models were fitted in order to identify the factors associated with each MRP (duplicate therapy, drug-drug interactions, contraindicated drugs in chronic kidney disease, contraindicated drugs in liver disease and PIMs) in the population with multimorbidity. Odd ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. Variables included in the logistic regression models were sex, age, MEDEA index, number of drugs and number of visits.

The analyses were carried out using SPSS for Windows, version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL), Stata 15 Stata/MP, version 15 for Windows (Stata Corp. LP, College Station, TX) and R version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The significance level was set at .05.

3 | RESULTS

A total of 916 619 patients were included in the analysis. The median age was 75 years (IQR: 69-81) and 57.7% were women. Out of 853 085 patients, 93.1% met multimorbidity criteria, with a

higher prevalence in women (93.8% vs 92.1%, $P < .001$). In the multimorbidity group, the mean number of diagnoses per patient was 6.3 (SD: 3.0) and the mean number of medications was 5.6 (SD: 3.9). Table 1 shows the baseline characteristics of the study population.

The most frequent MRP was PIM (62.8%), followed by contraindicated drugs in chronic kidney disease (12.1%), and duplicate therapy (11.1%). These percentages were higher in the subgroup of patients with 10 or more comorbidities, with percentages of MRP of 88.0%, 31.3% and 20.1%, respectively. Conversely, these percentages were less in non-multimorbidity group: 16.1%, 0.06% and 1.86%, respectively (Table 2).

The most common PIMs were drugs that increase the risk of fall (66.8%), the use of antiulcer agents without criteria for gastroprotection (40.6%), and the combination of drugs with anticholinergic effect (39.7%), for which 34 052 patients (5.9%) presented high anticholinergic load (score ≥ 3). These percentages are higher in the subgroup of patients with ≥ 10 comorbidities (see Table 2 for more details).

TABLE 1 Descriptive characteristics of patients without multimorbidity and in the various multimorbidity groups (916 619 older people, Catalonia, 2012)

	Non-multimorbidity (n = 63 534)	Multimorbidity (2-4 diseases) (n = 268 836)	Multimorbidity (5-9 diseases) (n = 463 709)	Multimorbidity (≥ 10 diseases) (n = 120 540)	All (N = 916 619)
Sex, women, n (%)	32 837 (51.68)	142 427 (52.98)	274 575 (59.21)	79 292 (65.78)	529 131 (57.73)
Age, median [IQR]	71 [67-78]	72 [68-79]	75 [70-81]	78 [73-83]	75 [69-81]
MEDEA Index, ^a n (%)					
Rural	13 059 (21.96)	58 325 (22.87)	91 325 (21.20)	19 540 (18.36)	182 249 (21.40)
Q1	13 897 (23.37)	47 821 (18.76)	67 609 (15.70)	15 464 (14.53)	144 791 (17.00)
Q2	9894 (16.64)	41 815 (16.40)	68 563 (15.92)	16 159 (15.18)	136 431 (16.02)
Q3	8976 (15.10)	40 866 (16.03)	70 941 (16.47)	17 439 (16.39)	138 222 (16.23)
Q4	7666 (12.89)	37 007 (14.51)	69 998 (16.25)	18 317 (17.21)	132 988 (15.62)
Q5	5967 (10.04)	29 139 (11.43)	62 269 (14.46)	19 508 (18.33)	116 883 (13.73)
Number of drugs, n (%)					
0	40 941 (64.44)	45 992 (17.11)	23 727 (5.12)	3577 (2.97)	114 237 (12.46)
1	8239 (12.97)	32 429 (12.06)	15 654 (3.38)	641 (0.53)	56 963 (6.21)
2-4	11 496 (18.09)	115 655 (43.02)	119 778 (25.83)	7932 (6.58)	254 861 (27.80)
5-9	2703 (4.25)	68 894 (25.63)	235 384 (50.76)	50 330 (41.75)	357 311 (38.98)
≥ 10	155 (0.24)	5866 (2.18)	69 166 (14.92)	58 060 (48.17)	133 247 (14.54)
Number of visits, n (%)					
0	23 402 (36.83)	15 814 (5.88)	7522 (1.62)	1207 (1.00)	47 945 (5.23)
1	9603 (15.11)	15 991 (5.95)	7609 (1.64)	681 (0.56)	33 884 (3.70)
2-4	16 241 (25.56)	63 295 (23.54)	46 966 (10.13)	3937 (3.27)	130 439 (14.23)
5-9	10 168 (16.00)	93 326 (34.71)	129 577 (27.94)	16 278 (13.50)	249 349 (27.20)
≥ 10	4120 (6.48)	80 410 (29.91)	272 035 (58.67)	98 437 (81.66)	455 002 (49.64)
Chronic kidney disease, n (%)	249 (0.39)	15 619 (5.81)	90 365 (19.49)	47 523 (39.43)	153 756 (16.77)
Chronic liver disease, n (%)	810 (1.27)	11 261 (4.19)	33 438 (7.21)	14 138 (11.73)	59 647 (6.51)

Note: All variables of the table showed a significant difference ($P < .001$) between groups.

^aMEDEA is a deprivation index measured in quintiles (Q), from Q1 (least deprived) to Q5 (most deprived). Missing values n = 65 055.

Only 29.4% patients with multimorbidity were free from MRPs. Conversely, 21.8% presented a combination of two or more MRPs. The most common combination was contraindicated drugs in chronic kidney disease and PIMs (10.8%), closely followed by duplicate therapy and PIMs (10.6%) (Figure 1).

A 6.7% of patients with multimorbidity and contraindicated drug in chronic kidney disease and a 2.4% of patients with multimorbidity and contraindicated drug in liver disease had two or more contraindicated medication. A 16.2% of patients with multimorbidity who suffered from a PIM-type MRP had four or more PIMs. These percentages are higher in the subgroup of patients with ≥ 10 comorbidities (see Table S8).

The most common contraindicated drugs in cases of chronic kidney disease were metformin, hydrochlorothiazide, plain or in combination with enalapril, and citalopram; in liver failure, simvastatin, metformin and furosemide. The most common PIMs were the use of omeprazole without criteria for gastroprotection, the use of lorazepam, tamsulosin, lormetazepam and alprazolam because of the increased risk of fall,

citalopram because of the increased risk of QT interval alteration and anti-inflammatories (ibuprofen) (see Tables S9–S11).

In the multivariate analysis, women showed a higher risk of MRPs, with OR that varied from 1.12 (95% CI: 1.10–1.14) to 1.24 (95% CI: 1.19–1.30), except in the case of drugs contraindicated in liver diseases (OR: 0.6; 95% CI: 0.58–0.61). There was a positive correlation between the number of drugs and the risk of MRPs, particularly between PIMs and the group of patients that were prescribed ≥ 10 drugs (OR: 52.68; 95% CI: 50.75–54.69). Finally, a higher number of visits (number of visits from 1 to ≥ 10) correlated with a higher risk of MRPs, with OR ranging from 2.70 (95% CI: 2.30–3.17) to 23.74 (95% CI: 16.60–33.96) (Table 3).

4 | DISCUSSION

MRPs, specifically PIMs, are very prevalent in older people with multimorbidity and polypharmacy. Moreover, the frequency of MRPs and

TABLE 2 Medication-related problems by multimorbidity or non-multimorbidity group

Medication-related problems by multimorbidity or non-multimorbidity group (916 619 older people, Catalonia, 2012)	Non-multimorbidity (n = 63 534)	Multimorbidity (2–4 diseases) (n = 268 836)	Multimorbidity (5–9 diseases) (n = 463 709)	Multimorbidity (≥ 10 diseases) (n = 120 540)	All (N = 916 619)
Medication-related problems					
Duplicate therapy, n (%)	1184 (1.86)	18 120 (6.74)	58 548 (12.63)	24 231 (20.10)	102 083 (11.14)
Drug-drug interactions, n (%)	72 (0.11)	1112 (0.41)	4772 (1.03)	3073 (2.55)	9029 (0.99)
Contraindicated drugs in chronic kidney disease, n (%)	36 (0.06)	8348 (3.11)	64 466 (13.90)	37 710 (31.28)	110 560 (12.06)
Contraindicated drugs in liver disease, n (%)	178 (0.28)	5548 (2.06)	21 714 (4.68)	10 643 (8.83)	38 083 (4.15)
Potentially inappropriate medication, n (%)	10 247 (16.13)	124 847 (46.44)	333 922 (72.01)	106 120 (88.04)	575 136 (62.75)
Potentially inappropriate medications by multimorbidity or non-multimorbidity group (575 136 older people, Catalonia, 2012)					
	Non-multimorbidity (n = 10 247)	Multimorbidity (2–4 diseases) (n = 124 847)	Multimorbidity (5–9 diseases) (n = 333 922)	Multimorbidity (≥ 10 diseases) (n = 106 120)	All (N = 575 136)
Patients taking drugs with anticholinergic effect-anticholinergic load ^a					
Score = 1	2009 (19.61)	22 841 (18.30)	70 393 (21.08)	26 846 (25.30)	122 089 (21.23)
Score = 2	866 (8.45)	11 850 (9.49)	42 212 (12.64)	17 483 (16.47)	72 411 (12.59)
Score = 3–5	284 (2.77)	3939 (3.16)	18 237 (5.46)	10 426 (9.82)	32 886 (5.72)
Score ≥ 6	6 (0.06)	116 (0.09)	592 (0.18)	452 (0.43)	1166 (0.20)
Patients taking drugs and risk of fall	6505 (63.48)	77 738 (62.27)	221 337 (66.28)	78 756 (74.21)	384 336 (66.83)
Patients taking drugs that affect QT interval	1291 (12.60)	16 971 (13.59)	62 146 (18.61)	28 477 (26.83)	108 885 (18.93)
Patients taking antiulcer agents without criteria for gastroprotection	2928 (28.57)	41 150 (32.96)	137 713 (41.24)	51 485 (48.52)	233 276 (40.56)
Other drugs not recommended for older people	2078 (20.28)	36 840 (29.51)	129 781 (38.87)	53 002 (49.95)	221 701 (38.55)
Patients needing gastroprotection	25 (0.24)	341 (0.27)	886 (0.27)	222 (0.21)	1474 (0.26)

Note: All variables of the table showed a significant difference ($P < .001$) between groups.

^aScore = 0, not shown.

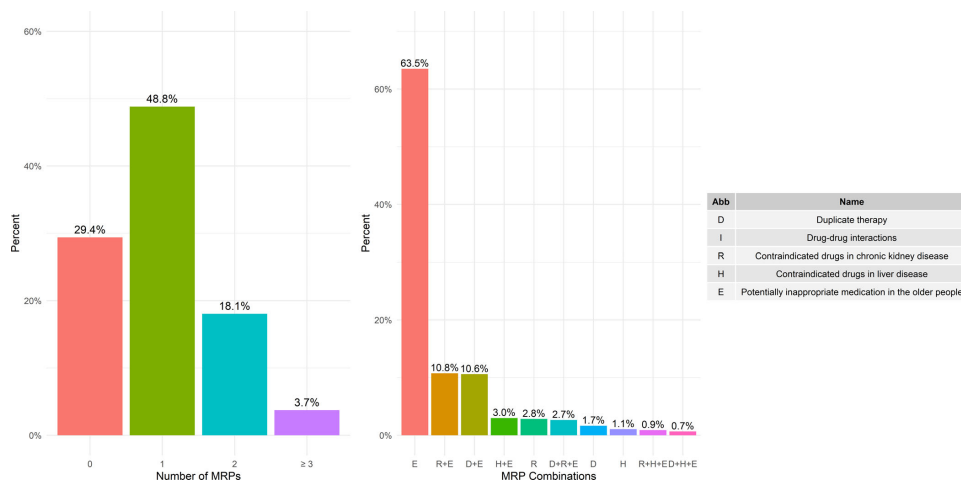


FIGURE 1 Frequencies and types of medication-related problems in older people with multimorbidity [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

PIMs increase significantly with the number of comorbidities and medicines taken by the patient.

Multimorbidity is associated with polypharmacy, and the addition of medicines can result in duplicate therapy, drug-drug interactions and the prescription of not recommended drugs. Crucially, in this cross-sectional study we have observed that multiple drugs can contribute to the deterioration of the already fragile kidney and liver function of older people. Consequently, monitoring kidney and liver function in this population group is recommended.³⁴

The result of this study with an 11.1% of patients affected by duplicated drugs is higher than the 2.5% of hospitalized Italian patients and the 4.1% of Indian patients; but lower than the 39% obtained in an American primary care study.³⁵⁻³⁷ In contrast, our results showed a low percentage of drug-drug interactions, probably due to the fact that we only included drugs that were explicitly contraindicated, and missed less relevant interactions, dietary supplements and other medications that do not require medical prescription.^{38,39} The likelihood of a drug-drug interaction increase with the number of medicines, and studies indicate that it might reach up to 50% when taking 5 to 9 medications, as verified by the higher number of drug-drug interactions in patients taking ≥10 drugs.⁴

With regard to the impact of medication on kidney function, we should underscore that measuring kidney function is complex. Our percentage of older people with multimorbidity who take drugs that are contraindicated in chronic kidney disease concurs with the results of other studies. However, it is not possible to draw a direct comparison since these other studies used different criteria.⁴⁰⁻⁴² In this study, the inclusion of a comprehensive list of commonly prescribed drugs in primary care might have influenced the high number of patients taking contraindicated drugs in chronic kidney disease. Alarming, almost

12.1% of patients with multimorbidity take drugs that are contraindicated in chronic kidney disease; and, in the case of people with ≥10 diseases, the contraindicated drugs in chronic kidney disease are 10 times more prevalent than in the multimorbidity group with two to four diseases. We strongly recommend strengthening automated warnings in the EHR to reduce these percentages.

There is a lack of data on medication management regarding liver disease in older primary care people. In hospital-based studies, the prevalence of contraindicated drugs in liver disease ranges from 8.5% to 30.6%.^{43,44}

A systematic review on PIMs showed a wide range of results (11.5%-62.5%), probably attributable to the different criteria used in the various studies.⁴⁵ Interestingly, our study presented an even higher prevalence (62.8%) of PIMs. Number of medications, advanced age and female sex are the factors more associated with prescribing inappropriate medications.⁴⁵ A recent systematic review showed that PIMs included anxiolytics, antidepressants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-rheumatic products.⁴⁶ Similarly, we observed that anxiolytics (lorazepam and alprazolam), hypnotics (lormetazepam), antidepressants (citalopram and paroxetine) and anti-inflammatories (ibuprofen) were the most commonly found PIMs in our study. Worryingly, drugs that increase the risk of fall and combinations of drugs with an anticholinergic effect are very commonly prescribed older people. Recent studies emphasize the risk of anticholinergic drugs in older people and the increased risk (up to 10%) of dementia associated with this type of medication.⁴⁷

The major strength of this study is the use of a high quality database of primary care records that includes 75% of the Catalan population and is, thus, considered highly representative. This study comprehensively analyses the most commonly prescribed medicines

TABLE 3 Odds of each medication-related problems according to clinical and sociodemographic variables in older people with multimorbidity (N = 853 085)

	Duplicate drugs	Drug-drug interactions	Contraindicated drugs in chronic kidney disease	Contraindicated drugs in liver disease	Potentially inappropriate medication
Sex (women)	1.12 (1.10–1.14)	1.24 (1.19–1.30)	1.18 (1.16–1.20)	0.60 (0.58–0.61)	1.22 (1.21–1.23)
Age (years)	0.98 (0.98–0.98)	1.00 (1.00–1.01)	1.06 (1.05–1.06)	0.97 (0.97–0.97)	1.01 (1.01–1.02)
MEDEA index ^a					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.94 (0.92–0.97)	0.91 (0.84–0.98)	0.96 (0.94–0.99)	1.08 (1.04–1.12)	0.96 (0.95–0.98)
Q3	0.94 (0.92–0.96)	0.89 (0.82–0.96)	0.95 (0.93–0.97)	1.01 (0.97–1.05)	0.96 (0.94–0.97)
Q4	0.88 (0.85–0.90)	0.81 (0.75–0.88)	0.94 (0.92–0.96)	1.04 (1.00–1.08)	0.92 (0.90–0.93)
Q5	0.84 (0.82–0.86)	0.71 (0.66–0.78)	1.03 (1.00–1.05)	1.07 (1.03–1.11)	0.91 (0.89–0.92)
Rural	0.95 (0.93–0.97)	1.08 (1.00–1.16)	0.82 (0.80–0.84)	1.09 (1.05–1.13)	1.02 (1.00–1.04)
Drugs number					
0–4 drugs	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
5–9 drugs	5.53 (5.40–5.67)	8.20 (7.35–9.15)	2.51 (2.46–2.55)	2.12 (2.06–2.19)	8.01 (7.91–8.11)
≥10 drugs	16.95 (16.52–17.39)	34.83 (31.19–38.89)	4.67 (4.57–4.77)	3.53 (3.41–3.64)	52.68 (50.75–54.69)
Number of visits					
0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1	2.70 (2.30–3.17)	3.07 (1.71–5.51)	2.81 (2.34–3.38)	4.15 (2.81–6.12)	5.00 (4.73–5.29)
2–4	3.46 (2.98–4.01)	3.05 (1.76–5.29)	7.02 (5.95–8.27)	9.69 (6.76–13.89)	7.08 (6.74–7.44)
5–9	4.19 (3.62–4.85)	3.02 (1.75–5.23)	11.40 (9.69–13.42)	15.97 (11.16–22.84)	8.23 (7.83–8.64)
≥10	4.75 (4.10–5.49)	3.16 (1.83–5.46)	13.80 (11.73–16.24)	23.74 (16.60–33.96)	9.35 (8.91–9.82)

^aMEDEA index is a deprivation index measured in quintiles (Q), from Q1 (least deprived) to Q5 (most deprived). Missing values n = 60 980.

in primary care and provides information on MRPs relating to the use of contraindicated drugs in liver diseases in older people. On the other hand, our analysis excludes hospital medications, drugs dispensed from hospital pharmacies, drugs not subsidized by public health services and medication prescribed for acute conditions, which have the potential to cause MRPs. Moreover, the study uses the billing database for drugs, while actual adherence to medication is not known.

In this study, the medication registered in the EHR includes drugs prescribed by family doctors and other specialists. Fragmentation of care is common in patients with multimorbidity, which are frequently referred to specialists, thus increasing the risk of MRPs.⁴⁸ Family doctors apply a more holistic approach to care, while specialists tend to focus on guidelines for a specific disease.⁴⁸ Additionally, family doctors have more opportunities to review and withdraw unnecessary medications in coordination with other specialists, and thus play a pivotal role in medication reconciliation. Non-medical professionals such as pharmacists and nurses can also make important contributions toward this objective.⁴⁹

There is much diversity among studies which quantify the impact of interventions aimed at reducing MRPs and PIMs. Consequently, there is unclear evidence showing that interventions such as the review of prescriptions actually reduced the number of patients with one or more PIMs or MRPs.⁵⁰

Importantly, reduction of MRPs should be assisted by the integration of automated warnings regarding prescriptions and a safe use of

medications in the prescription modules of family doctors. The results of this study indicate that the coexistence of multimorbidity and polypharmacy is clinically relevant since it correlates with an elevated risk of MRPs. However, the study cannot specify the individual impact of each of these two factors. Polypharmacy and unsafe medication constitute a risk factor for undesired clinical consequences: falls, fall-associated variables (dizziness, fear of falling, fractures), adverse drug reactions, general health decline (weight loss, daily life activities), poor cognitive performance, hospitalization and mortality rates.⁵¹ However, multimorbidity has also been involved in many of these adverse events. Finally, these results correspond to a specific point in time. Further studies should address the impact of MRPs when patients become older and multimorbidity increases, and also the impact of MRPs on patients' health and on the health services.

5 | CONCLUSIONS

The results of this study underscore the clinical significance of polypharmacy and multimorbidity, which correlate with a high risk of MRPs in patients over 65 years of age. The risk of MRPs could be attenuated with periodic reviews of medication and the implementation of automated warnings in the electronic prescription systems although the clinical impact of this reduction is not known. The inappropriately prescribed drugs most commonly related to safety issues were proton

pump inhibitors and anxiolytics. With the aging of the population, ensuring safe and effective pharmacological treatment for older patients represents one of the main challenges for health services.

ETHICS STATEMENT

The protocol of the study was approved by the Clinical Research Ethics Committee, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (Protocol No: P17/080). All data were anonymized in agreement with national and international law.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the Catalan Institute of Health and the SIDIAP, which provided the database for the study. The authors are also grateful to Carmen Ibáñez for the administrative work. This work was supported by a research grant from the Instituto de Salud Carlos III, under the auspices of the Ministry of Science, Innovation and Universities, awarded in the 2016 call under the Health Strategy Action 2013-2016, within the National Research Program oriented to Societal Challenges, within the Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2013-2016 "[grant number PI16/00639]," co-funded with European Union ERDF funds (European Regional Development Fund) and the Department of Health of the Catalan Government, in the 2017 call that awarded subsidies for the Strategic Plan for Research in Health (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut, PERIS) 2016-2020, modality research oriented to primary care "[grant number SLT002/16/00058]" and by the Catalan Government "[grant number AGAUR 2017 SGR 578]."

CONFLICT OF INTEREST

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could have influenced the submitted work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design of the study, revised the article and approved the final version. Concepción Violán, Albert Roso-Llorach, Ester Amado-Guirado and Sergio Fernández-Bertolin obtained the funding. Concepción Violán, Mariona Pons Vignes, Quintí Foguet-Boreu, Albert Roso-Llorach, Amelia Troncoso-Mariño and Noemí Villén drafted the article. Noemí Villén, Amelia Troncoso-Mariño, Mariona Pons Vignes, Albert Roso-Llorach, Concepción Violán and Sergio Fernández-Bertolin proposed the methodology, conducted the tests and contributed to the analysis and interpretation of data. Amelia Troncoso-Mariño, Concepción Violán, Quintí Foguet-Boreu and Noemí Villén wrote the first draft of the manuscript. Noemí Villén, Amelia Troncoso-Mariño, Albert Roso-Llorach and Sergio Fernández-Bertolin wrote the first draft of the supplementary file, and all authors contributed ideas, interpreted the findings and reviewed rough drafts of the manuscript.

DATA ACCESSIBILITY

The datasets are not available, since researchers signed an agreement with the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) concerning confidentiality and security of the dataset, which forbids providing data to third parties. The SIDIAP is subject to periodic audits.

ORCID

Amelia Troncoso-Mariño  <https://orcid.org/0000-0002-1064-0912>

REFERENCES

1. UNDESA. World Population Prospects 2019: Highlights. ST/ESA/SER.A/423. 2019.
2. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289-298.
3. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*. 2007;24(1):14-19.
4. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):1-11.
5. Farmer C, Fenu E, O'Flynn N, Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016;354:1-5.
6. Pharmaceutical Care Network Europe [Internet]. [cited December 3, 2019]. Available from: <https://www.pcne.org/>
7. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):183-199.
8. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract*. 2012;62(605):821-826.
9. Idescat. Statistical Yearbook of Catalonia [Internet]. [cited November 27, 2019]. Available from: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&lang=en>
10. Memòria d'activitats 2012. Institut Català de la Salut [Internet]. 2012 [cited November 30, 2019]. Available from: http://ics.gencat.cat/es/detall/publicacio/memoria_2012-00007
11. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en el estudio de enfermedades vasculares: estudio EMMA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):29-37.
12. García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19(3):135-145.
13. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, et al. Assessing and measuring chronic multimorbidity in the older population: a proposal for its operationalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(10):1417-1423.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16th ed. Oslo; 2013.
15. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1-10.
16. Elorza-Ricart JM, Tovillas-Morán FJ, Oliveras-Puig A, Galcerán JM, Fina F, Dalfo-Baqué A. Estudio transversal comparativo de las fórmulas CKD-EPI y MDRD-4 a partir de la historia clínica informatizada de Atención Primaria de Barcelona. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2012;29(4):118-129.
17. Forns J, Cainzos-Achirica M, Hellfritzsch M, et al. Validity of ICD-9 and ICD-10 codes used to identify acute liver injury: a study in three

- European data sources. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(7):965-975.
18. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit.* 2008;22(3):179-187.
 19. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2018:1-251.
 20. Joint Formulary Committee. British National Formulary (BNF) [Internet]. [cited November 30, 2019]. Available from: <https://about.medicinescomplete.com/publication/british-national-formulary/>
 21. Lexicomp® Drug Interactions—UpToDate [Internet]. 2018 [cited November 27, 2018]. Available from: https://146.219.19.12/drug-interactions/?source=responsive_home#di-disclaimer
 22. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. Programa d'Harmonització Farmacoter Medicam en l'Àmbit l'Atenció Primària i Comunitària de la Serv Català la Salut. 2014:1-31.
 23. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Botplusweb. portalafarma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos [Internet]. 2018 [cited November 27, 2019]. Available from: <https://botplusweb.portalafarma.com/botplus.aspx?accion=INICIO>
 24. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, 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(2):89-96.
 25. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-2246.
 26. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(31-32):543-551.
 27. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(8):725-731.
 28. Matanović SM, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(8):1123-1138.
 29. Ferrandis Tebar V, Moreno Sánchez E, Obreo Pintos J, Viñuela Álvarez D. Revisión de la medicación en el paciente anciano. Listado de medicamentos susceptibles de ser inadecuados. 2018.
 30. Notas informativas de La AEMPS—Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited November 27, 2019]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notas-informativas-de-la-aemps/?cat=49&tag=seguridad-8>
 31. Durán CE, Azemai M, Stichele RHV. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(7):1485-1496.
 32. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. In: Schmader KE, Givens J, editors. Waltham, MA, 2020.
 33. Woosley RL, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley D, Romero KA. QTdrugs List [Internet]. [cited November 27, 2019]. Available from: www.CredibleMeds.org
 34. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):314-327.
 35. Pasina L, Astuto S, Cortesi L, et al. Therapeutic duplicates in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Drugs Aging.* 2016;33(9):647-654.
 36. Karandikar YS, Chaudhari SR, Dalal NP, Sharma M, Pandit VA. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of two validated screening tools. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2013;4(4):109-114.
 37. Vejar MV, Makic MBF, Kotthoff-Burrell E. Medication management for elderly patients in an academic primary care setting: a quality improvement project. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2015;27(2):72-78.
 38. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(6):364-377.
 39. Sánchez-Fidalgo S, Guzmán-Ramos MI, Galván-Banqueri M, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *Int J Clin Pharmacol.* 2017;39(2):343-353.
 40. Laville SM, Metzger M, Stengel B, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2811-2823.
 41. Chang F, O'Hare A, Miao Y, Steinman M. Use of renally inappropriate medications in older veterans: a national study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2290-2297.
 42. Khanal A, Peterson GM, Castelin RL, Jose MD. Potentially inappropriate prescribing of renally cleared drugs in elderly patients in community and aged care settings. *Drugs Aging.* 2015;32(5):391-400.
 43. Matsumura Y, Yamaguchi T, Hasegawa H, et al. Alert system for inappropriate prescriptions relating to patients' clinical condition. *Methods Inf Med.* 2009;48(6):566-573.
 44. Sistanizad M, Peterson G. Use of contraindicated drugs in patients with chronic liver disease: a therapeutic dilemma. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(1):1-4.
 45. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr.* 2011;11(1):79.
 46. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415-1427.
 47. Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 2018;361:1-12.
 48. Laursen J, Kornholt J, Betzer C, Petersen TS, Christensen MB. General Practitioners' barriers toward medication reviews in polymedicated multimorbid patients: how can a focus on the pharmacotherapy in an outpatient clinic support GPs? *Health Serv Res Manag Epidemiol.* 2018;5:1-7.
 49. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract.* 2017;18(1):1-9.
 50. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD008165.
 51. Fried T, O'Leary J, Towle V, Goldstein M, Trentalange M, Martin D. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(12):2261-2272.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Troncoso-Mariño A, López-Jiménez T, Roso-Llorach A, et al. Medication-related problems in older people in Catalonia: A real-world data study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30:220-228. <https://doi.org/10.1002/pds.5149>

Tabla S1. Códigos CIE10 incluidos en el diagnóstico de enfermedad renal crónica

CIE 10	Descripción
I12.0	Enfermedad renal crónica hipertensiva con enfermedad renal crónica en estadio 5 o con enfermedad renal en estadio terminal
I13.0	Enfermedad cardíaca y renal crónica hipertensiva con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica estadios 1 a 4 o enfermedad renal crónica no especificada
I13.1	Enfermedad cardíaca y renal crónica hipertensiva sin insuficiencia cardíaca
I13.2	Enfermedad cardíaca y renal crónica hipertensiva con insuficiencia cardíaca y con enfermedad renal crónica en estadio 5 o con enfermedad renal en estadio terminal
I13.9	Enfermedad cardíaca y renal crónica hipertensiva, no especificada
N01	Síndrome nefrítico rápidamente progresivo
N03	Síndrome nefrítico crónico
N04	Síndrome nefrítico
N05	Síndrome nefrítico no especificado
N07	Nefropatía hereditaria, no clasificada bajo otro concepto
N08	Trastornos glomerulares en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
N11	Nefritis tubulointersticial crónica
N18.3	Enfermedad renal crónica, estadio 3 (moderada)
N18.4	Enfermedad renal crónica, estadio 4 (grave)
N18.5	Enfermedad renal crónica, estadio fase 5
N18.9	Enfermedad renal crónica, no especificada
Q60	Agnesia renal y otros defectos por reducción del riñón
Q61.1	Riñón poliquístico tipo infantil
Q61.2	Riñón poliquístico tipo adulto
Q61.3	Riñón poliquístico no especificado
Q61.4	Displasia renal
Q61.5	Riñón quístico medular
Q61.8	Otras enfermedades renales quísticas
Q61.9	Enfermedad quística del riñón, no especificada
Z90.5	Ausencia adquirida de riñón
Z94.0	Estado de trasplante renal

Tabla S2. Códigos CIE10 incluidos en el diagnóstico de enfermedad hepática crónica

CIE 10	Descripción
B18	Hepatitis vírica crónica
K70	Enfermedad alcohólica de hígado
K71.3	Hepatopatía tóxica con hepatitis crónica persistente
K71.4	Hepatopatía tóxica con hepatitis crónica lobular
K71.5	Hepatopatía tóxica con hepatitis crónica activa
K71.7	Hepatopatía tóxica con fibrosis y cirrosis de hígado
K72.1	Insuficiencia hepática crónica
K73	Hepatitis crónica, no clasificada bajo otro concepto
K74	Fibrosis y cirrosis de hígado
K75.3	Hepatitis granulomatosa, no clasificada bajo otro concepto
K75.4	Hepatitis autoinmune
K75.8	Otras enfermedades inflamatorias especificadas del hígado
K76.1	Congestión pasiva crónica de hígado
K76.6	Hipertensión portal
K76.7	Síndrome hepatorrenal
K77.8	Trastornos hepáticos en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
Q44.6	Enfermedad quística del hígado
Z94.4	Estado de trasplante de hígado

Tabla S3. Lista de duplicidades terapéuticas

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
A02BA	Antagonistas del receptor H2	A02BA	Antagonistas del receptor H2
A02BA	Antagonistas del receptor H2	A02BB	Prostaglandinas
A02BA	Antagonistas del receptor H2	A02BC	Inhibidores de la bomba de protones
A02BA	Antagonistas del receptor H2	M01AE52	Esomeprazol y naproxeno
A02BB	Prostaglandinas	A02BB	Prostaglandinas
A02BB	Prostaglandinas	A02BC	Inhibidores de la bomba de protones
A02BB	Prostaglandinas	M01AE52	Esomeprazol y naproxeno
A02BC	Inhibidores de la bomba de protones	A02BC	Inhibidores de la bomba de protones
A02BC	Inhibidores de la bomba de protones	M01AE52	Esomeprazol y naproxeno
A10BA02	Metformina	A10BA02	Metformina
A10BB01	Glibenclamida	A10BB01	Glibenclamida
A10BB01	Glibenclamida	A10BB02	Clorpropamida
A10BB01	Glibenclamida	A10BB07	Glipizida
A10BB01	Glibenclamida	A10BB08	Gliquidona
A10BB01	Glibenclamida	A10BB09	Gliclazida
A10BB01	Glibenclamida	A10BB12	Glimepirida
A10BB01	Glibenclamida	A10BB91	Glisentida
A10BB02	Clorpropamida	A10BB02	Clorpropamida
A10BB02	Clorpropamida	A10BB07	Glipizida
A10BB02	Clorpropamida	A10BB08	Gliquidona
A10BB02	Clorpropamida	A10BB09	Gliclazida
A10BB02	Clorpropamida	A10BB12	Glimepirida
A10BB02	Clorpropamida	A10BB91	Glisentida
A10BB07	Glipizida	A10BB07	Glipizida
A10BB07	Glipizida	A10BB08	Gliquidona
A10BB07	Glipizida	A10BB09	Gliclazida
A10BB07	Glipizida	A10BB12	Glimepirida
A10BB07	Glipizida	A10BB91	Glisentida
A10BB08	Gliquidona	A10BB08	Gliquidona
A10BB08	Gliquidona	A10BB09	Gliclazida
A10BB08	Gliquidona	A10BB12	Glimepirida
A10BB08	Gliquidona	A10BB91	Glisentida
A10BB09	Gliclazida	A10BB12	Glimepirida
A10BB09	Gliclazida	A10BB91	Glisentida
A10BB12	Glimepirida	A10BB91	Glisentida

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
A10BB91	Glisentida	A10BB91	Glisentida
A10BB	Derivados de las sulfonilureas	A10BD06	Glimepirida y pioglitazona
A10BD05	Metformina y pioglitazona	A10BD05	Metformina y pioglitazona
A10BD05	Metformina y pioglitazona	A10BD07	Metformina y sitagliptina
A10BD05	Metformina y pioglitazona	A10BD08	Metformina y vildagliptina
A10BD05	Metformina y pioglitazona	A10BD10	Metformina y saxagliptina
A10BD05	Metformina y pioglitazona	A10BD11	Metformina y linagliptina
A10BD06	Glimepirida y pioglitazona	A10BD05	Metformina y pioglitazona
A10BD06	Glimepirida y pioglitazona	A10BD06	Glimepirida y pioglitazona
A10BD07	Metformina y sitagliptina	A10BD07	Metformina y sitagliptina
A10BD07	Metformina y sitagliptina	A10BD08	Metformina y vildagliptina
A10BD07	Metformina y sitagliptina	A10BD10	Metformina y saxagliptina
A10BD07	Metformina y sitagliptina	A10BD11	Metformina y linagliptina
A10BD07	Metformina y sitagliptina	A10BD13	Metformina y alogliptina
A10BD08	Metformina y vildagliptina	A10BD08	Metformina y vildagliptina
A10BD08	Metformina y vildagliptina	A10BD10	Metformina y saxagliptina
A10BD08	Metformina y vildagliptina	A10BD11	Metformina y linagliptina
A10BD08	Metformina y vildagliptina	A10BD13	Metformina y alogliptina
A10BD10	Metformina y saxagliptina	A10BD10	Metformina y saxagliptina
A10BD10	Metformina y saxagliptina	A10BD11	Metformina y linagliptina
A10BD10	Metformina y saxagliptina	A10BD13	Metformina y alogliptina
A10BD11	Metformina y linagliptina	A10BD11	Metformina y linagliptina
A10BD11	Metformina y linagliptina	A10BD13	Metformina y alogliptina
A10BD13	Metformina y alogliptina	A10BD13	Metformina y alogliptina
A10BD15	Metformina y dapagliflozina	A10BD15	Metformina y dapagliflozina
A10BD15	Metformina y dapagliflozina	A10BD16	Metformina y canagliflozina
A10BD15	Metformina y dapagliflozina	A10BD20	Metformina y empagliflozina
A10BD16	Metformina y canagliflozina	A10BD16	Metformina y canagliflozina
A10BD16	Metformina y canagliflozina	A10BD20	Metformina y empagliflozina
A10BD20	Metformina y empagliflozina	A10BD20	Metformina y empagliflozina
A10BG	Tiazolidinadionas	A10BD05	Metformina y pioglitazona
A10BG	Tiazolidinadionas	A10BD06	Glimepirida y pioglitazona
A10BH	Inhibidores de la 4 peptidasa (DPP- 4 peptidasa)	A10BD07	Metformina y sitagliptina
A10BH	Inhibidores de la 4 peptidasa (DPP- 4 peptidasa)	A10BD08	Metformina y vildagliptina
A10BH	Inhibidores de la 4 peptidasa (DPP- 4 peptidasa)	A10BD10	Metformina y saxagliptina

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
A10BH	Inhibidores de la 4 peptidasa (DPP- 4 peptidasa)	A10BD11	Metformina y linagliptina
A10BH	Inhibidores de la 4 peptidasa (DPP- 4 peptidasa)	A10BD13	Metformina y alogliptina
A10BH	Inhibidores de la 4 peptidasa (DPP- 4 peptidasa)	A10BH	Inhibidores de la 4 peptidasa (DPP- 4 peptidasa)
A10BJ	Análogos al péptido similar al glucagón (GLP1)	A10BJ	Análogos al péptido similar al glucagón (GLP1)
A10BK	Inhibidores del cotransportador sodioglucosa tipo 2	A10BD15	Metformina y dapagliflozina
A10BK	Inhibidores del cotransportador sodioglucosa tipo 2	A10BD16	Metformina y canagliflozina
A10BK	Inhibidores del cotransportador sodioglucosa tipo 2	A10BD20	Metformina y empagliflozina
A10BK	Inhibidores del cotransportador sodioglucosa tipo 2	A10BK	Inhibidores del cotransportador sodioglucosa tipo 2
A10BX02	Repaglinida	A10BX03	Nateglinida
A10BX03	Nateglinida	A10BX03	Nateglinida
A10BX04	Exenatida	A10BX04	Exenatida
A10BX04	Exenatida	A10BX07	Liraglutida
A10BX04	Exenatida	A10BX10	Lixisenatida
A10BX04	Exenatida	A10BX13	Albiglutida
A10BX04	Exenatida	A10BX14	Dulaglutida
A10BX07	Liraglutida	A10BX07	Liraglutida
A10BX07	Liraglutida	A10BX10	Lixisenatida
A10BX07	Liraglutida	A10BX13	Albiglutida
A10BX07	Liraglutida	A10BX14	Dulaglutida
A10BX09	Dapagliflozina	A10BD15	Metformina y dapagliflozina
A10BX09	Dapagliflozina	A10BD16	Metformina y canagliflozina
A10BX09	Dapagliflozina	A10BD20	Metformina y empagliflozina
A10BX09	Dapagliflozina	A10BX09	Dapagliflozina
A10BX09	Dapagliflozina	A10BX11	Canagliflozina
A10BX09	Dapagliflozina	A10BX12	Empagliflozina
A10BX10	Lixisenatida	A10BX10	Lixisenatida
A10BX10	Lixisenatida	A10BX13	Albiglutida
A10BX10	Lixisenatida	A10BX14	Dulaglutida
A10BX11	Canagliflozina	A10BD16	Metformina y canagliflozina
A10BX11	Canagliflozina	A10BD20	Metformina y empagliflozina
A10BX11	Canagliflozina	A10BX11	Canagliflozina
A10BX11	Canagliflozina	A10BX12	Empagliflozina

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
A10BX12	Empagliflozina	A10BD20	Metformina y empagliflozina
A10BX12	Empagliflozina	A10BX12	Empagliflozina
A10BX13	Albiglutida	A10BX13	Albiglutida
A10BX13	Albiglutida	A10BX14	Dulaglutida
A10BX14	Dulaglutida	A10BX14	Dulaglutida
A12AA	Calcio	A12AA	Calcio
A12AA	Calcio	A12AX	Calcio, combinaciones con, vitamina D y/o otros fármacos
A12AX	Calcio, combinaciones con, vitamina D y/o otros fármacos	A12AX	Calcio, combinaciones con, vitamina D y/o otros fármacos
A12BA	Potasio	A12BA	Potasio
B01AA03	Warfarina	B01AA07	Acenocumarol
B01AA	Antagonistas de la vitamina K	B01AE07	Dabigatrán etexilato
B01AA	Antagonistas de la vitamina K	B01AF	Inhibidores directos del factor Xa
B01AC06	Ácido acetilsalicílico antitrombótico	B01AC06	Ácido acetilsalicílico antitrombótico
B01AC06	Ácido acetilsalicílico antitrombótico	B01AC18	Triflusal
B01AC06	Ácido acetilsalicílico antitrombótico	B01AC30	Combinaciones antiagregantes plaquetarios excluida heparina
B01AC06	Ácido acetilsalicílico antitrombótico	C10BX06	Atorvastatina, ácido acetilsalicílico y ramipril
B01AC06	Ácido acetilsalicílico antitrombótico	N02BA01	Ácido acetilsalicílico analgésico
B01AC06	Ácido acetilsalicílico antitrombótico	N02BA51	Ácido acetilsalicílico, combinaciones excluyendo psicodélicos
B01AC18	Triflusal	B01AC18	Triflusal
B01AC18	Triflusal	B01AC30	Combinaciones antiagregantes plaquetarios excluida heparina
B01AC30	Combinaciones antiagregantes plaquetarios excluida heparina	B01AC30	Combinaciones antiagregantes plaquetarios excluida heparina
B01AC30	Combinaciones antiagregantes plaquetarios excluida heparina	C10BX06	Atorvastatina, ácido acetilsalicílico y ramipril
B01AE07	Dabigatrán etexilato	B01AE07	Dabigatrán etexilato
B01AE07	Dabigatrán etexilato	B01AF	Inhibidores directos del factor Xa
B01AF	Inhibidores directos del factor Xa	B01AF	Inhibidores directos del factor Xa
B03AA	Hierro bivalente, preparados orales	B03AA	Hierro bivalente, preparados orales
B03AA	Hierro bivalente, preparados orales	B03AB	Hierro trivalente, preparados orales
B03AA	Hierro bivalente, preparados orales	B03AD	Hierro en combinación con ácido fólico
B03AA	Hierro bivalente, preparados orales	B03AE	Hierro en otras combinaciones
B03AB	Hierro trivalente, preparados orales	B03AB	Hierro trivalente, preparados orales
B03AB	Hierro trivalente, preparados orales	B03AD	Hierro en combinación con ácido fólico
B03AB	Hierro trivalente, preparados orales	B03AE	Hierro en otras combinaciones

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
B03AD	Hierro en combinación con ácido fólico	B03AD	Hierro en combinación con ácido fólico
B03AD	Hierro en combinación con ácido fólico	B03AE	Hierro en otras combinaciones
B03AE	Hierro en otras combinaciones	B03AE	Hierro en otras combinaciones
C01AA	Glucósidos digitálicos	C01AA	Glucósidos digitálicos
C01BA	Antiarrítmicos de clase Ia	C01BA	Antiarrítmicos de clase Ia
C01BA	Antiarrítmicos de clase Ia	C01BC	Antiarrítmicos de clase Ic
C01BA	Antiarrítmicos de clase Ia	C01BD	Antiarrítmicos de clase III
C01BC04	Flecainida	C01BC04	Flecainida
C01BC	Antiarrítmicos de clase Ic	C01BD	Antiarrítmicos de clase III
C01BD	Antiarrítmicos de clase III	C01BD	Antiarrítmicos de clase III
C02CA01	Prazosina	C02CA04	Doxazosina
C02CA01	Prazosina	C02CA05	Terazosina
C02CA04	Doxazosina	C02CA05	Terazosina
C02CA05	Terazosina	C02CA05	Terazosina
C02CA	Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos	G04CA	Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos
C03AA	Tiazidas, monofármacos	C03AA	Tiazidas, monofármacos
C03AA	Tiazidas, monofármacos	C03AX	Tiazidas, combinaciones con otros fármacos
C03AA	Tiazidas, monofármacos	C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas
C03AA	Tiazidas, monofármacos	C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C03AA	Tiazidas, monofármacos	C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos
C03AA	Tiazidas, monofármacos	C09DX01	Valsartán, amlodipino y hidroclorotiazida
C03AA	Tiazidas, monofármacos	C09DX03	Olmesartán medoxomilo, amlodipino y hidroclorotiazida
C03AX	Tiazidas, combinaciones con otros fármacos	C03AX	Tiazidas, combinaciones con otros fármacos
C03AX	Tiazidas, combinaciones con otros fármacos	C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas
C03AX	Tiazidas, combinaciones con otros fármacos	C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C03AX	Tiazidas, combinaciones con otros fármacos	C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos
C03AX	Tiazidas, combinaciones con otros fármacos	C09DX01	Valsartán, amlodipino y hidroclorotiazida
C03AX	Tiazidas, combinaciones con otros fármacos	C09DX03	Olmesartán medoxomilo, amlodipino y hidroclorotiazida
C03BA	Diuréticos: sulfamidas, solas	C03BA	Diuréticos: sulfamidas, solas
C03BA04	Clortalidona	C03CA02	Bumetanida

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C03BA04	Clortalidona	C03CA03	Piretanida
C03BA04	Clortalidona	C03CA04	Torasemida
C03BA10	Xipamida	C03CA01	Furosemida
C03BA10	Xipamida	C03CA02	Bumetanida
C03BA10	Xipamida	C03CA03	Piretanida
C03BA10	Xipamida	C03CA04	Torasemida
C03BA10	Xipamida	C03CA02	Bumetanida
C03BA11	Indapamida	C03CA01	Furosemida
C03BA11	Indapamida	C03CA02	Bumetanida
C03BA11	Indapamida	C03CA03	Piretanida
C03BA11	Indapamida	C03CA04	Torasemida
C03BA	Diuréticos: sulfamidas, solas	C03EA06	Clortalidona y espironolactona
C03BA	Diuréticos: sulfamidas, solas	C03EB	Diuréticos de techo alto y agentes ahorradores de potasio
C03CA01	Furosemida	C03CA01	Furosemida
C03CA01	Furosemida	C03CA02	Bumetanida
C03CA01	Furosemida	C03CA03	Piretanida
C03CA01	Furosemida	C03CA04	Torasemida
C03CA02	Bumetanida	C03CA02	Bumetanida
C03CA02	Bumetanida	C03CA03	Piretanida
C03CA02	Bumetanida	C03CA04	Torasemida
C03CA03	Piretanida	C03CA03	Piretanida
C03CA03	Piretanida	C03CA04	Torasemida
C03CA	Diuréticos de techo alto: sulfamidas, solas	C03EA06	Clortalidona y espironolactona
C03CA	Diuréticos de techo alto: sulfamidas, solas	C03EB	Diuréticos de techo alto y agentes ahorradores de potasio
C03DA	Antagonistas de la aldosterona	C03DA	Antagonistas de la aldosterona
C03DA	Antagonistas de la aldosterona	C03EA	Diuréticos de techo bajo y agentes ahorradores de potasio
C03DA	Antagonistas de la aldosterona	C03EB	Diuréticos de techo alto y agentes ahorradores de potasio
C03EA	Diuréticos de techo bajo y agentes ahorradores de potasio	C03EA	Diuréticos de techo bajo y agentes ahorradores de potasio
C03EA	Diuréticos de techo bajo y agentes ahorradores de potasio	C03EB	Diuréticos de techo alto y agentes ahorradores de potasio
C03EB	Diuréticos de techo alto y agentes ahorradores de potasio	C03EB	Diuréticos de techo alto y agentes ahorradores de potasio
C03EB	Diuréticos de techo alto y agentes ahorradores de potasio	C03EB	Diuréticos de techo alto y agentes ahorradores de potasio
C07AA02	Oxprenolol	C07AA02	Oxprenolol

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C07AA02	Oxprenolol	C07AA05	Propranolol
C07AA02	Oxprenolol	C07AA07	Sotalol
C07AA02	Oxprenolol	C07AA12	Nadolol
C07AA05	Propranolol	C07AA07	Sotalol
C07AA05	Propranolol	C07AA12	Nadolol
C07AA07	Sotalol	C07AA07	Sotalol
C07AA07	Sotalol	C07AA12	Nadolol
C07AA	Agentes beta- bloqueantes no selectivos	C07AB	Agentes beta- bloqueantes selectivos
C07AA	Agentes beta- bloqueantes no selectivos	C07AG	Agentes bloqueantes alfa y beta
C07AA	Agentes beta- bloqueantes no selectivos	C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas
C07AA	Agentes beta- bloqueantes no selectivos	C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos
C07AA	Agentes beta- bloqueantes no selectivos	C07DB	Agentes betabloqueantes selectivos, tiazidas y otros diuréticos
C07AA	Agentes beta- bloqueantes no selectivos	C07FB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros antihipertensivos
C07AB02	Metoprolol	C07AB02	Metoprolol
C07AB02	Metoprolol	C07AB03	Atenolol
C07AB02	Metoprolol	C07AB07	Bisoprolol
C07AB02	Metoprolol	C07AB08	Celiprolol
C07AB02	Metoprolol	C07AB12	Nebivolol
C07AB03	Atenolol	C07AB03	Atenolol
C07AB03	Atenolol	C07AB07	Bisoprolol
C07AB03	Atenolol	C07AB08	Celiprolol
C07AB03	Atenolol	C07AB12	Nebivolol
C07AB07	Bisoprolol	C07AB08	Celiprolol
C07AB07	Bisoprolol	C07AB12	Nebivolol
C07AB08	Celiprolol	C07AB08	Celiprolol
C07AB08	Celiprolol	C07AB08	Celiprolol
C07AB08	Celiprolol	C07AB08	Celiprolol
C07AB	Agentes beta- bloqueantes selectivos	C07AG	Agentes bloqueantes alfa y beta
C07AB02	Metoprolol	C07BB03	Atenolol y tiazidas
C07AB02	Metoprolol	C07BB07	Bisoprolol y tiazidas
C07AB02	Metoprolol	C07BB12	Nebivolol y tiazidas
C07AB03	Atenolol	C07BB03	Atenolol y tiazidas
C07AB03	Atenolol	C07BB07	Bisoprolol y tiazidas
C07AB03	Atenolol	C07BB12	Nebivolol y tiazidas

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C07AB07	Bisoprolol	C07BB03	Atenolol y tiazidas
C07AB07	Bisoprolol	C07BB12	Nebivolol y tiazidas
C07AB08	Celiprolol	C07BB03	Atenolol y tiazidas
C07AB08	Celiprolol	C07BB07	Bisoprolol y tiazidas
C07AB08	Celiprolol	C07BB12	Nebivolol y tiazidas
C07AB12	Nebivolol	C07BB03	Atenolol y tiazidas
C07AB12	Nebivolol	C07BB07	Bisoprolol y tiazidas
C07AB12	Nebivolol	C07BB12	Nebivolol y tiazidas
C07AB	Agentes beta- bloqueantes selectivos	C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos
C07AB	Agentes beta- bloqueantes selectivos	C07DB	Agentes betabloqueantes selectivos, tiazidas y otros diuréticos
C07AB	Agentes beta- bloqueantes selectivos	C07FB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros antihipertensivos
C07AG01	Labetalol	C07AG02	Carvedilol
C07AG	Agentes bloqueantes alfa y beta	C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas
C07AG	Agentes bloqueantes alfa y beta	C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos
C07AG	Agentes bloqueantes alfa y beta	C07DB	Agentes betabloqueantes selectivos, tiazidas y otros diuréticos
C07AG	Agentes bloqueantes alfa y beta	C07FB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros antihipertensivos
C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas	C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas
C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas	C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas
C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas	C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos
C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas	C07DB	Agentes betabloqueantes selectivos, tiazidas y otros diuréticos
C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas	C07FB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros antihipertensivos
C07BB03	Atenolol y tiazidas	C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C07BB03	Atenolol y tiazidas	C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos
C07BB03	Atenolol y tiazidas	C09DX01	Valsartán, amlodipino y hidroclorotiazida
C07BB03	Atenolol y tiazidas	C09DX03	Olmesartán medoxomilo, amlodipino y hidroclorotiazida
C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos	C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos
C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos	C07DB	Agentes betabloqueantes selectivos, tiazidas y otros diuréticos

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos	C07FB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros antihipertensivos
C07DB	Agentes betabloqueantes selectivos, tiazidas y otros diuréticos	C07DB	Agentes betabloqueantes selectivos, tiazidas y otros diuréticos
C07DB	Agentes betabloqueantes selectivos, tiazidas y otros diuréticos	C07FB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros antihipertensivos
C07FB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros antihipertensivos	C07FB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros antihipertensivos
C08CA01	Amlodipino	C08CA01	Amlodipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA02	Felodipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA03	Isradipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA04	Nicardipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA05	Nifedipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA06	Nimodipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA07	Nisoldipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA08	Nitrendipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA09	Lacidipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA11	Manidipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA01	Amlodipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA02	Felodipino	C08CA02	Felodipino
C08CA02	Felodipino	C08CA03	Isradipino
C08CA02	Felodipino	C08CA04	Nicardipino
C08CA02	Felodipino	C08CA05	Nifedipino
C08CA02	Felodipino	C08CA06	Nimodipino
C08CA02	Felodipino	C08CA07	Nisoldipino
C08CA02	Felodipino	C08CA08	Nitrendipino
C08CA02	Felodipino	C08CA09	Lacidipino
C08CA02	Felodipino	C08CA11	Manidipino
C08CA02	Felodipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA02	Felodipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA03	Isradipino	C08CA03	Isradipino
C08CA03	Isradipino	C08CA04	Nicardipino
C08CA03	Isradipino	C08CA05	Nifedipino
C08CA03	Isradipino	C08CA06	Nimodipino
C08CA03	Isradipino	C08CA07	Nisoldipino
C08CA03	Isradipino	C08CA08	Nitrendipino
C08CA03	Isradipino	C08CA09	Lacidipino

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C08CA03	Isradipino	C08CA11	Manidipino
C08CA03	Isradipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA03	Isradipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA04	Nicardipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA05	Nifedipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA06	Nimodipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA07	Nisoldipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA08	Nitrendipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA09	Lacidipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA11	Manidipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA04	Nicardipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA05	Nifedipino	C08CA06	Nimodipino
C08CA05	Nifedipino	C08CA07	Nisoldipino
C08CA05	Nifedipino	C08CA08	Nitrendipino
C08CA05	Nifedipino	C08CA09	Lacidipino
C08CA05	Nifedipino	C08CA11	Manidipino
C08CA05	Nifedipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA05	Nifedipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA06	Nimodipino	C08CA06	Nimodipino
C08CA06	Nimodipino	C08CA07	Nisoldipino
C08CA06	Nimodipino	C08CA08	Nitrendipino
C08CA06	Nimodipino	C08CA09	Lacidipino
C08CA06	Nimodipino	C08CA11	Manidipino
C08CA06	Nimodipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA06	Nimodipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA07	Nisoldipino	C08CA07	Nisoldipino
C08CA07	Nisoldipino	C08CA08	Nitrendipino
C08CA07	Nisoldipino	C08CA09	Lacidipino
C08CA07	Nisoldipino	C08CA11	Manidipino
C08CA07	Nisoldipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA07	Nisoldipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA08	Nitrendipino	C08CA08	Nitrendipino
C08CA08	Nitrendipino	C08CA09	Lacidipino
C08CA08	Nitrendipino	C08CA11	Manidipino
C08CA08	Nitrendipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA08	Nitrendipino	C08CA13	Lercanidipino

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C08CA09	Lacidipino	C08CA09	Lacidipino
C08CA09	Lacidipino	C08CA11	Manidipino
C08CA09	Lacidipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA09	Lacidipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA11	Manidipino	C08CA11	Manidipino
C08CA11	Manidipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA11	Manidipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA12	Barnidipino	C08CA12	Barnidipino
C08CA12	Barnidipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA13	Lercanidipino	C08CA13	Lercanidipino
C08CA	Derivados de la dihidropiridina	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C08CA	Derivados de la dihidropiridina	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C08CA	Derivados de la dihidropiridina	C09DX01	Valsartán, amlodipino y hidroclorotiazida
C08CA	Derivados de la dihidropiridina	C09DX03	Olmesartán medoxomilo, amlodipino y hidroclorotiazida
C08CA	Derivados de la dihidropiridina	C10BX03	Atorvastatina y amlodipino
C08DA	Derivados de la fenilalquilamina	C08DB	Derivados de la benzotiazepina
C08DA	Derivados de la fenilalquilamina	C09BB10	Verapamilo y trandolapril
C08DB	Derivados de la benzotiazepina	C09BB10	Verapamilo y trandolapril
C09AA01	Captopril	C09AA02	Enalapril
C09AA01	Captopril	C09AA03	Lisinopril
C09AA01	Captopril	C09AA04	Perindopril
C09AA01	Captopril	C09AA05	Ramipril
C09AA01	Captopril	C09AA06	Quinapril
C09AA01	Captopril	C09AA07	Benazepril
C09AA01	Captopril	C09AA08	Cilazapril
C09AA01	Captopril	C09AA09	Fosinopril
C09AA01	Captopril	C09AA10	Trandolapril
C09AA01	Captopril	C09AA11	Espirapril
C09AA01	Captopril	C09AA12	Delapril
C09AA01	Captopril	C09AA15	Zofenopril
C09AA01	Captopril	C09AA16	Imidapril
C09AA02	Enalapril	C09AA03	Lisinopril
C09AA02	Enalapril	C09AA04	Perindopril
C09AA02	Enalapril	C09AA05	Ramipril
C09AA02	Enalapril	C09AA06	Quinapril

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09AA02	Enalapril	C09AA07	Benazepril
C09AA02	Enalapril	C09AA08	Cilazapril
C09AA02	Enalapril	C09AA09	Fosinopril
C09AA02	Enalapril	C09AA10	Trandolapril
C09AA02	Enalapril	C09AA11	Espirapril
C09AA02	Enalapril	C09AA12	Delapril
C09AA02	Enalapril	C09AA15	Zofenopril
C09AA02	Enalapril	C09AA16	Imidapril
C09AA03	Lisinopril	C09AA04	Perindopril
C09AA03	Lisinopril	C09AA05	Ramipril
C09AA03	Lisinopril	C09AA06	Quinapril
C09AA03	Lisinopril	C09AA07	Benazepril
C09AA03	Lisinopril	C09AA08	Cilazapril
C09AA03	Lisinopril	C09AA09	Fosinopril
C09AA03	Lisinopril	C09AA10	Trandolapril
C09AA03	Lisinopril	C09AA11	Espirapril
C09AA03	Lisinopril	C09AA12	Delapril
C09AA03	Lisinopril	C09AA15	Zofenopril
C09AA03	Lisinopril	C09AA16	Imidapril
C09AA04	Perindopril	C09AA05	Ramipril
C09AA04	Perindopril	C09AA06	Quinapril
C09AA04	Perindopril	C09AA07	Benazepril
C09AA04	Perindopril	C09AA08	Cilazapril
C09AA04	Perindopril	C09AA09	Fosinopril
C09AA04	Perindopril	C09AA10	Trandolapril
C09AA04	Perindopril	C09AA11	Espirapril
C09AA04	Perindopril	C09AA12	Delapril
C09AA04	Perindopril	C09AA15	Zofenopril
C09AA04	Perindopril	C09AA16	Imidapril
C09AA05	Ramipril	C09AA06	Quinapril
C09AA05	Ramipril	C09AA07	Benazepril
C09AA05	Ramipril	C09AA08	Cilazapril
C09AA05	Ramipril	C09AA09	Fosinopril
C09AA05	Ramipril	C09AA10	Trandolapril
C09AA05	Ramipril	C09AA11	Espirapril
C09AA05	Ramipril	C09AA12	Delapril
C09AA05	Ramipril	C09AA15	Zofenopril

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09AA05	Ramipril	C09AA16	Imidapril
C09AA06	Quinapril	C09AA07	Benazepril
C09AA06	Quinapril	C09AA08	Cilazapril
C09AA06	Quinapril	C09AA09	Fosinopril
C09AA06	Quinapril	C09AA10	Trandolapril
C09AA06	Quinapril	C09AA11	Espirapril
C09AA06	Quinapril	C09AA12	Delapril
C09AA06	Quinapril	C09AA15	Zofenopril
C09AA06	Quinapril	C09AA16	Imidapril
C09AA07	Benazepril	C09AA08	Cilazapril
C09AA07	Benazepril	C09AA09	Fosinopril
C09AA07	Benazepril	C09AA10	Trandolapril
C09AA07	Benazepril	C09AA11	Espirapril
C09AA07	Benazepril	C09AA12	Delapril
C09AA07	Benazepril	C09AA15	Zofenopril
C09AA07	Benazepril	C09AA16	Imidapril
C09AA08	Cilazapril	C09AA09	Fosinopril
C09AA08	Cilazapril	C09AA10	Trandolapril
C09AA08	Cilazapril	C09AA11	Espirapril
C09AA08	Cilazapril	C09AA12	Delapril
C09AA08	Cilazapril	C09AA15	Zofenopril
C09AA08	Cilazapril	C09AA16	Imidapril
C09AA09	Fosinopril	C09AA10	Trandolapril
C09AA09	Fosinopril	C09AA11	Espirapril
C09AA09	Fosinopril	C09AA12	Delapril
C09AA09	Fosinopril	C09AA15	Zofenopril
C09AA09	Fosinopril	C09AA16	Imidapril
C09AA10	Trandolapril	C09AA11	Espirapril
C09AA10	Trandolapril	C09AA12	Delapril
C09AA10	Trandolapril	C09AA15	Zofenopril
C09AA10	Trandolapril	C09AA16	Imidapril
C09AA11	Espirapril	C09AA12	Delapril
C09AA11	Espirapril	C09AA15	Zofenopril
C09AA11	Espirapril	C09AA16	Imidapril
C09AA12	Delapril	C09AA15	Zofenopril
C09AA12	Delapril	C09AA16	Imidapril
C09AA15	Zofenopril	C09AA16	Imidapril

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09AA01	Captopril	C09BA02	Enalapril y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA01	Captopril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA02	Enalapril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA01	Captopril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA02	Enalapril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA03	Lisinopril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA01	Captopril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA02	Enalapril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA04	Perindopril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA05	Ramipril	C09BA01	Captopril y diuréticos

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09AA05	Ramipril	C09BA02	Enalapril y diuréticos
C09AA05	Ramipril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA05	Ramipril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA05	Ramipril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA05	Ramipril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA05	Ramipril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA05	Ramipril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA05	Ramipril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA01	Captopril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA02	Enalapril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA06	Quinapril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA01	Captopril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA02	Enalapril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA01	Captopril y diuréticos
C09AA07	Benazepril	C09BA02	Enalapril y diuréticos
C09AA08	Cilazapril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA08	Cilazapril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA08	Cilazapril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA08	Cilazapril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA08	Cilazapril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA08	Cilazapril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA08	Cilazapril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA09	Fosinopril	C09BA01	Captopril y diuréticos
C09AA09	Fosinopril	C09BA02	Enalapril y diuréticos

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09AA09	Fosinopril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA09	Fosinopril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA09	Fosinopril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA09	Fosinopril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA09	Fosinopril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA09	Fosinopril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA09	Fosinopril	C09BA15	Zofenopril y diuréticos
C09AA10	Trandolapril	C09B	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C09AA11	Espirapril	C09B	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C09AA12	Delapril	C09B	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA01	Captopril y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA02	Enalapril y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA03	Lisinopril y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA04	Perindopril y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA05	Ramipril y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA06	Quinapril y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA07	Benazepril y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA08	Cilazapril y diuréticos
C09AA15	Zofenopril	C09BA09	Fosinopril y diuréticos
C09AA16	Imidapril	C09B	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C09AA01	Captopril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09AA02	Enalapril	C09BB05	Ramipril y felodipino
C09AA02	Enalapril	C09BB06	Enalapril y nitrendipino
C09AA02	Enalapril	C09BB10	Trandolapril y verapamilo
C09AA02	Enalapril	C09BB12	Delapril y manidipino
C09AA03	Lisinopril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09AA04	Perindopril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09AA05	Ramipril	C09BB02	Enalapril y lercanidipino
C09AA05	Ramipril	C09BB06	Enalapril y nitrendipino
C09AA05	Ramipril	C09BB10	Trandolapril y verapamilo
C09AA05	Ramipril	C09BB12	Delapril y manidipino
C09AA06	Quinapril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09AA07	Benazepril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09AA08	Cilazapril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09AA09	Fosinopril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09AA10	Trandolapril	C09BB02	Enalapril y lercanidipino
C09AA10	Trandolapril	C09BB05	Ramipril y felodipino
C09AA10	Trandolapril	C09BB06	Enalapril y nitrendipino
C09AA10	Trandolapril	C09BB12	Delapril y manidipino
C09AA11	Espirapril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09AA12	Delapril	C09BB02	Enalapril y lercanidipino
C09AA12	Delapril	C09BB05	Ramipril y felodipino
C09AA12	Delapril	C09BB06	Enalapril y nitrendipino
C09AA12	Delapril	C09BB10	Trandolapril y verapamilo
C09AA15	Zofenopril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09AA16	Imidapril	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos	C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos	C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos	C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos
C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio	C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio
C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio	C09DX01	Valsartán, amlodipino y hidroclorotiazida
C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio	C09DX03	Olmesartán medoxomilo, amlodipino y hidroclorotiazida
C09BB	Inhibidores de la ECA y bloqueantes de canales de calcio	C10BX03	Atorvastatina y amlodipino
C09CA01	Losartán	C09CA02	Eprosartán
C09CA01	Losartán	C09CA03	Valsartán
C09CA01	Losartán	C09CA04	Irbesartán
C09CA01	Losartán	C09CA06	Candesartán
C09CA01	Losartán	C09CA07	Telmisartán
C09CA01	Losartán	C09CA08	Olmesartán medoxomilo
C09CA02	Eprosartán	C09CA03	Valsartán
C09CA02	Eprosartán	C09CA04	Irbesartán

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09CA02	Eprosartán	C09CA06	Candesartán
C09CA02	Eprosartán	C09CA07	Telmisartán
C09CA02	Eprosartán	C09CA08	Olmesartán medoxomilo
C09CA03	Valsartán	C09CA04	Irbesartán
C09CA03	Valsartán	C09CA06	Candesartán
C09CA03	Valsartán	C09CA07	Telmisartán
C09CA03	Valsartán	C09CA08	Olmesartán medoxomilo
C09CA04	Irbesartán	C09CA06	Candesartán
C09CA04	Irbesartán	C09CA07	Telmisartán
C09CA04	Irbesartán	C09CA08	Olmesartán medoxomilo
C09CA06	Candesartán	C09CA07	Telmisartán
C09CA06	Candesartán	C09CA08	Olmesartán medoxomilo
C09CA07	Telmisartán	C09CA08	Olmesartán medoxomilo
C09CA01	Losartán	C09DA02	Eprosartán y diuréticos
C09CA01	Losartán	C09DA03	Valsartán y diuréticos
C09CA01	Losartán	C09DA04	Irbesartán y diuréticos
C09CA01	Losartán	C09DA06	Candesartán y diuréticos
C09CA01	Losartán	C09DA07	Telmisartán y diuréticos
C09CA01	Losartán	C09DA08	Olmesartán medoxomilo y diuréticos
C09CA02	Eprosartán	C09DA01	Losartán y diuréticos
C09CA02	Eprosartán	C09DA03	Valsartán y diuréticos
C09CA02	Eprosartán	C09DA04	Irbesartán y diuréticos
C09CA02	Eprosartán	C09DA06	Candesartán y diuréticos
C09CA02	Eprosartán	C09DA07	Telmisartán y diuréticos
C09CA02	Eprosartán	C09DA08	Olmesartán medoxomilo y diuréticos
C09CA03	Valsartán	C09DA01	Losartán y diuréticos
C09CA03	Valsartán	C09DA02	Eprosartán y diuréticos
C09CA03	Valsartán	C09DA04	Irbesartán y diuréticos
C09CA03	Valsartán	C09DA06	Candesartán y diuréticos
C09CA03	Valsartán	C09DA07	Telmisartán y diuréticos
C09CA03	Valsartán	C09DA08	Olmesartán medoxomilo y diuréticos
C09CA04	Irbesartán	C09DA01	Losartán y diuréticos
C09CA04	Irbesartán	C09DA02	Eprosartán y diuréticos
C09CA04	Irbesartán	C09DA03	Valsartán y diuréticos
C09CA04	Irbesartán	C09DA06	Candesartán y diuréticos
C09CA04	Irbesartán	C09DA07	Telmisartán y diuréticos
C09CA04	Irbesartán	C09DA08	Olmesartán medoxomilo y diuréticos

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09CA06	Candesartán	C09DA01	Losartán y diuréticos
C09CA06	Candesartán	C09DA02	Eprosartán y diuréticos
C09CA06	Candesartán	C09DA03	Valsartán y diuréticos
C09CA06	Candesartán	C09DA04	Irbesartán y diuréticos
C09CA06	Candesartán	C09DA07	Telmisartán y diuréticos
C09CA06	Candesartán	C09DA08	Olmesartán medoxomilo y diuréticos
C09CA07	Telmisartán	C09DA01	Losartán y diuréticos
C09CA07	Telmisartán	C09DA02	Eprosartán y diuréticos
C09CA07	Telmisartán	C09DA03	Valsartán y diuréticos
C09CA07	Telmisartán	C09DA04	Irbesartán y diuréticos
C09CA07	Telmisartán	C09DA06	Candesartán y diuréticos
C09CA07	Telmisartán	C09DA08	Olmesartán medoxomilo y diuréticos
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DA01	Losartán y diuréticos
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DA02	Eprosartán y diuréticos
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DA03	Valsartán y diuréticos
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DA04	Irbesartán y diuréticos
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DA06	Candesartán y diuréticos
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DA07	Telmisartán y diuréticos
C09CA	Antagonistas de angiotensina II, monofármacos	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C09CA01	Losartán	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C09CA02	Eprosartán	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C09CA03	Valsartán	C09DB02	Olmesartán medoxomilo y amlodipino
C09CA03	Valsartán	C09DB04	Telmisartán y amlodipino
C09CA04	Irbesartán	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C09CA06	Candesartán	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C09CA07	Telmisartán	C09DB01	Valsartán y amlodipino
C09CA07	Telmisartán	C09DB02	Olmesartán medoxomilo y amlodipino
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DB01	Valsartán y amlodipino
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DB04	Telmisartán y amlodipino
C09CA01	Losartán	C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones
C09CA02	Eprosartán	C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones
C09CA03	Valsartán	C09DX03	Olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C09CA04	Irbesartán	C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones
C09CA06	Candesartán	C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones
C09CA07	Telmisartán	C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones
C09CA08	Olmesartán medoxomilo	C09DX01	Valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida
C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos	C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos
C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos	C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos
C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos	C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones
C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio	C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio
C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio	C09DX01	Valsartán, amlodipino y hidroclorotiazida
C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio	C09DX03	Olmesartán medoxomilo, amlodipino y hidroclorotiazida
C09DB	Antagonistas de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio	C10BX03	Atorvastatina y amlodipino
C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones	C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones
C09DX01	Valsartán, amlodipino y hidroclorotiazida	C10BX03	Atorvastatina y amlodipino
C09DX03	Olmesartán medoxomilo, amlodipino y hidroclorotiazida	C10BX03	Atorvastatina y amlodipino
C10AA	Inhibidores de la HMG CoA reductasa	C10AA	Inhibidores de la HMG CoA reductasa
C10AA	Inhibidores de la HMG CoA reductasa	C10BA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos
C10AA	Inhibidores de la HMG CoA reductasa	C10BX	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones
C10AB02	Bezafibrato	C10AB02	Bezafibrato
C10AB02	Bezafibrato	C10AB04	Gemfibrozilo
C10AB02	Bezafibrato	C10AB05	Fenofibrato
C10AB04	Gemfibrozilo	C10AB05	Fenofibrato
C10AB05	Fenofibrato	C10AB05	Fenofibrato
C10AB	Fibratos	C10BA03	Pravastatina/fenofibrato
C10AX09	Ezetimibe	C10AX09	Ezetimibe
C10AX09	Ezetimibe	C10BA02	Ezetimibe/simvastatina
C10AX09	Ezetimibe	C10BA05	Ezetimibe/atorvastatina

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
C10BA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos	C10BA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos
C10BX	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones	C10BA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos
C10BX	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones	C10BX	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones
G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno	G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno
G04BD	Antiespasmódicos urinarios	G04BD	Antiespasmódicos urinarios
G04BD	Antiespasmódicos urinarios	G04CA52	Tamsulosina/dutasterida
G04CA01	Alfuzosina	G04CA01	Alfuzosina
G04CA01	Alfuzosina	G04CA02	Tamsulosina
G04CA01	Alfuzosina	G04CA03	Terazosina
G04CA01	Alfuzosina	G04CA04	Silodosina
G04CA01	Alfuzosina	G04CA52	Tamsulosina y dutasterida
G04CA02	Tamsulosina	G04CA02	Tamsulosina
G04CA02	Tamsulosina	G04CA03	Terazosina
G04CA02	Tamsulosina	G04CA04	Silodosina
G04CA02	Tamsulosina	G04CA52	Tamsulosina y dutasterida
G04CA03	Terazosina	G04CA04	Silodosina
G04CA03	Terazosina	G04CA52	Tamsulosina y dutasterida
G04CA04	Silodosina	G04CA04	Silodosina
G04CA04	Silodosina	G04CA52	Tamsulosina y dutasterida
G04CA52	Tamsulosina y dutasterida	G04CA52	Tamsulosina y dutasterida
G04CB	Inhibidores de la testosterona 5-alfa reductasa	G04CA52	Tamsulosina y dutasterida
G04CB	Inhibidores de la testosterona 5-alfa reductasa	G04CB	Inhibidores de la testosterona 5-alfa reductasa
H02AA	Mineralocorticoides	H02AA	Mineralocorticoides
H02AA	Mineralocorticoides	H02AB01	Betametasona
H02AA	Mineralocorticoides	H02AB06	Prednisolona
H02AA	Mineralocorticoides	H02AB08	Triamcinolona
H02AA	Mineralocorticoides	H02BX	Corticosteroides para uso sistémico, combinaciones
H02AB01	Betametasona	H02AB01	Betametasona
H02AB01	Betametasona	H02AB02	Dexametasona
H02AB01	Betametasona	H02AB04	Metilprednisolona
H02AB01	Betametasona	H02AB06	Prednisolona

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
H02AB01	Betametasona	H02AB07	Prednisona
H02AB01	Betametasona	H02AB08	Triamcinolona
H02AB01	Betametasona	H02AB09	Hidrocortisona
H02AB01	Betametasona	H02AB13	Deflazacort
H02AB02	Dexametasona	H02AB04	Metilprednisolona
H02AB02	Dexametasona	H02AB06	Prednisolona
H02AB02	Dexametasona	H02AB07	Prednisona
H02AB02	Dexametasona	H02AB08	Triamcinolona
H02AB02	Dexametasona	H02AB09	Hidrocortisona
H02AB02	Dexametasona	H02AB13	Deflazacort
H02AB04	Metilprednisolona	H02AB06	Prednisolona
H02AB04	Metilprednisolona	H02AB07	Prednisona
H02AB04	Metilprednisolona	H02AB08	Triamcinolona
H02AB04	Metilprednisolona	H02AB09	Hidrocortisona
H02AB04	Metilprednisolona	H02AB13	Deflazacort
H02AB06	Prednisolona	H02AB06	Prednisolona
H02AB06	Prednisolona	H02AB07	Prednisona
H02AB06	Prednisolona	H02AB08	Triamcinolona
H02AB06	Prednisolona	H02AB09	Hidrocortisona
H02AB06	Prednisolona	H02AB13	Deflazacort
H02AB07	Prednisona	H02AB08	Triamcinolona
H02AB07	Prednisona	H02AB09	Hidrocortisona
H02AB07	Prednisona	H02AB13	Deflazacort
H02AB08	Triamcinolona	H02AB08	Triamcinolona
H02AB08	Triamcinolona	H02AB09	Hidrocortisona
H02AB08	Triamcinolona	H02AB13	Deflazacort
H02AB09	Hidrocortisona	H02AB09	Hidrocortisona
H02AB09	Hidrocortisona	H02AB13	Deflazacort
H02AB	Glucocorticoides	H02BX	Corticosteroides para uso sistémico, combinaciones
H02BX	Corticosteroides para uso sistémico, combinaciones	H02BX	Corticosteroides para uso sistémico, combinaciones
H05AA	Hormonas paratiroideas y análogos	G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno
H05AA	Hormonas paratiroideas y análogos	H05AA	Hormonas paratiroideas y análogos
H05AA	Hormonas paratiroideas y análogos	H05BA	Preparados con calcitonina
H05AA	Hormonas paratiroideas y análogos	M05BA	Bifosfonatos
H05AA	Hormonas paratiroideas y análogos	M05BB	Bifosfonatos, combinaciones

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
H05AA	Hormonas paratiroideas y análogos	M05BX	Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización
H05BA	Preparados con calcitonina	G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno
H05BA	Preparados con calcitonina	H05BA	Preparados con calcitonina
H05BA	Preparados con calcitonina	M05BA	Bifosfonatos
H05BA	Preparados con calcitonina	M05BB	Bifosfonatos, combinaciones
H05BA	Preparados con calcitonina	M05BX	Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización
J01AA	Tetraciclinas	J01AA	Tetraciclinas
J01CA01	Ampicilina	J01CA01	Ampicilina
J01CA01	Ampicilina	J01CA04	Amoxicilina
J01CA01	Ampicilina	J01CA51	Ampicilina, combinaciones con
J01CA04	Amoxicilina	J01CA51	Ampicilina, combinaciones con
J01CA51	Ampicilina, combinaciones con	J01CA51	Ampicilina, combinaciones con
J01CA	Penicilinas con espectro ampliado	J01CE	Penicilinas sensibles a la betalactamasa
J01CA	Penicilinas con espectro ampliado	J01CF	Penicilinas resistentes a la betalactamasa
J01CA	Penicilinas con espectro ampliado	J01CR	Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la betalactamasa
J01CE	Penicilinas sensibles a la betalactamasa	J01CE	Penicilinas sensibles a la betalactamasa
J01CE	Penicilinas sensibles a la betalactamasa	J01CF	Penicilinas resistentes a la betalactamasa
J01CE	Penicilinas sensibles a la betalactamasa	J01CR	Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la betalactamasa
J01CF	Penicilinas resistentes a la betalactamasa	J01CF	Penicilinas resistentes a la betalactamasa
J01CF	Penicilinas resistentes a la betalactamasa	J01CR	Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la betalactamasa
J01CR	Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la betalactamasa	J01CR	Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la betalactamasa
J01C	Antibacterianos betalactámicos, penicilinas	J01D	Otros antibacterianos betalactámicos
J01D	Otros antibacterianos betalactámicos	J01D	Otros antibacterianos betalactámicos
J01FA	Macrólidos	J01FA	Macrólidos
J01M	Quinolonas antibacterianas	J01M	Quinolonas antibacterianas
L02BG	Inhibidores de la aromatasa	L02BG	Inhibidores de la aromatasa
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AA	Butilpirazolidinas
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AC	Oxicams
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AE	Derivados del ácido propiónico
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AG	Fenamatos

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AH	Coxibs
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AX01	Nabumetona
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AX22	Morniflumato
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AX24	Oxaceprol
M01AA	Butilpirazolidinas	M01AX93	Isonixina
M01AA	Butilpirazolidinas	M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides
M01AB01	Indometacina	M01AB05	Diclofenaco
M01AB01	Indometacina	M01AB16	Aceclofenaco
M01AB01	Indometacina	M01AB55	Diclofenaco, combinaciones con
M01AB05	Diclofenaco	M01AB05	Diclofenaco
M01AB05	Diclofenaco	M01AB16	Aceclofenaco
M01AB05	Diclofenaco	M01AB55	Diclofenaco, combinaciones con
M01AB16	Aceclofenaco	M01AB16	Aceclofenaco
M01AB16	Aceclofenaco	M01AB55	Diclofenaco, combinaciones con
M01AB55	Diclofenaco, combinaciones con	M01AB55	Diclofenaco, combinaciones con
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AC	Oxicams
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AE	Derivados del ácido propiónico
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AG	Fenamatos
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AH	Coxibs
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AX01	Nabumetona
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AX22	Morniflumato
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AX24	Oxaceprol
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AX93	Isonixina
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides
M01AC	Oxicams	M01AC	Oxicams
M01AC	Oxicams	M01AE	Derivados del ácido propiónico
M01AC	Oxicams	M01AG	Fenamatos

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
M01AC	Oxicams	M01AH	Coxibs
M01AC	Oxicams	M01AX01	Nabumetona
M01AC	Oxicams	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AC	Oxicams	M01AX22	Morniflumato
M01AC	Oxicams	M01AX24	Oxaceprol
M01AC	Oxicams	M01AX93	Isonixina
M01AC	Oxicams	M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AE	Derivados del ácido propiónico
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AG	Fenamatos
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AH	Coxibs
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AX01	Nabumetona
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AX22	Morniflumato
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AX24	Oxaceprol
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AX93	Isonixina
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides
M01AG	Fenamatos	M01AG	Fenamatos
M01AG	Fenamatos	M01AH	Coxibs
M01AG	Fenamatos	M01AX01	Nabumetona
M01AG	Fenamatos	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AG	Fenamatos	M01AX22	Morniflumato
M01AG	Fenamatos	M01AX24	Oxaceprol
M01AG	Fenamatos	M01AX93	Isonixina
M01AG	Fenamatos	M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides
M01AH	Coxibs	M01AH	Coxibs
M01AH	Coxibs	M01AX01	Nabumetona
M01AH	Coxibs	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AH	Coxibs	M01AX22	Morniflumato
M01AH	Coxibs	M01AX24	Oxaceprol
M01AH	Coxibs	M01AX93	Isonixina
M01AH	Coxibs	M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
M01AX01	Nabumetona	M01AX01	Nabumetona
M01AX01	Nabumetona	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AX01	Nabumetona	M01AX22	Morniflumato
M01AX01	Nabumetona	M01AX24	Oxaceprol
M01AX01	Nabumetona	M01AX93	Isonixina
M01AX02	Ácido niflúmico	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AX02	Ácido niflúmico	M01AX22	Morniflumato
M01AX02	Ácido niflúmico	M01AX93	Isonixina
M01AX22	Morniflumato	M01AX22	Morniflumato
M01AX24	Oxaceprol	M01AX02	Ácido niflúmico
M01AX24	Oxaceprol	M01AX22	Morniflumato
M01AX24	Oxaceprol	M01AX24	Oxaceprol
M01AX24	Oxaceprol	M01AX93	Isonixina
M01AX93	Isonixina	M01AX22	Morniflumato
M01AX93	Isonixina	M01AX93	Isonixina
M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides	M01AX01	Nabumetona
M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides	M01AX02	Ácido niflúmico
M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides	M01AX22	Morniflumato
M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides	M01AX24	Oxaceprol
M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides	M01AX93	Isonixina
M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides	M01BA	Agentes antiinflamatorios/antirreumáticos en combinación con corticosteroides
M04AA01	Alopurinol	M04AA03	Febuxostat
M04AA03	Febuxostat	M04AA03	Febuxostat
M04AC01	Colchicina	M04AC51	Colchicina combinaciones con
M04AC51	Colchicina combinaciones con	M04AC51	Colchicina combinaciones con
M05BA	Bifosfonatos	G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno
M05BA	Bifosfonatos	M05BA	Bifosfonatos
M05BA	Bifosfonatos	M05BB	Bifosfonatos, combinaciones

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
M05BA	Bifosfonatos	M05BX	Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización
M05BB	Bifosfonatos, combinaciones	G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno
M05BB	Bifosfonatos, combinaciones	M05BB	Bifosfonatos, combinaciones
M05BB	Bifosfonatos, combinaciones	M05BX	Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización
M05BX	Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización	G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno
M05BX	Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización	M05BX	Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización
N02AJ	Opioides combinados con otros analgésicos	N02AJ	Opioides combinados con otros analgésicos
N02AJ06	Codeína y paracetamol	N02AX02	Tramadol
N02AJ06	Codeína y paracetamol	N02AX06	Tapentadol
N02AJ06	Codeína y paracetamol	N02AX52	Tramadol, combinación con
N02AJ07	Codeína y ácido acetilsalicílico	N02AX02	Tramadol
N02AJ07	Codeína y ácido acetilsalicílico	N02AX06	Tapentadol
N02AJ07	Codeína y ácido acetilsalicílico	N02AX52	Tramadol, combinación con
N02AJ08	Codeína e ibuprofeno	N02AX02	Tramadol
N02AJ08	Codeína e ibuprofeno	N02AX06	Tapentadol
N02AJ08	Codeína e ibuprofeno	N02AX52	Tramadol, combinación con
N02AJ13	Tramadol y paracetamol	N02AX06	Tapentadol
N02AJ13	Tramadol y paracetamol	N02AX52	Tramadol, combinación con
N02AJ14	Tramadol y dexketoprofeno	N02AX02	Tramadol
N02AJ14	Tramadol y dexketoprofeno	N02AX06	Tapentadol
N02AJ14	Tramadol y dexketoprofeno	N02AX52	Tramadol, combinación con
N02AX02	Tramadol	N02AX02	Tramadol
N02AX02	Tramadol	N02AX06	Tapentadol
N02AX06	Tapentadol	N02AX52	Tramadol, combinación con
N02AX52	Tramadol, combinación con	N02AX52	Tramadol, combinación con
N02BA01	Ácido acetilsalicílico analgésico	B01AC18	Triflusal
N02BA01	Ácido acetilsalicílico analgésico	B01AC30	Combinaciones antiagregantes plaquetarios excluida heparina
N02BA01	Ácido acetilsalicílico analgésico	C10BX06	Atorvastatina, ácido acetilsalicílico y ramipril
N02BA01	Ácido acetilsalicílico analgésico	N02BA01	Ácido acetilsalicílico analgésico
N02BA01	Ácido acetilsalicílico analgésico	N02BA51	Ácido acetilsalicílico, combinaciones excluyendo psicodépticos
N02BA51	Ácido acetilsalicílico, combinaciones excluyendo psicodépticos	B01AC18	Triflusal

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
N02BA51	Ácido acetilsalicílico, combinaciones excluyendo psicolépticos	B01AC30	Combinaciones antiagregantes plaquetarios excluida heparina
N02BA51	Ácido acetilsalicílico, combinaciones excluyendo psicolépticos	C10BX06	Atorvastatina, ácido acetilsalicílico y ramipril
N02BA51	Ácido acetilsalicílico, combinaciones excluyendo psicolépticos	N02BA51	Ácido acetilsalicílico, combinaciones excluyendo psicolépticos
N02BB02	Metamizol	N02BB02	Metamizol
N02BE01	Paracetamol	N02BE01	Paracetamol
N02BE51	Paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos	N02BE51	Paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos
N02BE51	Paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos	N02AJ13	Tramadol y paracetamol
N02BE51	Paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos	N02AJ06	Codeína y paracetamol
N02AJ13	Tramadol y paracetamol	N02AJ13	Tramadol y paracetamol
N02AJ13	Tramadol y paracetamol	N02AJ06	Codeína y paracetamol
N02AJ06	Codeína y paracetamol	N02AJ06	Codeína y paracetamol
N02CC	Agonistas selectivos de serotonina 5HT-1	N02CC	Agonistas selectivos de serotonina 5HT-1
N03AA02	Fenobarbital	N03AA03	Primidona
N03AA03	Primidona	N03AA03	Primidona
N05BA01	Diazepam	N05BA10	Ketazolam
N05BA01	Diazepam	N05BA51	Diazepam, combinaciones con
N05BA01	Diazepam	N05CD01	Flurazepam
N05BA01	Diazepam	N05CD10	Quazepam
N05BA02	Clordiazepoxido	N05BA06	Lorazepam
N05BA02	Clordiazepoxido	N05BA13	Halazepam
N05BA02	Clordiazepoxido	N05BA14	Pinazepam
N05BA02	Clordiazepoxido	N05CD03	Flunitrazepam
N05BA02	Clordiazepoxido	N05CD06	Lormetazepam
N05BA02	Clordiazepoxido	N05CD11	Loprazolam
N05BA05	Clorazepato de potasio	N05BA01	Diazepam
N05BA05	Clorazepato de potasio	N05BA10	Ketazolam
N05BA05	Clorazepato de potasio	N05BA51	Diazepam, combinaciones con
N05BA05	Clorazepato de potasio	N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con
N05BA05	Clorazepato de potasio	N05CD01	Flurazepam
N05BA05	Clorazepato de potasio	N05CD10	Quazepam
N05BA06	Lorazepam	N05BA14	Pinazepam
N05BA08	Bromazepam	N05BA02	Clordiazepoxido
N05BA08	Bromazepam	N05BA06	Lorazepam

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
N05BA08	Bromazepam	N05BA13	Halazepam
N05BA08	Bromazepam	N05BA14	Pinazepam
N05BA09	Clobazam	N05BA01	Diazepam
N05BA09	Clobazam	N05BA05	Clorazepato de potasio
N05BA09	Clobazam	N05BA10	Ketazolam
N05BA09	Clobazam	N05BA51	Diazepam, combinaciones con
N05BA09	Clobazam	N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con
N05BA09	Clobazam	N05CD01	Flurazepam
N05BA09	Clobazam	N05CD10	Quazepam
N05BA10	Ketazolam	N05CD10	Quazepam
N05BA12	Alprazolam	N05BA02	Clordiazepoxido
N05BA12	Alprazolam	N05BA06	Lorazepam
N05BA12	Alprazolam	N05BA08	Bromazepam
N05BA12	Alprazolam	N05BA12	Alprazolam
N05BA12	Alprazolam	N05BA13	Halazepam
N05BA12	Alprazolam	N05BA14	Pinazepam
N05BA12	Alprazolam	N05CD03	Flunitrazepam
N05BA12	Alprazolam	N05CD06	Lormetazepam
N05BA12	Alprazolam	N05CD11	Loprazolam
N05BA13	Halazepam	N05BA06	Lorazepam
N05BA13	Halazepam	N05BA13	Halazepam
N05BA13	Halazepam	N05BA14	Pinazepam
N05BA13	Halazepam	N05CD06	Lormetazepam
N05BA13	Halazepam	N05CD11	Loprazolam
N05BA14	Pinazepam	N05BA14	Pinazepam
N05BA21	Clotiazepam	N05BA21	Clotiazepam
N05BA21	Clotiazepam	N05CD05	Triazolam
N05BA21	Clotiazepam	N05CD08	Midazolam
N05BA24	Clotiazepam	N05CD08	Midazolam
N05BA24	Clotiazepam	N05CD05	Triazolam
N05BA24	Clotiazepam	N05BA21	Clotiazepam
N05BA24	Clotiazepam	N05CD09	Brotizolam
N05BA24	Clotiazepam	N05BA24	Clotiazepam
N05BA24	Clotiazepam	N05BA21	Clotiazepam
N05BA51	Diazepam, combinaciones con	N05BA10	Ketazolam
N05BA51	Diazepam, combinaciones con	N05BA51	Diazepam, combinaciones con

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
N05BA51	Diazepam, combinaciones con	N05CD01	Flurazepam
N05BA51	Diazepam, combinaciones con	N05CD10	Quazepam
N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con	N05BA01	Diazepam
N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con	N05BA10	Ketazolam
N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con	N05BA51	Diazepam, combinaciones con
N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con	N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con
N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con	N05CD01	Flurazepam
N05BA55	Clorazepato dipotásico, combinaciones con	N05CD10	Quazepam
N05BA91	Bentazepam	N05BA21	Clotiazepam
N05BA91	Bentazepam	N05BA91	Bentazepam
N05BA91	Bentazepam	N05CD05	Triazolam
N05BA91	Bentazepam	N05CD08	Midazolam
N05BA91	Bentazepam	N05CD09	Brotizolam
N05CD01	Flurazepam	N05BA10	Ketazolam
N05CD01	Flurazepam	N05CD01	Flurazepam
N05CD01	Flurazepam	N05CD10	Quazepam
N05CD03	Flunitrazepam	N05BA06	Lorazepam
N05CD03	Flunitrazepam	N05BA13	Halazepam
N05CD03	Flunitrazepam	N05BA14	Pinazepam
N05CD03	Flunitrazepam	N05CD03	Flunitrazepam
N05CD03	Flunitrazepam	N05CD06	Lormetazepam
N05CD03	Flunitrazepam	N05CD11	Loprazolam
N05CD05	Triazolam	N05CD05	Triazolam
N05CD06	Lormetazepam	N05BA14	Pinazepam
N05CD08	Midazolam	N05CD05	Triazolam
N05CD08	Midazolam	N05CD08	Midazolam
N05CD09	Brotizolam	N05BA21	Clotiazepam
N05CD09	Brotizolam	N05CD05	Triazolam
N05CD09	Brotizolam	N05CD08	Midazolam
N05CD09	Brotizolam	N05CD09	Brotizolam
N05CD10	Quazepam	N05CD10	Quazepam
N05CD11	Loprazolam	N05BA06	Lorazepam
N05CD11	Loprazolam	N05BA14	Pinazepam

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
N05CD11	Loprazolam	N05CD06	Lormetazepam
N05CD11	Loprazolam	N05CD11	Loprazolam
N05CF	Fármacos relacionados con las benzodiazepinas	N05CF	Fármacos relacionados con las benzodiazepinas
N06AA02	Imipramina	N06AA06	Trimipramina
N06AA02	Imipramina	N06AA10	Nortriptilina
N06AA02	Imipramina	N06AA21	Maprotilina
N06AA04	Clomipramina	N06AA02	Imipramina
N06AA04	Clomipramina	N06AA06	Trimipramina
N06AA04	Clomipramina	N06AA10	Nortriptilina
N06AA04	Clomipramina	N06AA12	Doxepina
N06AA04	Clomipramina	N06AA21	Maprotilina
N06AA06	Trimipramina	N06AA06	Trimipramina
N06AA10	Nortriptilina	N06AA06	Trimipramina
N06AA10	Nortriptilina	N06AA10	Nortriptilina
N06AA12	Doxepina	N06AA02	Imipramina
N06AA12	Doxepina	N06AA06	Trimipramina
N06AA12	Doxepina	N06AA10	Nortriptilina
N06AA12	Doxepina	N06AA12	Doxepina
N06AA12	Doxepina	N06AA21	Maprotilina
N06AA21	Maprotilina	N06AA06	Trimipramina
N06AA21	Maprotilina	N06AA10	Nortriptilina
N06AB	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	N06AB	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
N06AB	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	N06AX26	Vortioxetina
N06AX03	Mianserina	N06AX03	Mianserina
N06AX03	Mianserina	N06AX05	Trazodona
N06AX03	Mianserina	N06AX11	Mirtazapina
N06AX05	Trazodona	N06AX05	Trazodona
N06AX05	Trazodona	N06AX11	Mirtazapina
N06AX11	Mirtazapina	N06AX11	Mirtazapina
N06AX16	Venlafaxina	N06AX18	Reboxetina
N06AX16	Venlafaxina	N06AX21	Duloxetina
N06AX16	Venlafaxina	N06AX23	Desvenlafaxina
N06AX18	Reboxetina	N06AX21	Duloxetina
N06AX18	Reboxetina	N06AX23	Desvenlafaxina
N06AX21	Duloxetina	N06AX23	Desvenlafaxina

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
R03AC12	Salmeterol	R03AC12	Salmeterol
R03AC12	Salmeterol	R03AC13	Formoterol
R03AC12	Salmeterol	R03AC18	Indacaterol
R03AC12	Salmeterol	R03AC19	Olodaterol
R03AC12	Salmeterol	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03AC12	Salmeterol	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03AC12	Salmeterol	R03AK08	Formoterol y beclometasona
R03AC12	Salmeterol	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AC12	Salmeterol	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AC12	Salmeterol	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AC12	Salmeterol	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AC12	Salmeterol	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AC12	Salmeterol	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AC12	Salmeterol	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AC12	Salmeterol	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AC12	Salmeterol	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AC13	Formoterol	R03AC13	Formoterol
R03AC13	Formoterol	R03AC18	Indacaterol
R03AC13	Formoterol	R03AC19	Olodaterol
R03AC13	Formoterol	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03AC13	Formoterol	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03AC13	Formoterol	R03AK08	formoterol y beclometasona
R03AC13	Formoterol	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AC13	Formoterol	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AC13	Formoterol	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AC13	Formoterol	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AC13	Formoterol	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AC13	Formoterol	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AC13	Formoterol	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AC13	Formoterol	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AC13	Formoterol	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AC18	Indacaterol	R03AC18	Indacaterol
R03AC18	Indacaterol	R03AC19	Olodaterol
R03AC18	Indacaterol	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03AC18	Indacaterol	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03AC18	Indacaterol	R03AK08	formoterol y beclometasona

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
R03AC18	Indacaterol	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AC18	Indacaterol	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AC18	Indacaterol	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AC18	Indacaterol	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AC18	Indacaterol	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AC18	Indacaterol	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AC18	Indacaterol	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AC18	Indacaterol	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AC18	Indacaterol	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AC19	Olodaterol	R03AC19	Olodaterol
R03AC19	Olodaterol	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03AC19	Olodaterol	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03AC19	Olodaterol	R03AK08	formoterol y beclometasona
R03AC19	Olodaterol	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AC19	Olodaterol	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AC19	Olodaterol	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AC19	Olodaterol	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AC19	Olodaterol	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AC19	Olodaterol	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AC19	Olodaterol	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AC19	Olodaterol	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AC19	Olodaterol	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK08	formoterol y beclometasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK07	Formoterol y budesonida

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK08	formoterol y beclometasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AK08	formoterol y beclometasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AL07	Formoterol y glicopirronio

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL06	Olodaterol y tiotropio	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AL06	Olodaterol y tiotropio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL06	Olodaterol y tiotropio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL06	Olodaterol y tiotropio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL07	Formoterol y glicopirronio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL07	Formoterol y glicopirronio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL07	Formoterol y glicopirronio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03BB04	Tiotropio, bromuro de,
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03BB05	Bromuro de aclidinio

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03BB06	Glicopirronio bromuro
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03BB07	Umeclidinio
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03BB04	Tiotropio, bromuro de,	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03BB05	Bromuro de Aclidinio
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03BB06	Glicopirronio bromuro
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03BB07	Umeclidinio
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03BB05	Bromuro de aclidinio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03BB06	Glicopirronio bromuro
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03BB07	Umeclidinio
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03BB06	Glicopirronio bromuro	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03BB07	Umeclidinio	R03BB07	Umeclidinio
R03BB07	Umeclidinio	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03BB07	Umeclidinio	R03AL04	Indacaterol y glicopirronio, bromuro de
R03BB07	Umeclidinio	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03BB07	Umeclidinio	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03BB07	Umeclidinio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03BB07	Umeclidinio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
R03BB07	Umeclidinio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL03	Vilanterol y umeclidinio
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL03	Vilanterol y umeclidinio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de	R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de
R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL04	Indacaterol y Glicopirronio, bromuro de	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL05	Formoterol y aclidinio
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL05	Formoterol y aclidinio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL06	Olodaterol y tiotropio	R03AL06	Olodaterol y tiotropio
R03AL06	Olodaterol y tiotropio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL06	Olodaterol y tiotropio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL06	Olodaterol y tiotropio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL07	Formoterol y glicopirronio	R03AL07	Formoterol y glicopirronio
R03AL07	Formoterol y glicopirronio	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL07	Formoterol y glicopirronio	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona	R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona
R03AL08	Vilanterol y umeclidinio y fluticasona	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona	R03AL09	Formoterol y glicopirronio y beclometasona
R03BA01	Beclometasona	R03BA01	Beclometasona
R03BA01	Beclometasona	R03BA02	Budesonida
R03BA01	Beclometasona	R03BA05	Fluticasona

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
R03BA01	Beclometasona	R03BA07	Mometasona
R03BA01	Beclometasona	R03BA08	Ciclesonida
R03BA01	Beclometasona	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03BA01	Beclometasona	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03BA01	Beclometasona	R03AK09	formoterol y mometasona
R03BA01	Beclometasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03BA01	Beclometasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03BA02	Budesonida	R03BA02	Budesonida
R03BA02	Budesonida	R03BA05	Fluticasona
R03BA02	Budesonida	R03BA07	Mometasona
R03BA02	Budesonida	R03BA08	Ciclesonida
R03BA02	Budesonida	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03BA02	Budesonida	R03AK08	Formoterol y beclometasona
R03BA02	Budesonida	R03AK09	Formoterol y mometasona
R03BA02	Budesonida	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03BA02	Budesonida	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03BA05	Fluticasona	R03BA05	Fluticasona
R03BA05	Fluticasona	R03BA07	Mometasona
R03BA05	Fluticasona	R03BA08	Ciclesonida
R03BA05	Fluticasona	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03BA05	Fluticasona	R03AK08	Formoterol y beclometasona
R03BA05	Fluticasona	R03AK09	Formoterol y mometasona
R03BA07	Mometasona	R03BA07	Mometasona
R03BA07	Mometasona	R03BA08	Ciclesonida
R03BA07	Mometasona	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03BA07	Mometasona	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03BA07	Mometasona	R03AK08	Formoterol y beclometasona
R03BA07	Mometasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03BA07	Mometasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03BA08	Ciclesonida	R03BA08	Ciclesonida
R03BA08	Ciclesonida	R03AK06	Salmeterol y fluticasona
R03BA08	Ciclesonida	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03BA08	Ciclesonida	R03AK08	Formoterol y beclometasona
R03BA08	Ciclesonida	R03AK09	Formoterol y mometasona
R03BA08	Ciclesonida	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03BA08	Ciclesonida	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK06	Salmeterol y fluticasona

Grupo terapéutico o principio activo A		Grupo terapéutico o principio activo B	
Código ATC	Descripción	Código ATC	Descripción
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK08	Formoterol y beclometasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK09	Formoterol y mometasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK06	Salmeterol y fluticasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK07	Formoterol y budesonida
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK08	Formoterol y beclometasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK09	Formoterol y mometasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK07	Formoterol y budesonida	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AK08	Formoterol y beclometasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AK09	Formoterol y mometasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK08	Formoterol y beclometasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK09	Formoterol y mometasona	R03AK09	Formoterol y mometasona
R03AK09	Formoterol y mometasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK09	Formoterol y mometasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona
R03AK10	Vilanterol y furoato de fluticasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona
R03AK11	Formoterol y fluticasona	R03AK11	Formoterol y fluticasona

Inhibidores de la ECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Inhibidores de la HMG CoA reductasa:
Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa

Tabla S4. Lista de interacciones farmacológicas

Grupo terapéutico o principio activo A	Grupo terapéutico o principio activo B	Efecto producido
Aprepitant	Pimozida	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Dabigatrán etexilato	Dronedarona	Aumento del riesgo de hemorragia
Dabigatrán etexilato	Tacrolimus	Aumento del riesgo de hemorragia
Dabigatrán etexilato	Itraconazol	Aumento del riesgo de hemorragia
Dronedarona	Inhibidores potentes del CYP3A4	Aumento de las concentraciones de dronedarona
Ivabradina	Inhibidores potentes del CYP3A4	Aumento del riesgo de bradicardia grave
Ranolazina	Inhibidores potentes del CYP3A4	Prolongación del intervalo QT
Diuréticos ahorradores de potasio	Suplementos minerales: potasio	Aumento del riesgo de hiperpotasemia
Diuréticos ahorradores de potasio en combinación	Suplementos minerales: potasio	Aumento del riesgo de hiperpotasemia
Diltiazem	Sertindol	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Aliskireno	Ciclosporina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de aliskireno
Aliskireno	Itraconazol	Aumento de las concentraciones plasmáticas de aliskireno
Simvastatina	Itraconazol	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Agentes modificadores de lípidos, combinación	Itraconazol	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Simvastatina	Telitromicina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Agentes modificadores de lípidos, combinación	Telitromicina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Lovastatina	Itraconazol	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Lovastatina	Telitromicina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Atorvastatina	Itraconazol	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Atorvastatina	Telitromicina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Atorvastatina y amlodipino	Itraconazol	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Atorvastatina y amlodipino	Telitromicina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Gemfibrozilo	Repaglinida	Aumento del riesgo de hipoglucemia grave
Fibratos	Rosuvastatina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis

Grupo terapéutico o principio activo A	Grupo terapéutico o principio activo B	Efecto producido
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Ácido fusídico	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos	Ácido fusídico	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones	Ácido fusídico	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Inhibidores potentes del CYP3A4	Pimozida	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Retinoides orales	Tetraciclinas	Aumento del riesgo de hipertensión intracraneal
Retinoides orales	Vitamina A, sola	Aumento del riesgo de hipervitaminosis
Dapoxetina	Inhibidores potentes del CYP3A4	Riesgo de aparición de efectos adversos de dapoxetina
Eritromicina	Mizolastina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Eritromicina	Sertindol	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Eritromicina	Simvastatina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Eritromicina	Agentes modificadores de lípidos, combinaciones	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Claritromicina	Mizolastina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Claritromicina	Sertindol	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Claritromicina	Simvastatina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Claritromicina	Agentes modificadores de lípidos, combinaciones	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis
Claritromicina	Ticagrelor	Aumento de las concentraciones de ticagrelor
Fluconazol	Pimozida	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Itraconazol	Triazolam	Aumento del riesgo de sedación
Itraconazol	Sertindol	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Itraconazol	Mizolastina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Metotrexato	Trimetoprima	Riesgo de toxicidad hematológica por metotrexato
Ciclosporina	Dabigatrán etexilato	Aumento del riesgo de hemorragia
Ciclosporina	Rosuvastatina	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis

Grupo terapéutico o principio activo A	Grupo terapéutico o principio activo B	Efecto producido
Preparados que inhiben la producción de ácido úrico	Azatioprina	Aumento del efecto y toxicidad de azatioprina. Riesgo de toxicidad hematológica
Colchicina	Verapamilo	Aumento del riesgo de toxicidad de colchicina
Colchicina	Claritromicina	Aumento del riesgo de toxicidad de colchicina
Colchicina	Eritromicina	Aumento del riesgo de toxicidad de colchicina
Colchicina	Telitromicina	Aumento del riesgo de toxicidad de colchicina
Naltrexona	Metadona	Riesgo de síndrome de abstinencia
Nalmefeno	Metadona	Riesgo de síndrome de abstinencia
Sumatriptan	Inhibidores de la MAO	Aumento del riesgo de hipertensión, vasoconstricción coronaria
Zolmitriptan	Inhibidores de la MAO	Aumento del riesgo de hipertensión, vasoconstricción coronaria
Rizatriptan	Inhibidores de la MAO	Aumento del riesgo de hipertensión, vasoconstricción coronaria
Almotriptan	Inhibidores de la MAO	Aumento del riesgo de hipertensión, vasoconstricción coronaria
Alcaloides del ergot	Claritromicina	Aumento del riesgo de vasoconstricción coronaria y/o crisis hipertensivas
Alcaloides del ergot	Eritromicina	Aumento del riesgo de vasoconstricción coronaria y/o crisis hipertensivas
Alcaloides del ergot	Itraconazol	Aumento del riesgo de vasoconstricción coronaria y/o crisis hipertensivas
Alcaloides del ergot	Telitromicina	Aumento del riesgo de vasoconstricción coronaria y/o crisis hipertensivas
Alcaloides del ergot	Agonistas selectivos de la serotonina (5HT1)	Aumento del riesgo de vasoconstricción coronaria y/o crisis hipertensivas
Entacapona	Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	Aumento de los efectos adversos vasopresores de los IMAO
Sertindol	Verapamilo	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Pimozida	Sertralina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Pimozida	Verapamilo	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Paroxetina	Pimozida	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	Medicamentos mixtos adrenérgicos-serotoninérgicos	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico

Grupo terapéutico o principio activo A	Grupo terapéutico o principio activo B	Efecto producido
Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	Simpaticomiméticos indirectos	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Inhibidores de la monoaminoxidasa A	Inhibidores de la monoaminoxidasa B	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Duloxetina	Fluvoxamina	Riesgo de aumento de los efectos secundarios de duloxetina
Agomelatina	Fluvoxamina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de agomelatina
Inhibidores de la monoaminoxidasa B	Bupropión	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Inhibidores de la monoaminoxidasa A	Dextrometorfano	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico y otras reacciones adversas graves
Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	Dextrometorfano	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico y otras reacciones adversas graves
Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	Tetrabenazina otros	Riesgo de excitación del SNC y crisis hipertensivas
Inhibidores de la monoaminoxidasa A	Tramadol	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	Tramadol	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Inhibidores de la MAO	Petidina	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Brivudina	Fluorouracilo	Aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas
Brivudina	Fluorouracilo, combinaciones con	Aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas
Brivudina	Tegafur	Aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas
Brivudina	Tegafur, combinaciones con	Aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas
Medicamentos que producen Torsades de Pointes (excepto citalopram, escitalopram, domperidona, hidroxizina, metadona, neurolépticos y antiparasitarios susceptibles TdP)	Medicamentos que producen Torsades de Pointes (excepto citalopram, escitalopram, domperidona, hidroxizina, metadona, neurolépticos y antiparasitarios susceptibles TdP)	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Medicamentos que producen Torsades de Pointes (excepto citalopram, escitalopram, domperidona, hidroxizina, metadona, neurolépticos y antiparasitarios susceptibles TdP)	Domperidona	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Medicamentos que producen Torsades de Pointes (excepto citalopram, escitalopram, domperidona, hidroxizina, metadona, neurolépticos y antiparasitarios susceptibles TdP)	Hidroxizina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares

Grupo terapéutico o principio activo A	Grupo terapéutico o principio activo B	Efecto producido
Medicamentos que producen Torsades de Pointes (excepto citalopram, escitalopram, domperidona, hidroxizina, metadona, neurolépticos y antiparasitarios susceptibles TdP)	Citalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Medicamentos que producen Torsades de Pointes (excepto citalopram, escitalopram, domperidona, hidroxizina, metadona, neurolépticos y antiparasitarios susceptibles TdP)	Escitalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Neurolépticos que producen Torsades de Pointes	Domperidona	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Neurolépticos que producen Torsades de Pointes	Hidroxizina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Neurolépticos que producen Torsades de Pointes	Citalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Neurolépticos que producen Torsades de Pointes	Escitalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Antiparasitarios que producen Torsades de Pointes	Domperidona	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Antiparasitarios que producen Torsades de Pointes	Hidroxizina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Antiparasitarios que producen Torsades de Pointes	Citalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Antiparasitarios que producen Torsades de Pointes	Escitalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Domperidona	Hidroxizina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Domperidona	Citalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Domperidona	Escitalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Hidroxizina	Citalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Hidroxizina	Escitalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Citalopram	Escitalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Metadona	Domperidona	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Metadona	Hidroxizina	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Metadona	Citalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares
Metadona	Escitalopram	Aumento del riesgo de arritmias ventriculares

Grupo terapéutico o principio activo A	Grupo terapéutico o principio activo B	Efecto producido
Sacubitril y valsartán	IECA, solos	Aumento del riesgo de angioedema
Sacubitril y valsartán	Antagonistas de angiotensina II, solos	Aumento del riesgo de angioedema
Sacubitril y valsartán	Inhibidores de la renina	Aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal
Antagonistas de angiotensina II, solos	Inhibidores de la renina	Aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal
Antagonistas de angiotensina II, combinaciones	Inhibidores de la renina	Aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal
IECA, solos	Inhibidores de la renina	Aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal
IECA, combinaciones	Inhibidores de la renina	Aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Inhibidores de la HMG CoA reductasa: Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa; TdP: Torsades de pointes

Tabla S5. Lista de medicamentos contraindicados por filtrado glomerular alterado

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo	Contraindicación según filtrado glomerular (FG)
A02AA04	Magnesio hidróxido	< 30 ml/min/1,73m ²
A02AD01	Algedrato y magnesio hidróxido	< 30 ml/min/1,73m ²
A02AD01	Algedrato, magnesio carbonato y magnesio hidróxido	< 30 ml/min/1,73m ²
A02AD03	Almagato	< 10 ml/min/1,73m ²
A02BX02	Sucralfato	< 30 ml/min/1,73m ²
A07EC01	Sulfasalazina	< 50 ml/min/1,73m ²
A10BA02	Metformina	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BB01	Glibenclamida	< 60 ml/min/1,73m ²
A10BB07	Glipizida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BB09	Gliclazida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BB12	Glimepirida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BB91	Glisentida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BD05	Metformina y pioglitazona	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BD06	Glimepirida y pioglitazona	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BD07	Metformina y sitagliptina	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BD08	Metformina y vildagliptina	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BD10	Metformina y saxagliptina	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BD11	Metformina y linagliptina	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BD13	Metformina y alogliptina	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BD15	Dapagliflozina y metformina	< 60 ml/min/1,73m ²
A10BD16	Canagliflozina y metformina	< 45 ml/min/1,73m ²
A10BD20	Empagliflozina y metformina	< 45 ml/min/1,73m ²
A10BF01	Acarbosa	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BF02	Miglitol	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BH03	Saxagliptina	Diálisis
A10BJ01	Exenatida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BJ02	Liraglutida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BJ03	Lixisenatida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BJ04	Albiglutida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BJ05	Dulaglutida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BK01	Dapagliflozina	< 60 ml/min/1,73m ²
A10BK02	Canagliflozina	< 45 ml/min/1,73m ²
A10BK03	Empagliflozina	< 45 ml/min/1,73m ²
A10BX04	Exenatida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BX07	Liraglutida	< 30 ml/min/1,73m ²

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo	Contraindicación según filtrado glomerular (FG)
A10BX09	Dapagliflozina	< 60 ml/min/1,73m ²
A10BX11	Canagliflozina	< 45 ml/min/1,73m ²
A10BX12	Empagliflozina	< 45 ml/min/1,73m ²
A10BX13	Albiglutida	< 30 ml/min/1,73m ²
A10BX14	Dulaglutida	< 30 ml/min/1,73m ²
A12BA	Suplementos minerales: potasio	< 30 ml/min/1,73m ²
B01AB06	Nadroparina	< 30 ml/min/1,73m ²
B01AB10	Tinzaparina	< 10 ml/min/1,73m ²
B01AC23	Cilostazol	< 25 ml/min/1,73m ²
B01AE07	Dabigatrán	< 30 ml/min/1,73m ²
B01AF01	Rivaroxabán	< 10 ml/min/1,73m ²
B01AF02	Apixabán	< 15 ml/min/1,73m ²
B01AF03	Edoxabán	< 15 ml/min/1,73m ²
B01AX05	Fondaparinux	< 30 ml/min/1,73m ²
C01EB15	Trimetazidina	< 30 ml/min/1,73m ²
C01EB18	Ranolazina	< 30 ml/min/1,73m ²
C03AA03	Hidroclorotiazida	< 30 ml/min/1,73m ²
C03BA	Sulfonamidas, monofármacos	< 30 ml/min/1,73m ²
C03DA	Antagonistas de la aldosterona	< 30 ml/min/1,73m ²
C03DB01	Amilorida	< 10 ml/min/1,73m ²
C03EA	Diuréticos de techo bajo y agentes ahorradores de potasio	< 30 ml/min/1,73m ²
C03EB01	Triamtereno/furosemida	< 20 ml/min/1,73m ²
C07BB	Agentes betabloqueantes selectivos y tiazidas	< 30 ml/min/1,73m ²
C07CA	Agentes beta- bloqueantes no selectivos y otros diuréticos	< 30 ml/min/1,73m ²
C07CB	Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos	< 30 ml/min/1,73m ²
C07DB	Betabloqueantes cardiosselectivos, tiazidas y otros diuréticos	< 30 ml/min/1,73m ²
C08CA11	Manidipino	< 10 ml/min/1,73m ²
C08CA12	Barnidipino	< 10 ml/min/1,73m ²
C08CA13	Lercanidipino	< 30 ml/min/1,73m ²
C09AA06	Quinapril	< 10 ml/min/1,73m ²
C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos	< 30 ml/min/1,73m ²
C09BB02	Enalapril y lercanidipino	< 30 ml/min/1,73m ²
C09BB12	Delapril y manidipino	< 10 ml/min/1,73m ²
C09CA02	Eprosartán	< 10 ml/min/1,73m ²
C09CA03	Valsartán	< 10 ml/min/1,73m ²
C09CA08	Olmesartán	< 20 ml/min/1,73m ²
C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos	< 30 ml/min/1,73m ²

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo	Contraindicación según filtrado glomerular (FG)
C09DB01	Valsartán y amlodipino	< 10 ml/min/1,73m2
C09DB02	Olmesartán y amlodipino	< 20 ml/min/1,73m2
C09DX01	Valsartán, amlodipino y hidroclorotiazida	< 30 ml/min/1,73m2
C09DX03	Olmesartán, amlodipino y hidroclorotiazida	< 30 ml/min/1,73m2
C09DX04	Valsartán y sacubitril	< 30 ml/min/1,73m2
C09XA02	Aliskireno	< 30 ml/min/1,73m2
C09XA52	Aliskireno y hidroclorotiazida	< 30 ml/min/1,73m2
C10AA07	Rosuvastatina	< 30 ml/min/1,73m2
C10AB02	Bezafibrato	< 15 ml/min/1,73m2
C10AB02	Bezafibrat retard	< 30 ml/min/1,73m2
C10AB04	Gemfibrozilo	< 10 ml/min/1,73m2
C10AB05	Fenofibrato	< 30 ml/min/1,73m2
C10BA03	Pravastatina y fenofibrato	< 60 ml/min/1,73m2
D05BB02	Acitretina	< 30 ml/min/1,73m2
G03XC01	Raloxifeno	< 30 ml/min/1,73m2
G04CA04	Silodosina	< 30 ml/min/1,73m2
H01CC02	Cetrorelix	< 30 ml/min/1,73m2
H05AA02	Teriparatida	< 30 ml/min/1,73m2
J01AA07	Tetraciclina	< 10 ml/min/1,73m2
J01EA01	Trimetoprima	Díálisis
J01EE01	Sulfametoxazol y trimetoprima	< 10 ml/min/1,73m2
J01XE01	Nitrofurantoína	< 50 ml/min/1,73m2
J01XX01	Fosfomicina trometamol	< 10 ml/min/1,73m2
J04AK01	Pirazinamida	Díálisis
J04AM02	Isoniazida y rifampicina	< 25 ml/min/1,73m2
J04AM05	Rifampicina, pirazinamida y isoniazida	< 25 ml/min/1,73m2
J04AM06	Rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida	< 25 ml/min/1,73m2
J05AB14	Valganciclovir	< 10 ml/min/1,73m2
L01BA01	Metotrexato	< 10 ml/min/1,73m2
L04AX03	Metotrexato	< 10 ml/min/1,73m2
M01AB05	Diclofenaco	< 30 ml/min/1,73m2
M01AB55	Diclofenaco y misoprostol	< 30 ml/min/1,73m2
M01AE01	Ibuprofeno	< 30 ml/min/1,73m2
M01AE02	Naproxeno	< 30 ml/min/1,73m2
M01AE52	Esomeprazol y naproxeno	< 30 ml/min/1,73m2
M01AH01	Celecoxib	< 30 ml/min/1,73m2
M04AA03	Febuxostat	< 30 ml/min/1,73m2

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo	Contraindicación según filtrado glomerular (FG)
M04AC01	Colchicina	< 30 ml/min/1,73m ²
M04AC51	Colchicina y dicicloverina	< 30 ml/min/1,73m ²
M05BA	Bifosfonatos	< 30 ml/min/1,73m ²
M05BB	Bifosfonatos, combinaciones	< 30 ml/min/1,73m ²
M05BX03	Estroncio, ranelato de	< 30 ml/min/1,73m ²
N02AA05	Oxicodona	< 10 ml/min/1,73m ²
N02AA55	Oxicodona y naloxona	< 10 ml/min/1,73m ²
N02AJ07	Codeína y ácido acetilsalicílico	< 10 ml/min/1,73m ²
N02AX02	Tramadol	< 30 ml/min/1,73m ²
N02BA01	Ácido acetilsalicílico	< 10 ml/min/1,73m ²
N02BA51	Ácido acetilsalicílico, combinaciones excluyendo psicodélicos	< 10 ml/min/1,73m ²
N02CA	Alcaloides del ergot	< 30 ml/min/1,73m ²
N03AF04	Eslicarbazepina	< 30 ml/min/1,73m ²
N04BC04	Ropinirol	< 30 ml/min/1,73m ²
N05AN01	Litio, carbonato de	< 10 ml/min/1,73m ²
N05BB01	Hidroxizina	< 10 ml/min/1,73m ²
N06AB04	Citalopram	< 30 ml/min/1,73m ²
N06AX21	Duloxetina	< 30 ml/min/1,73m ²
N06DA04	Galantamina	< 30 ml/min/1,73m ²
N07BB03	Acamprosato	< 30 ml/min/1,73m ²
R06AE07	Cetirizina	< 10 ml/min/1,73m ²
R06AE09	Levocetirizina	< 10 ml/min/1,73m ²
R06AE57	Cetirizina y pseudoefedrina	< 10 ml/min/1,73m ²
S01EC01	Acetazolamida	< 10 ml/min/1,73m ²

Inhibidores de la ECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Tabla S6. Lista de medicamentos contraindicados en enfermedad hepática

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo
A05AA02	Ursodesoxicólico, ácido
A07EA06	Budesonida
A08AB01	Orlistat
A10BA02	Metformina
A10BD05	Metformina y pioglitazona
A10BD06	Glimepirida y pioglitazona
A10BD07	Metformina y sitagliptina
A10BD08	Meformina y vildagliptina
A10BD10	Metformina y saxagliptina
A10BD11	Metformina y linagliptina
A10BD13	Metformina y alogliptina
A10BD15	Dapagliflozina y metformina
A10BD16	Canaglifozina y metformina
A10BD20	Empaglifozina y metformina
A10BG03	Pioglitazona
A10BF	Inhibidores de la alfa glucosidasa
A10BX02	Repaglinida
A10BX03	Nateglinida
A11HA06	Piridoxina
B03AB92	Ferrimanitol ovoalbúmina
C01EB18	Ranolazina
C03AA	Tiazidas, monofármacos
C03BA	Sulfonamidas, monofármacos
C03CA	Sulfonamidas, monofármacos
C03EA01	Hidroclorotiazida y amilorida
C07AB12	Nebivolol
C07BB03	Atenolol y bendroflumetiazida
C07BB07	Bisoprolol y hidroclorotiazida
C07BB12	Nebivolol y hidroclorotiazida
C07DB01	Atenolol, hidroclorotiazida y amilorida
C08CA11	Manidipino
C08CA12	Barnidipino
C09BA	Inhibidores de la ECA y diuréticos
C09CA	Antagonistas de angiotensina II, monofármacos
C09DA	Antagonistas de angiotensina II y diuréticos
C09DX	Antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo
C09XA52	Aliskireno y hidroclorotiazida
C09XA54	Aliskireno, amlodipino y hidroclorotiazida
C10AA	Estatinas
C10AB	Fibratos
C10AC02	Colestipol
C10AC04	Colesevelam
C10AX09	Ezetimiba
C10BA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos
C10BX06	Atorvastatina, ácido acetilsalicílico y ramipril
C10AD	Ácido nicotínico y derivados
D05AX03	Calcitriol (tópico)
D05BB02	Acitretina
D06BB12	Sinecatequinas
D10BA01	Isotretinoína
D11AH04	Alitretinoína
G02BA03	Levonorgestrel (implante)
G02CB03	Cabergolina (ginecológico)
G03AC08	Etonogestrel
G03CA03	Estradiol
G03CA04	Estriol
G03CA09	Promestrieno
G03CA57	Estrógenos conjugados
G03CX01	Tibolona
G03DA02	Medroxiprogesterona
G03DA04	Progesterona
G03DC02	Noretisterona
G03GB02	Clomifeno
G03HA01	Ciproterona
G03XC01	Raloxifeno
G04BX03	Acetohidroxiámico, ácido
H01BB03	Carbetocina
J01FA15	Telitromicina
J01MA14	Moxifloxacino
L04AA13	Leflunomida
L04AX03	Metotrexato (inmunosupresor)
M01AX21	Diacereína
N02AA03	Hidromorfona
N03AE01	Clonazepam

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo
N03AG01	Valproico, ácido
N03AX17	Estiripentol
N04BC07	Apomorfina
N04BX01	Tolcapona
N04BX02	Entacapona
N05AA01	Clorpromazina
N05AA02	Levomepromazina
N05AB02	Flufenazina
N05AB03	Perfenazina
N05AC01	Periciazina
N05AD01	Haloperidol
N05AG02	Pimozida
N05AH02	Clozapina
N05AH06	Clotiapina
N05BA04	Oxazepam
N05CD05	Triazolam
N05CD06	Lormetazepam
N05CD08	Midazolam
N05CF01	Zopiclona
N05CF02	Zolpidem
N06AX12	Bupropión
N06AX21	Duloxetina
N06AX22	Agomelatina
N07BA02	Bupropión (antitabáquico)
P01CB01	Antimoniato de meglumina
R03DX07	Roflumilast
R03DC01	Zafirlukast
S01EC01	Acetazolamida

Inhibidores de la ECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Inhibidores de la HMG CoA reductasa:
Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa

Tabla S7. Lista de medicamentos potencialmente inapropiados en paciente anciano (≥ 65 años)

Tabla S7.1. Fármacos con efecto anticolinérgico (carga anticolinérgica).

Código ATC	Descripción principio activo	Valor carga anticolinérgica
R06AD01	Alimemazina	1
N06AA09	Amitriptilina	2
N06CA01	Amitriptilina	2
A03BA01	Atropina	2
M03BX01	Baclofeno	1
R06AX29	Bilastina	1
N04AA02	Biperideno	2
N04BC01	Bromocriptina	1
A03DB04	Butilescopolamina	2
N03AF01	Carbamazepina	1
R06AE07	Cetirizina	1
R01BA52	Cetirizina, loratadina y desloratadina	1
M03BX08	Ciclobenzaprina	1
S01FA04	Ciclopentolato	2
R06AX02	Ciproheptadina	2
A15ZZ91	Ciproheptadina	2
N06AB06	Citalopram	1
N06AA04	Clomipramina	2
N03AE01	Clonazepam	1
N05BA02	Clordiazepoxido	1
N05AA01	Clorpromazina	2
N05AH02	Clozapina	2
R05DA04	Codeína	1
N02AJ06	Codeína	1
N02AJ08	Codeína	1
N02AJ07	Codeína	1
N02AA79	Codeína	1
R06AX27	Desloratadina	1
R06AB02	Dexclorfeniramina	2
N05BA01	Diazepam	1
N05BA51	Diazepam	1
R06AA02	Difenhidramina	2
R06AA52	Dimenhidrinato	2

Código ATC	Descripción principio activo	Valor carga anticolinérgica
C01BA03	Disopiramida	1
A03FA03	Domperidona	1
N06AA12	Doxepina	2
R06AA09	Doxilamina	2
R06AA59	Doxilamina	2
R06AX22	Ebastina	1
N04BX02	Entacapona	1
N04BA03	Entacapona	1
N06AB10	Escitalopram	1
A04AD01	Escopolamina	2
A03DB04	Escopolamina	2
A02BA03	Famotidina	1
N02AB03	Fentanilo	1
G04BD11	Fesoterodina	2
R06AX26	Fexofenadina	1
G04BD02	Flavoxato	2
N05AB02	Flufenazina	2
N06AB03	Fluoxetina	1
N06AB08	Fluvoxamina	1
N05AD01	Haloperidol	1
N05BB01	Hidroxizina	2
N06AA02	Imipramina	2
M01AB15	Ketorolaco	1
R06AX17	Ketotifeno	1
R06AE09	Levocetiricina	1
N05AA02	Levomepromazina	2
N05AN01	Litio	1
A07DA03	Loperamida	1
A07DA53	Loperamida	1
R06AX13	Loratadina	1
N05AH01	Loxapina	1
R06AE05	Meclozina	2
R06AD07	Mequitazina	1
N07BC02	Metadona	1
M03BA03	Metocarbamol	1
M03BA53	Metocarbamol	1
N06AX11	Mirtazapina	1
R06AX25	Mizolastina	1

Código ATC	Descripción principio activo	Valor carga anticolinérgica
N02AA01	Morfina	1
N06AA10	Nortriptilina	2
N05AH03	Olanzapina	1
N03AF02	Oxcarbamazepina	1
G04BD04	Oxibutinina	2
N02AA05	Oxicodona	1
N02AA55	Oxicodona	1
N06AB05	Paroxetina	2
N05AB03	Perfenazina	1
N02AB02	Petidina	1
N05AG02	Pimozida	1
N04AA04	Prociclidina	2
R06AD52	Prometazina	2
G04BD06	Propiverina	2
N02AC04	Propoxifeno	1
N05AH04	Quetiapina	1
A02BA02	Ranitidina	1
N05AX08	Risperidona	1
R06AX28	Rupatadina	1
G04BD08	Solifenacina	2
G04CA53	Tamsulosina y solifenacina	2
R03DA04	Teofilina	1
M03BX02	Tizanidina	2
G04BD07	Tolterodina	2
N02AX02	Tramadol	1
N02AJ13	Tramadol	1
N02AJ14	Tramadol	1
N06AX05	Trazodona	1
N05CD05	Triazolam	1
N04AA01	Trihexifenidilo	2
N06AA06	Trimipramina	2
G04BD09	Trospio	2

Tabla. S7. 2. Medicamentos que incrementan el riesgo de caída.

Código ATC	Descripción de grupo terapéutico o principio activo
C02AB01	Metildopa (levógira)
C02AC01	Clonidina
C02AC05	Moxonidina
C02CA01	Prazosina
C02CA04	Doxazosina
C02DB02	Hidralazina
G04BD04	Oxibutinina
G04BD07	Tolterodina
G04BD08	Solifenacina
G04BD09	Trospio
G04BD11	Fesoterodina
G04CA01	Alfuzosina
G04CA02	Tamsulosina
G04CA03	Terazosina
G04CA04	Silodosina
G04CA52	Tamsulosina y dutasterida
J05AC91	Amantadina
M03BX01	Baclofeno
M03BX02	Tizanidina
M03BX08	Ciclobenzaprina
N02A	Analgésicos opioides
N03AE01	Clonazepam
N03AF01	Carbamazepina
N03AF02	Oxcarbamazepina
N04AA01	Trihexifenidilo
N04AA02	Biperideno
N04AA04	Prociclidina
N05AA01	Clorpromazina
N05AA02	Levomepromazina
N05AB02	Flufenazina
N05AB03	Perfenacina
N05AC01	Periciazina
N05AD01	Haloperidol
N05AE03	Sertindol
N05AE04	Ziprasidona
N05AF05	Zuclopentixol
N05AG02	Pimozida
N05AH02	Clozapina
N05AH03	Olanzapina

Código ATC	Descripción de grupo terapéutico o principio activo
N05AH04	Quetiapina
N05AH05	Asenapina
N05AH06	Clotiapina
N05AL01	Sulpirida
N05AL03	Tiaprida
N05AL05	Amisulprida
N05AL51	Sulpirida, combinaciones con
N05AN01	Litio
N05AX08	Risperidona
N05AX12	Aripiprazol
N05AX13	Paliperidona
N05BA	Derivados de la benzodiazepina
N05BB01	Hidroxizina
N05CD	Derivados de la benzodiazepina
N05CF	Fármacos relacionados con las benzodiazepinas
N06AA02	Imipramina
N06AA04	Clomipramina
N06AA06	Trimipramina
N06AA09	Amitriptilina
N06AA10	Nortriptilina
N06AA12	Doxepina
R06AB02	Dexclorfeniramina
R06AX02	Ciproheptadina

Tabla S7.3. Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT.

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo
A03FA03	Domperidona
A04AA01	Ondansetrón
B01AC23	Cilostazol
C01BA02	Procainamida
C01BA03	Disopiramida
C01BC04	Flecainida
C01BD01	Amiodarona
C01BD07	Dronedarona
C07AA07	Sotalol
H01BA04	Terlipresina
J01FA01	Eritromicina
J01FA06	Roxitromicina
J01FA09	Claritromicina
J01FA10	Azitromicina
J01MA02	Ciprofloxacino
J01MA12	Levofloxacino
J01MA14	Moxifloxacino
J02AC01	Fluconazol
L01XX35	Anagrelida
N05AA01	Clorpromazina
N05AA02	Levomepromazina
N05AD01	Haloperidol
N05AG02	Pimozida
N05AL01	Sulpirida
N05AL07	Levosulpirida
N05BB01	Hidroxizina
N06AB04	Citalopram
N06AB10	Escitalopram
N06DA02	Donepezilo
N07BC02	Metadona
P01BA01	Cloroquina
P01CX01	Pentamidina

Tabla S7.4. Uso de antiulcerosos sin criterios de gastroprotección.**Criterios de búsqueda:** personas a tratamiento con antiulcerosos (código ATC A02)

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico
A02	Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos

Se excluyen los pacientes que cumplen alguno de los siguientes criterios (ver tabla):

- Tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gastroduodenal.

Tratamiento concomitante	Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo
	M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas
	M01AC	Oxicams
	M01AE	Derivados del ácido propiónico
	M01AG	Fenamatos
	M01AH	Coxibs
	M01AX93	Isonixina
	M01AX22	Morniflumato
	M01AX01	Nabumetona
	M01AX02	Ácido niflúmico
Problemas de salud	Código CIE 10	Descripción
	K20	Esofagitis
	K21	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
	K22	Otras enfermedades de esófago
	K23	Trastornos de esófago en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
	K25	Úlcera gástrica
	K26	Úlcera duodenal
	K27	Úlcera péptica, no especificado sitio
	K28	Úlcera gastroyeyunal
	K29	Gastritis y duodenitis
	K30	Dispepsia funcional
	K31	Otras enfermedades de estómago y duodeno
	K51	Colitis ulcerosa
	C25.4	Neoplasia maligna de páncreas endocrino
	E16.4	Aumento de secreción de gastrina

Tabla S7.5. Otros medicamentos potencialmente inapropiados en paciente anciano.

Código ATC	Grupo terapéutico o principio activo	Condición clínica	Riesgo para el paciente
A03FA01	Metoclopramida	Pacientes con enfermedad de Parkinson (CIE10: G20)	Riesgo de efectos extrapiramidales y discinesia tardía
A03FA06	Cleboprida	Pacientes con enfermedad de Parkinson (CIE10: G20)	Riesgo de efectos extrapiramidales y discinesia tardía
A03FA51	Metoclopramida, combinaciones con	Pacientes con enfermedad de Parkinson (CIE10: G20)	Riesgo de efectos extrapiramidales y discinesia tardía
A06AB	Laxantes de contacto	Uso crónico (≥3 envases/año)	Riesgo de diarreas, desequilibrios electrolíticos y distensión abdominal
A07DA	Antipropulsivos	Pacientes con diarrea de causa desconocida (CIE10: R19.7)	Riesgo de retraso diagnóstico, estreñimiento con incontinencia, megacolon tóxico en la enfermedad inflamatoria intestinal o retraso en la curación de una gastroenteritis no diagnosticada
A10BB01 A10BB02 A10BB12 A10BD06	Sulfonilureas de vida media larga	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (CIE10: E11)	Riesgo de hipoglucemia
A10BD05 A10BD06 A10BG	Tiazolidindionas solas o en combinación	Pacientes con insuficiencia cardiaca (CIE10: I50)	Riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardiaca
B01AC05	Ticlopidina		Riesgo de hemorragia y alteración del recuento hemático
B01AC22	Prasugrel		Riesgo de hemorragia
B01AA B01AE07 B01AF	Anticoagulantes orales	Pacientes con fibrilación auricular (CIE10: I48) e inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina (ATC: B01AC)	Riesgo de hemorragia
B01AA B01AE07 B01AF	Anticoagulantes orales	Pacientes con enfermedad isquémica vascular (CIE10:) e inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina (ATC: B01AC)	Riesgo de hemorragia
B01AA B01AE07 B01AF	Anticoagulantes orales	Más de 12 meses de tratamiento (≥13 envases/año) en un primer episodio de embolismo pulmonar no complicado (CIE10: I26)	Riesgo de hemorragia

Código ATC	Grupo terapéutico o principio activo	Condición clínica	Riesgo para el paciente
B01AA B01AE07 B01AF	Anticoagulantes orales	Más de 6 meses de tratamiento (≥ 7 envases/año) en un primer episodio de trombosis venosa profunda no complicada (CIE10: I80.2)	Riesgo de hemorragia
C07	Agentes betabloqueantes	Pacientes con bradicardia (CIE10: R00.1)	Riesgo de asistolia y bloqueo cardíaco completo
C07	Agentes betabloqueantes	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (CIE 10: E11) y episodios de hipoglucemia frecuentes (CIE10: E16.0, E16.2)	Riesgo de enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
C09A C09BA C09BB C09C C09D	IECA o ARA II solos o en combinación	Tratamiento concomitante con AINE (ATC: M01AB, M01AC, M01AE, M01AG, M01AH, M01AX93, M01AX22, M01AX01, M01AX02) y diurético (ATC: C03) y filtrado glomerular $< 30 \text{ ml/min}$	Riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes deshidratados
C09BB10	Verapamilo/trandolapril	Pacientes con insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA (CIE10: I50)	Riesgo de descompensación de la insuficiencia cardíaca
C08DA01	Verapamilo	Pacientes con insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA (CIE10: I50)	Riesgo de descompensación de la insuficiencia cardíaca
C08DB01	Diltiazem	Pacientes con insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA (CIE10: I50)	Riesgo de descompensación de la insuficiencia cardíaca
C03A	Diuréticos del asa	Tratamiento de edemas maleolares aislados sin signos de insuficiencia cardíaca, descompensación de cirrosis hepática o síndrome nefrótico	Riesgo de desequilibrio electrolítico hipopotasemia e hiponatremia entre otros
C03EB	Diuréticos de asa en combinación	Tratamiento de edemas maleolares aislados sin signos de insuficiencia cardíaca, descompensación de cirrosis hepática o síndrome nefrótico	Riesgo de desequilibrio electrolítico hipopotasemia e hiponatremia entre otros
C03CA	Diuréticos del asa	Pacientes con hipertensión arterial (CIE10: I10, I11, I12, I15, I13) en monoterapia	Riesgo de desequilibrio electrolítico hipopotasemia e hiponatremia entre otros

Código ATC	Grupo terapéutico o principio activo	Condición clínica	Riesgo para el paciente
C03EB	Diuréticos de asa en combinación	Pacientes con hipertensión arterial (CIE10: I10, I11, I12, I15, I13) en monoterapia	Riesgo de desequilibrio electrolítico hipopotasemia e hiponatremia entre otros
C01EB15	Trimetazidina	Excepto tratamiento angina de pecho estable (CIE10: I20)	Síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha
C01EB17	Ivabradina	Excepto intolerancia o contraindicación de otras alternativas terapéuticas.	Riesgo de alteraciones visuales, cardíacas, bradicardia y arritmias.
C01EB18	Ranolazina	Excepto intolerancia o contraindicación de otras alternativas terapéuticas.	Riesgo de aparición de efectos adversos: digestivos, neuropsiquiátricos y cardiovasculares
G03B	Andrógenos	Uso en indicaciones distintas a hipogonadismo primario o secundario (CIE10: E29)	Riesgo de toxicidad androgénica
G03C	Estrógenos	Historia previa de cáncer de mama (CIE10: 50) o tromboembolismo venoso (CIE10: I80)	Riesgo de recurrencia de cáncer de mama o tromboembolismo venoso
G03C	Estrógenos	Mujeres con o sin tratamiento concomitante con progestágenos	Riesgo de cáncer de mama o de endometrio
H02AB	Glucocorticoides	Más de 3 meses ($\geq$ 4 envases facturados/año) como monoterapia en la artritis reumatoide (CIE10: M19.90)	Riesgo de aparición de efectos adversos asociados a los corticoides (síndrome de Cushing, inmunosupresión, osteoporosis, diabetes, efectos cardiovasculares)
H02AB	Glucocorticoides	Tratamiento de mantenimiento en EPOC moderado-severo (CIE10: J41, J42, J44)	Riesgo de aparición de efectos adversos asociados a los corticoides (síndrome de Cushing, inmunosupresión, osteoporosis, diabetes, efectos cardiovasculares)
J01EE01	Cotrimoxazol	Tratamiento asociado a IECA o ARA-II (CIE10: C09A, C09B, C09C o C09D)	Riesgo de muerte súbita
J01XE01	Nitrofurantoína	Más de 7 días de tratamiento ($\geq$ 2 envases facturados/año)	Riesgo potencial de toxicidad pulmonar y daño hepático
M01AH	Coxibs	Pacientes con enfermedad cardiovascular concurrente (CIE10: I21, I22, I63)	Riesgo de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular
M01AB M01AC M01AE	AINE	Pacientes con hipertensión grave (CIE10: I10, I11, I12, I15, I13)	Riesgo de aumento de las cifras de tensión arterial

Código ATC	Grupo terapéutico o principio activo	Condición clínica	Riesgo para el paciente
M01AG M01AH M01AX93 M01AX22 M01AX01 M01AX02			
M01AB M01AC M01AE M01AG M01AH M01AX93 M01AX22 M01AX01 M01AX02	AINE	Pacientes con insuficiencia cardiaca grave (CIE10: I50)	Riesgo de descompensación de la insuficiencia cardiaca
M01AB M01AC M01AE M01AG M01AH M01AX93 M01AX22 M01AX01 M01AX02	AINE	Más de 3 meses ($\geq$ 4 envases/año) en el tratamiento crónico de la gota (CIE10: M10) sin contraindicación a inhibidores de la xantino oxidasa	Riesgo de hemorragia gastrointestinal
M01AB M01AC M01AE M01AG	AINE	Más de 3 meses ($\geq$ 4 envases/año), en dolor articular sin tratamiento previo con paracetamol (ATC: N02BE)	Riesgo de hemorragia gastrointestinal

Código ATC	Grupo terapéutico o principio activo	Condición clínica	Riesgo para el paciente
M01AH M01AX93 M01AX22 M01AX01 M01AX02			
M01AB01	Indometacina		Riesgo de efectos adversos a nivel SNC graves
N02A	Analgésicos opioides	Tratamiento con opioides (excepto en pautas a demanda) sin tratamiento laxante asociado (ATC: A06)	Riesgo de estreñimiento grave
N06DA	Anticolinesterásicos	Pacientes tratados con fármacos que disminuyen el ritmo cardiaco (ATC: C07AA, C07AB, C07AG, C07BB, C07CA, C07CB, C07FB, C08DA01, C08DB01, C01EB17, C01AA05, C01AA08, C01EB18)	Riesgo de fallo de la conducción cardiaca, síncope o lesión cardiaca
N06DA	Anticolinesterásicos	Pacientes con bradicardia persistente, bloqueo cardiaco o síncope recurrente (ATC: R00.1, R55, I44, I45)	Riesgo de fallo de la conducción cardiaca, síncope o lesión cardiaca
N04BA	Levodopa y análogos	Pacientes con temblor esencial benigno (CIE10: G25.0)	Sin evidencia de su eficacia
N04BC	Agonistas dopaminérgicos	Pacientes con temblor esencial benigno (CIE10: G25.0)	Sin evidencia de su eficacia
N06AB	ISRS	Pacientes con hiponatremia no iatrogénica (CIE10: E87.1)	Riesgo de hiponatremia grave
N06AX22	Agomelatina	Edad > 75 años	Riesgo de toxicidad hepática
N05 ¹	Neurolépticos no recomendados en Parkinson	Utilización superior a un mes ($\geq$ 2 envases facturados/año) en pacientes con Parkinson (CIE10: G20)	Riesgo de agravamiento de los síntomas extrapiramidales
N05A	Neurolépticos	Pacientes con demencia y/o delirio (CIE10: F00)	Riesgo de accidente cerebrovascular e incremento de mortalidad
N03AA	Barbitúricos y derivados		Riesgo de dependencia física, tolerancia y sobredosis. Riesgo de delirio o estados confusionales
M04AC01	Colchicina	Tratamiento de la gota (CIE10: M10) durante más de 3 meses ($\geq$ 3 envases facturados/año), sin que esté contraindicado el alopurinol	Riesgo de toxicidad: náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal

Código ATC	Grupo terapéutico o principio activo	Condición clínica	Riesgo para el paciente
N02CA	Alcaloides del ergot		Riesgo de vasoconstricción periférica e isquemia cardíaca
H01BA02	Desmopresina	Pacientes con nictúria (CIE10: R35.1)	Riesgo de hiponatremia
L02AB01	Megestrol		Riesgo de eventos trombóticos e incremento de mortalidad
R03DA	Xantinas	Pacientes con EPOC (CIE10 tratados con xantinas en monoterapia	Riesgo de efectos adversos como vómitos, agitación, dilatación de las pupilas y taquicardias, entre otros.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; ATC: clasificación *Anatomical Therapeutic Chemical*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, CIE10: Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

¹Excepto quetiapina (ATC: N05AH04) y clozapina (ATC: N05AH02)

Tabla S7.6. Pacientes con necesidad de gastroprotección

Código ATC	Descripción del grupo terapéutico o principio activo	Problema de salud/condicionante	Riesgo para el paciente
B01AC06 N02BA01	Ácido acetilsalicílico	Antecedentes de úlcera péptica sin tratamiento concomitante con IBP Códigos CIE10 de úlcera péptica: • K25 - Úlcera gástrica • K26 - Úlcera duodenal • K27 - Úlcera péptica, de localización inespecífica	Riesgo de úlcera péptica recurrente y/o hemorragia digestiva
M01AB M01AC M01AE M01AG M01AH M01AX93 M01AX22 M01AX01 M01AX02	AINE	Sin tratamiento concomitante con IBP	Riesgo de hemorragia digestiva

IBP: inhibidor de la bomba de protones; AINE: antiinflamatorio no esteroideo

Objetivo 2

Analizar la evolución de estos Problemas Relacionados con la Medicación entre los años 2012 y 2016 en población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del Institut Català de la Salut estratificado por género, edad y posición socioeconómica.

Objetivo 3

Evaluar el impacto de los Problemas Relacionados con la Medicación en la supervivencia entre la población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del Institut Català de la Salut.

Título del artículo

Medication-Related Problems in Older People with Multimorbidity in Catalonia: A Real-World Data Study with 5 Years' Follow-Up.

Resumen

Objetivo: El envejecimiento, la multimorbilidad y la polimedicación se asocian con problemas relacionados con la medicación (PRM). Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación que tienen la multimorbilidad y la mortalidad con los PRM en personas mayores a lo largo del tiempo.

Método: Seguimos a una cohorte de personas con multimorbilidad, mayores (65-99 años) en Cataluña de 2012 a 2016, utilizando datos longitudinales y modelos de Cox para estimar los cocientes de riesgo (HR) ajustados. Revisamos los registros médicos electrónicos para recopilar variables explicativas y PRM (duplicidades, interacciones farmacológicas, medicamentos potencialmente inapropiados [MPI] en paciente anciano y fármacos contraindicados por función renal alterada o en enfermedad hepática).

Resultados: 723.016 personas (mediana de edad: 74 años; 58,9% mujeres) completaron el seguimiento. Después de 5 años de seguimiento observamos un aumento significativo ($p < 0,001$) en la proporción de pacientes que presentan al menos un PRM (2012: 66,9% a 2016: 75,5%); fármacos contraindicados por función

renal alterada (11,1 a 18,5%) y enfermedad hepática (3,9 a 5,3%); y MPI (62,5 a 71,1%), especialmente los medicamentos que aumentan el riesgo de caídas (67,5%). Las personas con al menos 10 enfermedades tenían más PRM (en 2016: MPI, 89,6%; fármacos contraindicados por función renal alterada, 34,4%; y en enfermedad hepática, 9,3%). Todos los PRM se asociaron de forma independiente con la mortalidad, desde las duplicidades (HR 1,06; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,04–1,08) hasta las interacciones farmacológicas (HR 1,60; IC del 95%: 1,54–1,66).

Conclusiones: Garantizar un tratamiento farmacológico seguro en pacientes de edad avanzada y con multimorbilidad sigue siendo un desafío para los sistemas sanitarios.

Article

Medication-Related Problems in Older People with Multimorbidity in Catalonia: A Real-World Data Study with 5 Years' Follow-Up

Amelia Troncoso-Mariño ^{1,2,†}, Albert Roso-Llorach ^{3,4} , Tomás López-Jiménez ^{3,4}, Noemí Villen ¹, Ester Amado-Guirado ¹, Sergio Fernández-Bertolin ^{3,4}, Lucía A. Carrasco-Ribelles ^{3,5}, Josep Ma Borrás ² , and Concepción Violán ^{4,6,7,*} 

- ¹ Medicines Area and Pharmacy Service, Barcelona Territorial Management, Institut Català de la Salut, 08015 Barcelona, Spain; atroncoso@gencat.cat (A.T.-M.); nvillen.bcn.ics@gencat.cat (N.V.); eamado@gencat.cat (E.A.-G.)
 - ² Department of Clinical Sciences, University of Barcelona and IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, 08908 Barcelona, Spain; jmborras@iconcologia.net
 - ³ Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), 08007 Barcelona, Spain; aroso@idiapjgol.org (A.R.-L.); tlopez@idiapjgol.org (T.L.-J.); sfernandez@idiapjgol.org (S.F.-B.); luciacarrascoribelles@gmail.com (L.A.C.-R.)
 - ⁴ Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain
 - ⁵ Departament de Teoria del Senyal i Comunicacions, Universitat Politècnica de Catalunya, 08034 Barcelona, Spain
 - ⁶ Research Support Unit Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Mataró, 08303 Barcelona, Spain
 - ⁷ Concepción Violán, Research Support Unit Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Mare de Déu de Guadalupe 2, planta 1ª, Mataró, 08303 Barcelona, Spain
- * Correspondence: cviolanf.mn.ics@gencat.cat
 † These authors contributed equally to this work.



Citation: Troncoso-Mariño, A.; Roso-Llorach, A.; López-Jiménez, T.; Villen, N.; Amado-Guirado, E.; Fernández-Bertolin, S.; Carrasco-Ribelles, L.A.; Borrás, J.M.; Violán, C. Medication-Related Problems in Older People with Multimorbidity in Catalonia: A Real-World Data Study with 5 Years' Follow-Up. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 709. <https://doi.org/10.3390/jcm10040709>

Academic Editor: Davide Liborio Vetrano
 Received: 20 December 2020
 Accepted: 8 February 2021
 Published: 11 February 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Aging, multimorbidity, and polypharmacy are associated with medication-related problems (MRPs). This study aimed to assess the association that multimorbidity and mortality have with MRPs in older people over time. We followed multimorbid, older (65–99 years) people in Catalonia from 2012 to 2016, using longitudinal data and Cox models to estimate adjusted hazard ratios (HR). We reviewed electronic health records to collect explanatory variables and MRPs (duplicate therapy, drug–drug interactions, potentially inappropriate medications (PIM), and contraindicated drugs in chronic kidney disease (CKD) or liver disease). There were 723,016 people (median age: 74 years; 58.9% women) who completed follow-up. We observed a significant ($p < 0.001$) increase in the proportion with at least one MRP (2012: 66.9% to 2016: 75.5%); contraindicated drugs in CKD (11.1 to 18.5%) and liver disease (3.9 to 5.3%); and PIMs (62.5 to 71.1%), especially drugs increasing fall risk (67.5%). People with ≥ 10 diseases had more MRPs (in 2016: PIMs, 89.6%; contraindicated drugs in CKD, 34.4%; and in liver disease, 9.3%). All MRPs were independently associated with mortality, from duplicate therapy (HR 1.06; 95% confidence interval (CI) 1.04–1.08) to interactions (HR 1.60; 95% CI 1.54–1.66). Ensuring safe pharmacological treatment in elderly, multimorbid patient remains a challenge for healthcare systems.

Keywords: multimorbidity; polypharmacy; drug interactions; duplicate therapy; contraindicated drugs; inappropriate prescribing; primary health care; elderly

1. Introduction

More than a third of the population over the age of 50 years in Europe, and 39% in Spain, presents multimorbidity, defined as having at least two chronic diseases [1]. Age is

an important determinant of multimorbidity, with people's risk increasing as they grow older [2,3]. Another factor frequently associated with multimorbidity is polymedication (routine use of five or more medications), which often arises from the application of disease-centered clinical practice guidelines, resulting in patients receiving all the indicated treatments for a single pathology, without regard to the other diseases that they may have [4]. Furthermore, treatment indications are seldom adjusted by age group. This aspect, together with the fragmentation of patient care at different healthcare levels, makes it difficult to obtain a holistic understanding of which treatments should be recommended [5].

Medication-related problems (MRPs) are defined as any event or situation wherein medicines may actually or potentially impede the achievement of positive health outcomes [6]. Numerous studies have aimed to quantify MRPs in the hospital setting; however, these problems are also prevalent in primary health care (PHC), where drug treatments are among the most common resources deployed. Polymedication increases the risk of MRPs [7]. As the promotion of patient safety has emerged as a priority for health systems worldwide, in 2017 the World Health Organization (WHO) set a target to cut the global level of severe, avoidable harms related to medications in half by 2022 [8].

The APEAS study, a cross-sectional observational study in 48 PHC centers in 16 semi-autonomous regions of Spain, aimed to assess the frequency of adverse events and the factors contributing to their appearance, their severity, and their amenability to prevention [9]. The authors found that medications are a causal factor in 48% of patient safety incidents in PHC, and of these, 58% are preventable. Advanced age, polymedication, and multimorbidity are among the risk factors commonly related to MRPs [10], the most serious of which may precipitate an emergency room visit, hospital admission, or death [11,12].

Older patients have certain characteristics that make them especially vulnerable to MRPs. Multimorbidity, polymedication, and changes in drug pharmacodynamics and pharmacokinetics affect most people over the age of 65 years [13,14]. Despite the increasing prevalence of multimorbidity and its cascading impacts on MRPs, patients, and health systems, we are not aware of any longitudinal studies that analyze MRP-related risks in older people with multimorbidity. The aims of this study were to evaluate the relationship between MRPs and multimorbidity in patients over 65 years of age and receiving treatment in primary health care (PHC) in Catalonia (Spain) from 2012 to 2016 and to study five-year mortality related to MRPs.

2. Materials and Methods

2.1. Design, Setting, and Study Population

This retrospective study with longitudinal data took place in Catalonia, a Mediterranean region of Spain with 7,675,217 inhabitants in 2019 [15] and a decentralized, universal health coverage model financed by tax revenue and encompassed under the Spanish National Health System. The Catalan Health Institute oversees 285 PHC centers, serving 5,501,784 patients (74% of the population); other providers manage the remaining PHC centers [16].

We included people who: were aged 65 to 99 years on 31 December 2011, lived at least until 31 December 2012 (index date), presented multimorbidity in 2012 or 2016, and made at least one visit to PHC during the five-year study period (2012–2016). The cohort was closed to new entries; attrition was the result of mortality or loss to follow-up due to transfer to different health systems.

2.2. Dataset

The Catalan Health Institute's Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) stores information from electronic health records (EHR), recorded in PHC centers since 2006 [17]. The SIDIAP database contains anonymized EHRs from PHC and secondary care, with longitudinal information on demographics, socioeconomic status, diagnoses, symptoms, and prescriptions.

The medication database covers all drugs that are dispensed, subsidized, and billed by the national health service. To identify problems associated with the most relevant medications, we included only drugs for systemic use, excluding medications with local effects (e.g., topical drugs). This database does not cover medication administered in hospitals or dispensed by hospital pharmacies, nor drugs that are not subsidized through public healthcare services.

2.3. Variables

All variables were obtained directly from the SIDIAP database [18].

2.3.1. Chronic Diseases and Multimorbidity

The SIDIAP database codes diseases using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). We considered multimorbidity as the presence of two or more chronic diseases, defined using 60 selected groups of chronic diseases described in the Swedish National Study of Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) [19], which was based on ICD-10 diagnostic codes, along with certain clinical, laboratory, and medication-related parameters. Patients were classified into four multimorbidity categories according to the number of pathologies they had: 0 to 1; 2 to 4; 5 to 9; and 10 or more chronic diseases. The number of different chronic diseases per patient was collected at baseline (2012) and study end (2016).

2.3.2. Drugs

We obtained data for drug exposure from the Pharmacy Invoice Registry. This registry records drugs prescribed by PHC and hospital physicians. The drugs were categorized according to the fourth and fifth levels of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) [20], facilitating analysis and interpretation. When the person used three packages of the drug per year during the study period, this was considered chronic use. Packages were defined as the pre-prepared packet of drugs constituting the sales unit of medications available in the pharmacy; these frequently contain the number of doses needed for one month of the indicated treatment. Drugs were coded as dichotomous variables [21], and we classified patients into five categories according to the number of different prescription drugs they were on: 0; 1; 2 to 4; 5 to 9; 10 or more.

2.3.3. Kidney Function

Impaired kidney function was defined by one of the two following parameters:

- (a) Glomerular filtration rate (GFR): using the MDRD-4 IDMS equation, kidney function was determined by estimating the GFR [22]. GFR values of less than 60 mL/min/1.73 m² indicated impaired kidney function.
- (b) ICD-10 codes for chronic kidney disease (CKD) were taken from SNAC-K criteria [23].

2.3.4. Liver Function

Impaired liver function was defined by one of the two following parameters:

- (a) Abnormal liver function values: alkaline phosphatase (ALP) > 2 × 129 IU/L; alanine transaminase (ALT) > 5 × 41 IU/L (men) or ALT > 5 × 33 IU/L (women); and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) > 61 IU/L [24].
- (b) ICD-10 codes for chronic liver disease were taken from SNAC-K criteria [23].

2.3.5. Other Variables

Additional variables collected at baseline and/or study end were sociodemographic variables (age at baseline, gender, and socioeconomic status according to MEDEA index quintiles from least to most deprived) [25] along with the number of total visits to PHC.

2.3.6. Medication-Related Problems

We analyzed the following MRPs: duplicate therapy, drug–drug interactions, potentially inappropriate medications (PIMs) in people aged 65 years or older, contraindicated drugs in CKD, and contraindicated drugs in liver disease. Analysis of the MRPs began by first building tables with medicines and combination drug treatments associated with potential safety concerns:

- Duplicate therapy: prescription of two or more drugs that have the same pharmacological activity. We included duplicate therapies that posed an important clinical risk, according to professional consensus. Our study did not consider combinations of active principles with the same pharmacological action that physicians used to achieve a synergistic effect or to adjust doses [23].
- Drug–drug interaction: when one drug’s activity or effect alters the action of another. We focused on interactions that were life-threatening due to therapeutic failure or toxicity, identifying interactions with the highest level of severity (contraindication) from the *Thésaurus des interactions médicamenteuses* from France’s *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* (ANSM) [26] and comparing that information with a second source [27,28] or contrasting it with professional consensus [23].
- Contraindicated drugs in CKD: we identified these drugs from the Catalan Health Department’s consensus recommendation for patients with CKD [23,29].
- Contraindicated drugs in liver disease: the Spanish College of Pharmacists database was used to identify these [23,30].
- PIMs in older people (≥ 65 years old): when the risk of adverse events associated with the drug exceeded the expected clinical benefits, and there was no clear scientific evidence pointing to a specific indication or supporting its cost-effectiveness. We primarily used the STOPP/START criteria [31], which was complemented with Beers’ criteria [32], PRISCUS, and updates from other sources [33–40]. Different definitions of PIMs exist: Durán et al. defined them as drug combinations with a clinically relevant anticholinergic effect [38], while other authors have included drugs that increase the risk of falling or affect the QT interval with known risk, antiulcer agents administered without considering gastroprotection, and other drugs that are inadvisable for older people or patients needing gastroprotection [23].

2.4. Ethics

The Clinical Research Ethics Committee of the Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l’Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (Protocol No: P17/080) approved the study protocol. Data were fully anonymized, and the confidentiality of the EHR was guaranteed at all times in accordance with national and international law.

2.5. Statistical Analysis

We used descriptive statistics to summarize the dataset, expressing categorical variables as absolute and relative frequencies and continuous variables as mean (standard deviation, SD) or median (interquartile range, IQR), as appropriate. Differences between multimorbidity groups that completed the follow-up at each study time point were assessed using the chi-square test or the Mann–Whitney U test. The McNemar and Wilcoxon tests were applied to compare prevalence of MRPs and use of PIMs between multimorbidity groups at baseline and at five years’ follow-up. The effect of age on the prevalence of MRPs and the use of PIMs were also studied, using data from 2012. For this purpose, two logistic regressions were performed for each MRP and PIM, one only with age and the other by multimorbidity group at baseline, adjusting for age. Multinomial logistic regressions were used to study the influence on the use of PIMs in terms of their anticholinergic effect–anticholinergic load, in both cases.

To estimate mortality hazard for each MRP (duplicate therapy, drug–drug interactions, contraindicated drugs in CKD, contraindicated drugs in liver disease, and PIMs), we fitted Cox proportional-hazards regression models. Length of follow-up was the time elapsed

from the index date to all-cause death. For the survival analysis, we followed patients until loss to follow-up (censored) or end of observation. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were adjusted for age, sex, socioeconomic status (MEDEA index), and level of multimorbidity at baseline. The proportional hazard assumption was assessed by means of the Schoenfeld residuals. We employed multiple imputation to minimize any selection bias stemming from missing values for MEDEA (7%) and chained equations to obtain seven imputed datasets. The multiple imputation datasets were incorporated into the final models according to Rubin's rules for combining effect estimates and standard errors, which allowed for some uncertainty related to missing data.

Analyses were performed using SPSS for Windows (version 25, SPSS Inc., New York, NY, USA), Stata 15 Stata/MP (version 15 for Windows, Stata Corp. LP, College Station, TX, USA), and R (version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). *p* values of less than 0.05 were considered significant.

3. Results

A total of 916,619 people aged 65 years or older were included in the database; 853,085 met the multimorbidity criteria, and 723,016 of these completed five years of follow-up, as shown in Figure 1. This population's median age was 74 years (IQR 68 to 79), and 58.9% were women. At five years, there was an increase in the proportion of people taking 5 to 9 drugs (39.8% vs. 43.1%, $p < 0.001$) and more than 10 drugs (12.6% vs. 15.4%, $p < 0.001$). Likewise, a higher percentage of patients presented altered liver or kidney function and visited PHC 10 times or more per year, as shown in Table 1.

MRPs were highly prevalent in the study population and increased over time: 66.9% of the patients had at least one MRP in 2012, compared to 75.5% in 2016, as shown in Figure 2a. Changes in the type of MRP varied over the study period, with a drop in duplicate therapies (11.3% vs. 6.2%) and drug–drug interactions (0.9% vs. 0.5%). In contrast, the use of contraindicated medicines in CKD and liver disease as well as PIMs had risen by study end, as shown in Figure 2b.

In all cases, patients' MRPs increased with the number of chronic diseases; those with 10 or more had the highest prevalence of MRPs both at baseline and study end. At the end of follow-up, 89.6% of this subgroup were taking PIMs; 34.4%, contraindicated drugs with CKD; and 10.1%, duplicate therapy; smaller proportions had other MRPs, as shown in Table 2. In addition, after adjusting for age, the association between MRPs and multimorbidity was still significant, as shown in Table S1. The most common PIMs in the whole study population at five-year follow-up were drugs increasing the risk of falling (67.5%); this figure was higher in the subgroup with 10 or more comorbidities, as shown in Table 3. In 2016, 48.4% of the study population was taking at least two PIMs, along with 8.3% who were taking at least two contraindicated drugs in CKD, and 2.9%, at least two contraindicated drugs in liver disease, as shown in Table S2.

The most common contraindicated drugs in CKD were metformin (4.3%), hydrochlorothiazide (both as monotherapy (2.8%) and in fixed-dose combination with enalapril (2.1%)), and citalopram (1.6%), as shown in Table S3. In liver disease, the main contraindicated drugs were simvastatin (1.9%), furosemide (1.2%), and metformin (1.0%), as shown in Table S4. The most frequent PIMs were omeprazole, used without gastroprotective criteria (23.3%); lorazepam, due to the increased risk of falling (14.8%); and bisoprolol, in patients concomitantly taking anticholinesterase, due to the risk of cardiac conduction failure, syncope, or heart damage (11.6%), as shown in Table S5.

People with MRPs were at higher risk of death—especially in the case of drug–drug interactions (HR 1.62, 95% CI 1.55 to 1.70), followed by patients taking contraindicated drugs in liver disease (HR 1.59, 95% CI 1.56 to 1.63) and those on PIMs (HR 1.31, 95% CI 1.29 to 1.32), as shown in Table 4.

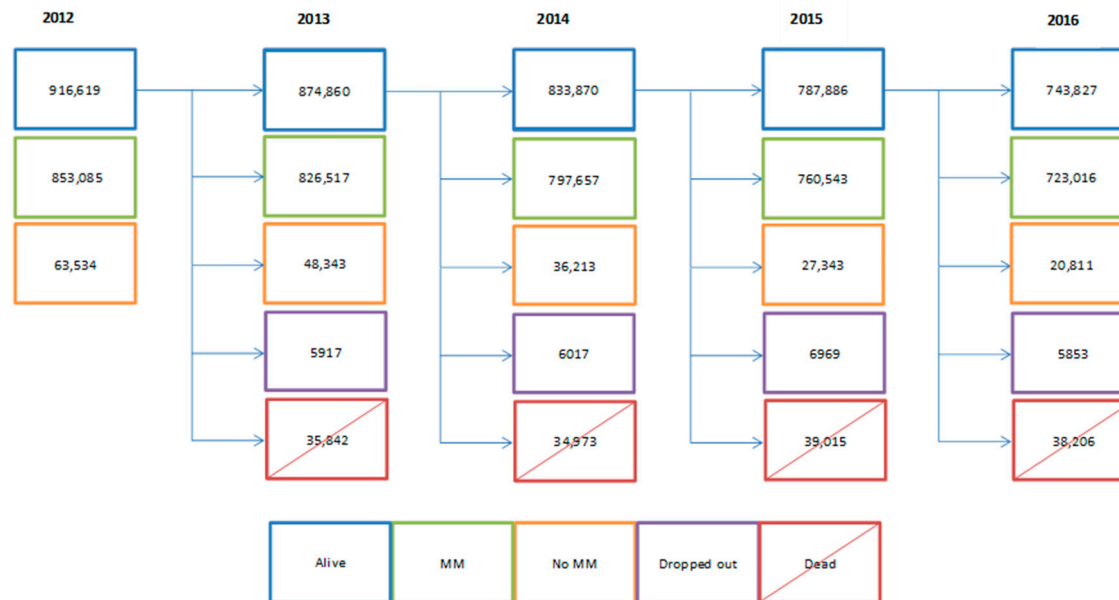


Figure 1. Longitudinal flow chart of patients meeting initial inclusion criteria, without consideration for the multimorbidity criterion (2012–2016; N = 916,619 people).

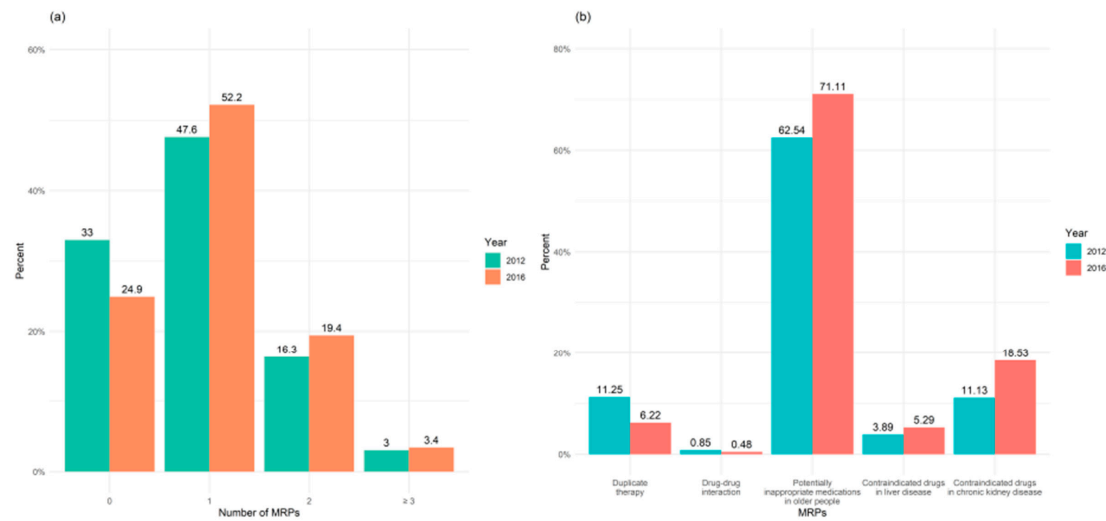


Figure 2. (a) Frequencies and (b) types of medication-related problems (MRPs) in older people with multimorbidity at baseline (2012) and at end of study (2016) (N = 723,016).

Table 1. Descriptive characteristics of older people by multimorbidity groups at baseline and at the end of the study (N = 723,016).

Variables	N Comorbidities							
	2–4 Diseases N = 137,799 n (%) *	5–9 Diseases N = 393,672 n (%) *	≥10 Diseases N = 191,545 n (%) *	Total N = 723,016 n (%) *				
Sex, women, n (%)	73,137 (53.1)	229,870 (58.4)	123,014 (64.2)	426,021 (58.9)				
Age, median (IQR)	71.00 [67.00;76.00]	73.00 [68.00;79.00]	76.00 [71.00;80.00]	74.00 [68.00;79.00]				
Rural	30,094 (22.5)	78,760 (20.6)	31,752 (17.2)	140,606 (20.1)				
MEDEA Index †								
Q1	26,608 (19.9)	63,322 (16.6)	27,986 (15.1)	117,916 (16.8)				
Q2	22,006 (16.5)	62,570 (16.4)	30,182 (16.3)	114,758 (16.4)				
Q3	20,866 (15.6)	63,789 (16.7)	31,480 (17.0)	116,135 (16.6)				
Q4	19,243 (14.4)	61,187 (16.0)	32,159 (17.4)	112,589 (16.1)				
Q5	14,944 (11.2)	52,323 (13.7)	31,567 (17.1)	98,834 (14.1)				
Number of drugs	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016
0	34,937 (25.4)	26,903 (19.5)	32,578 (8.3)	16,833 (4.3)	7104 (3.7)	1918 (1.0)	74,619 (10.3)	45,654 (6.3)
1	21,226 (15.4)	21,234 (15.4)	24,267 (6.2)	19,235 (4.9)	2774 (1.5)	1661 (0.9)	48,267 (6.7)	42,130 (5.8)
2–4	57,435 (41.7)	62,554 (45.4)	136,887 (34.8)	130,158 (33.1)	26,751 (14.0)	19,860 (10.4)	221,073 (30.6)	212,572 (29.4)
5–9	22,892 (16.6)	25,954 (18.8)	169,574 (43.1)	191,213 (48.6)	95,389 (49.8)	94,522 (49.4)	287,855 (39.8)	311,689 (43.1)
≥10	1309 (1.0)	1154 (0.8)	30,366 (7.7)	36,233 (9.2)	59,527 (31.1)	73,584 (38.4)	91,202 (12.6)	110,971 (15.4)
Number of visits								
0	13,639 (9.9)	10,299 (7.5)	12,374 (3.1)	5901 (1.5)	3147 (1.6)	858 (0.5)	29,160 (4.0)	17,058 (2.4)
1	11,341 (8.2)	10,419 (7.6)	10,723 (2.7)	9130 (2.3)	1523 (0.8)	1276 (0.7)	23,587 (3.3)	20,825 (2.9)
2–4	38,129 (27.7)	38,161 (27.7)	57,257 (14.5)	52,043 (13.2)	10,123 (5.3)	8725 (4.6)	105,509 (14.6)	98,929 (13.7)
5–9	45,344 (32.9)	46,684 (33.9)	128,738 (32.7)	123,262 (31.3)	37,760 (19.7)	32,163 (16.8)	211,842 (29.3)	202,109 (28.0)
≥10	29,346 (21.3)	32,236 (23.4)	184,580 (46.9)	203,336 (51.7)	138,992 (72.6)	148,523 (77.5)	352,918 (48.8)	384,095 (53.1)
CKD	6809 (4.9)	10,907 (7.9)	53,110 (13.5)	96,875 (24.6)	49,182 (25.7)	88,954 (46.4)	109,101 (15.1)	196,736 (27.2)
Chronic liver disease	4495 (3.3)	5228 (3.8)	22,105 (5.6)	26,888 (6.8)	16,883 (8.8)	22,511 (11.8)	43,483 (6.0)	54,627 (7.6)

CKD: chronic kidney disease. Note: All variables of the table showed a significant difference ($p < 0.001$) between groups. * Unless otherwise noted. † MEDEA is a deprivation index measured in quintiles (Q), from Q1 (least deprived) to Q5 (most deprived). Missing values n = 22,178. IQR: interquartile range.

Table 2. Medication-related problems in older people by multimorbidity group at baseline and at the end of the study (N = 723,016).

Medication-Related Problems	N Comorbidities							
	2–4 Diseases N = 137,799		5–9 Diseases N = 393,672		≥10 Diseases N = 191,545		Total N = 723,016	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016
Duplicate therapy	6853 (5.0)	3565 (2.6)	40,507 (10.3)	22,070 (5.6)	33,997 (17.8)	19,370 (10.1)	81,357 (11.3)	45,005 (6.2)
Drug–drug interactions	396 (0.3)	172 (0.1)	2616 (0.7)	1473 (0.4)	3100 (1.6)	1817 (1.0)	6112 (0.9)	3462 (0.5)
Contraindicated drugs in CKD	3606 (2.6)	5199 (3.8)	37,386 (9.5)	62,808 (16.0)	39,474 (20.6)	65,962 (34.4)	80,466 (11.1)	133,969 (18.5)
Contraindicated drugs in liver disease	2012 (1.5)	2495 (1.8)	13,812 (3.5)	17,959 (4.6)	12,302 (6.4)	17,790 (9.3)	28,126 (3.9)	38,244 (5.3)
Potentially inappropriate medication	49,999 (36.3)	60,353 (43.8)	245,447 (62.4)	282,150 (71.7)	156,710 (81.8)	171,641 (89.6)	452,156 (62.5)	514,144 (71.1)

CKD: chronic kidney disease. Note: All variables of the table showed a significant difference ($p < 0.001$) between groups.**Table 3.** Potentially inappropriate medications in older people by multimorbidity group at baseline and at the end of the study (N = 514,144).

Reason for Drug Inappropriateness	N Comorbidities							
	2–4 Diseases N = 60,353		5–9 Diseases N = 282,150		≥10 Diseases N = 171,641		Total N = 514,144	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016
Anticholinergic effect–anticholinergic load*								
Score = 1	7011 (11.6)	10,910 (18.1)	42,699 (15.1)	61,400 (21.8)	34,069 (19.9)	45,155 (26.3)	83,779 (16.3)	117,465 (22.9)
Score = 2	3614 (6.0)	5104 (8.5)	25,833 (9.2)	32,771 (11.6)	22,269 (13.0)	27,232 (15.9)	51,716 (10.1)	65,107 (12.7)
Score = 3–5	1209 (2.0)	1499 (2.5)	9929 (3.5)	13,023 (4.6)	11,885 (6.9)	15,429 (9.0)	23,023 (4.5)	29,951 (5.8)
Score ≥ 6	39 (0.1)	37 (0.1)	307 (0.1)	315 (0.1)	484 (0.3)	436 (0.3)	830 (0.2)	788 (0.2)
Increase in fall risk	26,366 (43.7)	36,430 (60.4)	145,741 (51.7)	184,449 (65.4)	107,661 (62.7)	125,913 (73.4)	279,768 (54.4)	346,792 (67.5)
Effect on QT interval	4834 (8.0)	6814 (11.3)	34,387 (12.2)	43,157 (15.3)	32,334 (18.8)	37,491 (21.8)	71,555 (13.9)	87,462 (17.0)
Antilulcer agents without criteria for gastroprotection	11,821 (19.6)	15,761 (26.1)	81,766 (29.0)	99,292 (35.2)	65,395 (38.1)	74,812 (43.6)	158,982 (30.9)	189,865 (36.9)
Other drugs not recommended for older people	9396 (15.6)	24,069 (39.9)	72,664 (25.8)	141,221 (50.1)	65,478 (38.2)	109,566 (63.8)	147,538 (28.7)	274,856 (53.5)
Patients needing gastroprotection	70 (0.1)	132 (0.2)	524 (0.2)	683 (0.2)	344 (0.2)	325 (0.2)	938 (0.2)	1140 (0.2)

Note: All variables of the table showed a significant difference ($p < 0.001$) between groups. * Score = 0 Not shown.

Table 4. Mortality related to medication-related problems in older people with multimorbidity at baseline year (N = 853,085).

Medication-Related Problems	HR (Crude) 95% CI	Complete Case Analysis HR (Adjusted) * 95% CI	Multiple Imputation HR (Adjusted) * 95% CI
Duplicate therapy	1.14 (1.12–1.16)	1.06 (1.04–1.07)	1.06 (1.04–1.08)
Drug–drug interactions	2.02 (1.95–2.10)	1.62 (1.55–1.70)	1.60 (1.54–1.66)
Contraindicated drugs in chronic kidney disease	1.74 (1.72–1.76)	1.06 (1.05–1.08)	1.08 (1.06–1.09)
Contraindicated drugs in liver disease	1.59 (1.56–1.62)	1.59 (1.56–1.63)	1.54 (1.50–1.57)
Potentially inappropriate medication in older people	1.76 (1.74–1.78)	1.31 (1.29–1.32)	1.30 (1.29–1.32)

HR: hazard ratio. * Adjusted for age, sex, socioeconomic status (MEDEA index), and level of multimorbidity.

4. Discussion

Our results show that MRPs, and especially PIMs, were very prevalent in multimorbid older people both at baseline and at study end, especially in patients with the most comorbidities. Presenting one or more MRPs was associated with a higher risk of mortality at five years' follow-up.

Multimorbidity is associated with the prescription of multiple medications, boosting the risk of exposure to unnecessary drugs and the likelihood of duplicate therapies or interactions, among other MRPs [41]. Aging is associated with diminished renal and liver clearance, primarily due to the reduced blood flow and hepatocyte mass as well as sclerotic changes in the glomeruli [14]. These factors set off changes in drug metabolism and excretion, which can make it necessary to adjust drug dosing or use alternative treatments that are not contraindicated in these situations.

A variety of terminology is used to conceptualize different events or circumstances related to administering medication that could actually or potentially interfere in achieving desired health outcomes, making it extremely difficult to compare the results obtained in different studies [42].

A singular contribution of this study is that it analyzes the prevalence and five-year evolution of MRPs in a large cohort of multimorbid older people. To our knowledge, no other studies have reported longitudinal data or trends associated with duplicate therapy or contraindicated drugs in CKD or liver disease after a follow-up period. We observed a decrease in the proportion of patients on duplicate therapy, from 11.3% at baseline to 6.2% at five years, which is more similar to the 4.8% reported in cross-sectional studies [43]. Similarly, we saw a decrease in drug–drug interactions; this result stands in contrast with other studies that not only reported an upward trend, but also a higher overall prevalence of this problem [44]. These differences may be because we excluded over-the-counter medications and dietary supplements from the analysis, instead analyzing only formally contraindicated interactions. In addition, in 2012 the Catalan Health Institute implemented a warning system for clinical histories in PHC to prevent medication-related errors, including interactions and duplications. This policy could have contributed to the decrease in these MRPs over the five-year follow-up, although a specific study investigating this relationship would be needed to confirm this hypothesis.

On the other hand, our results show an increase in the use of contraindicated drugs in CKD, from 11.1% at baseline to 18.5% at five years. Cross-sectional studies show wide variations (13 to 80.5%) in the proportion of patients with CKD who are prescribed inappropriate drugs in ambulatory care [45]. As in our study, metformin is among the most common medications used inappropriately in these patients [45]. Thus, automated warnings to support dose adjustment in electronic prescription systems may favor appropriate drug use in patients with CKD.

We did not identify PHC studies that analyzed contraindicated drugs in liver disease in older patients. The influence of these pathologies on pharmacokinetics and pharmacodynamics is complex, and currently there is no quantitative method to calculate dose

adjustments in these patients. These challenges mean that recommendations on drug use are imprecise, and few studies have tried to quantify this type of MRP. However, we observed a high prevalence of this problem, so it needs to be considered when prescribing drugs in older people.

With regard to the number of PIMs in the elderly patient population, the literature reports a wide range and divergent trends. Some studies reported no significant changes over time, while others found, as we did, that this type of MRP tends to increase over follow-up [46,47]. Notably, the proportion of patients taking PIMs was higher in our study (ranging from 62.5 to 71.1%) than in others. Diverse factors could play a role in these differences; for example, variations in the criteria used to identify a PIM or in the characteristics of included patients. Regarding the criteria for defining a PIM, we used a comprehensive review, which could have influenced the number of PIMs identified [23].

In our study, we observed that older, multimorbid patients who presented MRPs carry a higher risk of mortality, and the magnitude of this association is highest in those with drug–drug interactions. Mortality associated with drug-related adverse events has mainly been analyzed in the hospital setting, where it represents 0.15% of all inpatient deaths—double the rate as in the rest of admitted patients [48,49]. Our study corroborates the data reported in a hospital setting from the PHC perspective, highlighting the impact of MRPs for both patients and the health system.

This study is based on a large, high-quality database containing PHC records that are representative of the multimorbid population in Catalonia [18]. In addition, we used validated, clinically driven methodology to measure chronic diseases and polypharmacy, which allows a standardized evaluation of chronic diseases in the European Union [19].

Nevertheless, our study also has some limitations. First of all, we considered only the medications used chronically (≥ 3 packages dispensed per year), thus excluding medications used to treat acute pathologies from the analysis. Secondly, the SIDIAP database only collects information on medications prescribed by PHC and hospital-based physicians that are dispensed in community pharmacies and covered under the national health system, with no data on drugs dispensed in hospital, over-the-counter medications, and those not financed by the health system. These two limitations could have caused us to underestimate the frequency of MRPs [50]. Finally, due to the study methodology, it was not possible to report patients' adherence to treatment.

People with multimorbidity usually receive care from several prescribers, including physicians in PHC and in hospitals [51]. Polymedication is often the result of fragmentation of the health system, together with the application of clinical practice guidelines that focus on a single pathology rather than holistically taking into account the complexity of patients with multimorbidity [4]. Primary care physicians and pharmacists have an important role in reconciling different prescriptions during care transitions and in reviewing treatments in patients with an advanced age and multimorbidity. These professionals can help to align drug regimens with individuals' desired outcomes, weighing the risk–benefit balance of treatments recommended in clinical practice guidelines.

The data on MRPs obtained in this study provide information that could inform the design of programs for preventing MRPs in healthcare institutions. Interventions aimed at avoiding drug-related adverse events could include integrating decision-making aids into EHRs or implementing professional training.

5. Conclusions

The high prevalence of MRPs and their possible impact on mortality in elderly patients with multimorbidity suggest that MRPs are a widespread public health problem. Our results show the impact of MRPs when patients have more comorbidities, affecting both patients' health and healthcare services.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/4/709/s1>, Table S1: Age-adjusted association between medication-related problems and multimorbidity. Table S2: Number of contraindicated drugs in chronic kidney disease and liver

disease and potentially inappropriate medications in older people by multimorbidity group at the end of the study, 2016 (N = 723,016). Table S3: Twenty most contraindicated drugs in chronic kidney disease in older people by multimorbidity group at the end of the study, 2016 (N = 723,016). Table S4: Twenty most contraindicated drugs in liver disease in older people by multimorbidity group at the end of the study, 2016 (N = 723,016). Table S5: Twenty most potentially inappropriate medications in older people by multimorbidity group at the end of the study, 2016 (N = 723,016).

Author Contributions: All authors contributed to the design of the study, revised the article, and approved the final version. C.V., A.R.-L., E.A.-G. and S.F.-B. obtained the funding. C.V., J.M.B., A.R.-L., A.T.-M. and N.V. drafted the article. N.V., A.T.-M., T.L.-J., A.R.-L., L.A.C.-R., C.V. and S.F.-B. proposed the methodology, conducted the tests, and contributed to the analysis and interpretation of data. A.T.-M., C.V., J.M.B. and N.V. wrote the first draft of the manuscript. N.V., A.T.-M., A.R.-L. and S.F.-B. wrote the first draft of the supplementary file, and all authors contributed ideas, interpreted the findings, and reviewed rough drafts of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by a research grant from the Instituto de Salud Carlos III, under the auspices of the Ministry of Science, Innovation and Universities, awarded in the 2016 call under the Health Strategy Action 2013–2016, within the National Research Programme oriented to Societal Challenges, within the Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2013–2016 (grant number PI16/00639), co-funded with the EU European Regional Development Fund and the Department of Health of the Catalan Government, in the 2017 call that awarded subsidies for the Strategic Plan for Research in Health (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut, PERIS) 2016–2020, modality research oriented to primary care (grant number SLT002/16/00058) and by the Catalan Government (grant number AGAUR 2017 SGR 578).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Clinical Research Ethics Committee, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (Protocol No: P17/080). All data were anonymized in agreement with national and international law.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The datasets are not available, since researchers signed an agreement with the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) concerning confidentiality and security of the dataset, which forbids providing data to third parties. The SIDIAP is subject to periodic audits.

Acknowledgments: We thank the Catalan Institute of Health and the SIDIAP, which provided the database for the study. The authors are also grateful to Carmen Ibáñez for the administrative support.

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (accessed date 20 December 2020) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could have influenced the submitted work.

References

1. Palladino, R.; Lee, J.T.; Ashworth, M.; Triassi, M.; Millett, C. Associations between Multimorbidity, Healthcare Utilisation and Health Status: Evidence from 16 European Countries. *Age Ageing* **2016**, *45*, 431–435. [\[CrossRef\]](#)
2. Violan, C.; Foguet-Boreu, Q.; Flores-Mateo, G.; Salisbury, C.; Blom, J.; Freitag, M.; Glynn, L.; Muth, C.; Valderas, J.M. Prevalence, Determinants and Patterns of Multimorbidity in Primary Care: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS ONE* **2014**, *9*, 3–11. [\[CrossRef\]](#)
3. Prados-Torres, A.; Poblador-Plou, B.; Calderón-Larrañaga, A.; Gimeno-Feliu, L.A.; González-Rubio, F.; Poncel-Falcó, A.; Sicras-Mainar, A.; Alcalá-Nalvaiz, J.T. Multimorbidity Patterns in Primary Care: Interactions among Chronic Diseases Using Factor Analysis. *PLoS ONE* **2012**, *7*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Marengoni, A.; Onder, G. Guidelines, Polypharmacy, and Drug-Drug Interactions in Patients with Multimorbidity: A Cascade of Failure. *BMJ* **2015**, *350*, 10–11. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Rijken, M.; Struckmann, V.; Van der Heide, I.; Hujala, A.; Barbabella, F.; Van Ginneken, E.; Shellevis, F. How to Improve Care for People with Multimorbidity in Europe? *Eur. Obs. Policy Briefs* **2017**, 1–31.
6. Pharmaceutical Care Network Europe. Available online: <https://www.pcne.org/> (accessed on 3 December 2019).

7. Prados-Torres, A.; Del Cura-González, I.; Prados-Torres, D.; López-Rodríguez, J.A.; Leiva-Fernández, F.; Calderón-Larrañaga, A.; López-Verde, F.; Gimeno-Feliu, L.A.; Escortell-Mayor, E.; Pico-Soler, V.; et al. Effectiveness of an Intervention for Improving Drug Prescription in Primary Care Patients with Multimorbidity and Polypharmacy: Study Protocol of a Cluster Randomized Clinical Trial (Multi-PAP Project). *Implement. Sci.* **2017**, *12*, 1–10. [CrossRef]
8. World Health Organization. *Medication Without Harm*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017; p. 16.
9. APEAS Study. *Patient Safety in Primary Health Care*; Ministry of Health & Consumer Affairs: Madrid, Spain, 2008.
10. Gnädinger, M.; Conen, D.; Herzig, L.; Puhon, M.A.; Staehelin, A.; Zoller, M.; Ceschi, A. Medication Incidents in Primary Care Medicine: A Prospective Study in the Swiss Sentinel Surveillance Network (Sentinella). *BMJ Open* **2017**, *7*, 1–12. [CrossRef]
11. Baena, M.I.; Faus, M.J.; Fajardo, P.C.; Luque, F.M.; Sierra, F.; Martínez-Olmos, J.; Cabrera, A.; Fernandez-Llamos, F.; Martínez-Martínez, F.; Jiménez, J.; et al. Medicine-Related Problems Resulting in Emergency Department Visits. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *62*, 387–393. [CrossRef]
12. Parameswaran Nair, N.; Chalmers, L.; Bereznicki, B.J.; Curtain, C.M.; Bereznicki, L.R. Repeat Adverse Drug Reaction-Related Hospital Admissions in Elderly Australians: A Retrospective Study at the Royal Hobart Hospital. *Drugs Aging* **2017**, *34*, 777–783. [CrossRef] [PubMed]
13. Barnett, K.; Mercer, S.W.; Norbury, M.; Watt, G.; Wyke, S.; Guthrie, B. Epidemiology of Multimorbidity and Implications for Health Care, Research, and Medical Education: A Cross-Sectional Study. *Lancet* **2012**, *380*, 37–43. [CrossRef]
14. Corsonello, A.; Pedone, C.; Incalzi, R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 571–584. [CrossRef] [PubMed]
15. Idescat. Statistical Yearbook of Catalonia. Available online: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&lang=en> (accessed on 27 November 2019).
16. Memòria D'activitats 2012. Institut Català de la Salut. Available online: http://ics.gencat.cat/es/detall/publicacio/memoria_2012-00007 (accessed on 30 November 2019).
17. Ramos, R.; Balló, E.; Marrugat, J.; Elosua, R.; Sala, J.; Grau, M.; Vila, J.; Bolibar, B.; García-Gil, M.; Martí, R.; et al. Validez Del Sistema de Información Para El Desarrollo de La Investigación En Atención Primaria (SIDAP) En El Estudio de Enfermedades Vasculares: Estudio EMMA. *Rev. Esp. Cardiol.* **2012**, *65*, 29–37. [CrossRef] [PubMed]
18. García-Gil, M.; Hermosilla, E.; Prieto-Alhambra, D.; Fina, F.; Rosell, M.; Ramos, R.; Rodríguez, J.; Williams, T.; Van Staa, T.; Bolibar, B. Construction and Validation of a Scoring System for the Selection of High-Quality Data in a Spanish Population Primary Care Database (SIDAP). *Inform. Prim. Care* **2011**, *19*, 135–145. [CrossRef] [PubMed]
19. Calderón-Larrañaga, A.; Vetrano, D.L.; Onder, G.; Gimeno-Feliu, L.A.; Coscollar-Santaliestra, C.; Carfi, A.; Pisciotto, M.S.; Angleman, S.; Melis, R.J.F.; Santoni, G.; et al. Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2017**, *72*, 1417–1423. [CrossRef]
20. WHO. *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD)*; WHO: Geneva, Switzerland, 2010.
21. Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E. What Is Polypharmacy? A Systematic Review of Definitions. *BMC Geriatr.* **2017**, *17*, 1–10. [CrossRef]
22. Elorza-Ricart, J.M.; Tovillas-Morán, F.J.; Oliveras-Puig, A.; Galcerán, J.M.; Fina, F.; Dalfó-Baqué, A. Estudio Transversal Comparativo de Las Fórmulas CKD-EPI y MDRD-4 a Partir de La Historia Clínica Informatizada de Atención Primaria de Barcelona. *Hipertens. Riesgo Vasc.* **2012**, *29*, 118–129. [CrossRef]
23. Troncoso-Mariño, A.; López-Jiménez, T.; Roso-Llorach, A.; Villén, N.; Amado-Guirado, E.; Guisado-Clavero, M.; Fernández-Bertolin, S.; Vignes, M.P.; Foguet-Boreu, Q.; Violán, C. Medication-related Problems in Older People in Catalonia: A Real-world Data Study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, 1–9. [CrossRef]
24. Forns, J.; Cainzos-Achirica, M.; Hellfritzsch, M.; Morros, R.; Poblador-Plou, B.; Hallas, J.; Giner-Soriano, M.; Prados-Torres, A.; Pottegård, A.; Cortés, J.; et al. Validity of ICD-9 and ICD-10 Codes Used to Identify Acute Liver Injury: A Study in Three European Data Sources. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2019**, *28*, 965–975. [CrossRef]
25. Domínguez-Berjón, M.F.; Borrell, C.; Cano-Serral, G.; Esnaola, S.; Nolasco, A.; Pasarín, M.I.; Ramis, R.; Saurina, C.; Escolar-Pujolar, A. Construcción de Un Índice de Privación a Partir de Datos Censales En Grandes Ciudades Españolas (Proyecto MEDEA). *Gac. Sanit.* **2008**, *22*, 179–187. [CrossRef]
26. *Thesaurus Des Interactions Médicamenteuses*; Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM): Saint-Denis, France, 2018.
27. Joint Formulary Committee. British National Formulary (BNF). Available online: <https://about.medicinescomplete.com/publication/british-national-formulary/> (accessed on 30 November 2019).
28. Lexicomp® Drug Interactions-UpToDate. Available online: https://146.219.19.12/drug-interactions/?source=responsive_home#di-disclaimer (accessed on 27 November 2018).
29. Pautes per a l'harmonització Del Tractament Farmacològic de La Malaltia Renal Crònica. In *Programa d'Harmonització Farmacoterèutica de Medicaments en l'Àmbit l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català la Salut*; Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya: Barcelona, España, 2014; pp. 1–31.
30. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Botplusweb.portalfarma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos. Available online: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=INICIO> (accessed on 27 November 2019).

31. Delgado Silveira, E.; Montero Errasquín, B.; Muñoz García, M.; Vélez-Díaz-Pallarés, M.; Lozano Montoya, I.; Sánchez-Castellano, C.; Cruz-Jentoft, A.J. 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. [\[CrossRef\]](#)
32. Samuel, M.J. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2015**, *63*, 2227–2246. [\[CrossRef\]](#)
33. Stefanie, H.; Sven Schmiedl, P.A.T. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* **2010**, *107*, 543–551. [\[CrossRef\]](#)
34. Laroche, M.L.; Charmes, J.P.; Merle, L. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: A French Consensus Panel List. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *63*, 725–731. [\[CrossRef\]](#)
35. Matanović, S.M.; Vlahovic-Palcevski, V. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: A Comprehensive Protocol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *68*, 1123–1138. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Ferrandis Tebar, V.; Moreno Sánchez, E.; Obreo Pintos, J.; Viñuela Álvarez, D. Revisión de La Medicación En El Paciente Anciano. In *Listado de Medicamentos Susceptibles de Ser Inadecuados*; Junta de Castilla y León: León, España, 2018.
37. Notas informativas de La AEMPS-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Available online: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notas-informativas-de-la-aemps/?cat=49&tag=seguridad-8> (accessed on 27 November 2019).
38. Durán, C.E.; Azermi, M.; Stichele, R.H.V. Systematic Review of Anticholinergic Risk Scales in Older Adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 1485–1496. [\[CrossRef\]](#)
39. Rochon, P.A. *Drug Prescribing for Older Adults*; Schmadier, K.E., Givens, J., Eds.; Uptodate: Waltham, MA, USA, 2020.
40. Woosley, R.L.; Heise, C.W.; Gallo, T.; Tate, J.; Woosley, D.; Romero, K.A. QTdrugs List. Available online: www.CredibleMeds.org (accessed on 27 November 2019).
41. Mannucci, P.M.; Nobili, A.; REPOSI Investigators. Multimorbidity and Polypharmacy in the Elderly: Lessons from REPOSI. *Intern. Emerg. Med.* **2014**, *9*, 723–734. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Pintor-Mármol, A.; Baena, M.I.; Fajardo, P.C.; Sabater-Hernández, D.; Sáez-Benito, L.; García-Cárdenas, M.V.; Fikri-Benbrahim, N.; Azpilicueta, I.; José, F.M. Terms Used in Patient Safety Related to Medication: A Literature Review. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2012**, *21*, 799–809. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. 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*, 543–552. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Dima, M.Q.; Jocelyn, W.; Philip, L.S.; Victoria Gillet, G.C.A. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern. Med.* **2016**, *176*, 473–482. [\[CrossRef\]](#)
45. Tesfaye, W.H.; Castelin, R.L.; Wimmer, B.C.; Zaidi, S.T.R. Inappropriate Prescribing in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Prevalence, Associated Clinical Outcomes and Impact of Interventions. *Int. J. Clin. Pract.* **2017**, *71*, 1–16. [\[CrossRef\]](#)
46. Moriarty, F.; Bennett, K.; Fahey, T.; Kenny, R.A.; Cahir, C. Longitudinal Prevalence of Potentially Inappropriate Medicines and Potential Prescribing Omissions in a Cohort of Community-Dwelling Older People. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *71*, 473–482. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Bruin-Huisman, L.; Abu-Hanna, A.; Van Weert, H.C.P.M.; Beers, E. Potentially Inappropriate Prescribing to Older Patients in Primary Care in the Netherlands: A Retrospective Longitudinal Study. *Age Ageing* **2017**, *46*, 614–619. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Classen, D.C.; Pestotnik, S.L.; Evans, R.S.; Lloyd, J.F.; Burke, J.P. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients: Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. *JAMA* **1997**, *277*, 301–306. [\[CrossRef\]](#)
49. Munir, P.; Sally, J.; Shaun, M.; Chris, G.; Andrew, K.S.; Thomas, J.W.; Keith Farrar, B.; Kevin Park, A.M.B. Adverse Drug Reactions as Cause of Admission to Hospital: Prospective Analysis of 18 820 Patients. *BMJ* **2004**, *329*, 15–19. [\[CrossRef\]](#)
50. Schmiedl, S.; Rottenkolber, M.; Hasford, J.; Rottenkolber, D.; Farker, K.; Drewelow, B.; Hippus, M.; Salje, K.; Thürmann, P. Self-Medication with over-the-Counter and Prescribed Drugs Causing Adverse-Drug-Reaction-Related Hospital Admissions: Results of a Prospective, Long-Term Multi-Centre Study. *Drug Saf.* **2014**, *37*, 225–235. [\[CrossRef\]](#)
51. Farmer, C.; Fenu, E.; O'Flynn, N.; Guthrie, B. Clinical Assessment and Management of Multimorbidity: Summary of NICE Guidance. *BMJ* **2016**, *354*, 1–5. [\[CrossRef\]](#)

Tabla S8. Número de fármacos contraindicados en pacientes con función renal y hepática alterada y medicamentos potencialmente inapropiados en personas mayores por grupo de multimorbilidad (año 2012, N= 853.085 y año 2016, N= 723.016).

Tipo de PRM	Número de medicamentos†	Multimorbilidad						Total	
		2-4 enfermedades		5-9 enfermedades		≥10 enfermedades			
		Año 2012	Año 2016	Año 2012	Año 2016	Año 2012	Año 2016	Año 2012	Año 2016
Fármacos contraindicados en pacientes con función renal alterada	0	96,90%	96,23%	86,10%	84,05%	68,70%	65,56%	87,00%	81,47%
	1	2,12%	2,89%	7,14%	9,57%	12,40%	16,71%	6,30%	10,19%
	2	0,74%	0,70%	4,20%	4,46%	10,20%	10,94%	3,96%	5,46%
	3	0,20%	0,15%	1,80%	1,50%	5,50%	4,85%	1,82%	2,13%
	4	0,04%	0,03%	0,58%	0,35%	2,24%	1,48%	0,64%	0,59%
	≥5	0,01%	0,00%	0,17%	0,07%	0,94%	0,47%	0,23%	0,16%
Fármacos contraindicados en pacientes con función hepática alterada	0	97,90%	8,19%	95,30%	95,44%	91,20%	90,71%	95,60%	94,71%
	1	1,22%	1,16%	2,18%	2,23%	3,12%	3,47%	2,01%	2,35%
	2	0,61%	0,51%	1,40%	1,40%	2,51%	2,74%	1,31%	1,58%
	3	0,17%	0,12%	0,75%	0,68%	1,86%	1,94%	0,73%	0,91%
	4	0,05%	0,02%	0,25%	0,20%	0,91%	0,80%	0,28%	0,32%
	≥5	0,01%	0,00%	0,09%	0,06%	0,42%	0,34%	0,11%	0,11%
Medicamentos potencialmente inapropiados en paciente anciano	0	53,60%	56,20%	28,00%	28,33%	12,00%	10,39%	33,80%	28,88%
	1	23,30%	22,89%	25,30%	25,37%	17,50%	17,06%	23,60%	22,69%
	2	11,40%	10,81%	18,10%	18,53%	18,90%	19,18%	16,10%	17,23%
	3	5,68%	5,16%	11,50%	11,56%	15,80%	16,29%	10,30%	11,59%
	4	2,89%	2,52%	7,03%	7,00%	11,80%	12,40%	6,41%	7,57%

Tipo de PRM	Número de medicamentos†	Multimorbilidad						Total	
		2-4 enfermedades		5-9 enfermedades		≥10 enfermedades			
		Año 2012	Año 2016	Año 2012	Año 2016	Año 2012	Año 2016	Año 2012	Año 2016
	≥5	3,13%	2,41%	10,03%	9,19%	24,10%	24,71%	9,83%	12,01%

PRM: Problema relacionado con la medicación

†Número de medicamentos según los 5º nivel del Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica (ATC)

Nota: Todas las variables de la tabla presentaron diferencia significativa ($p < 0,001$) entre los grupos de multimorbilidad

Tabla S9. Fármacos contraindicados en pacientes con función renal alterada que con mayor frecuencia se identifican en paciente anciano por grupo de multimorbilidad (año 2012, N= 853.085 y año 2016, N= 723.016).

Ranking	Código ATC	Descripción	Año 2012, n (%)			
			Multimorbilidad			Total (N=853.085)
			2-4 enfermedades (n=268.836)	5-9 enfermedades (n=463.709)	≥10 enfermedades (n=120.540)	
1	A10BA02	Metformina	731 (0,27%)	13.655 (2,94%)	10.465 (8,68%)	24.851 (2,91%)
2	C03AA03	Hidroclorotiazida	1.530 (0,57%)	11.043 (2,38%)	5.488 (4,55%)	18.061 (2,12%)
3	C09BA02	Enalapril/diurético	1.238 (0,46%)	7.981 (1,72%)	3.418 (2,84%)	12.637 (1,48%)
4	N06AB04	Citalopram	321 (0,12%)	4.483 (0,97%)	4.639 (3,85%)	9.443 (1,11%)
5	M01AE01	Ibuprofeno	579 (0,22%)	4.495 (0,97%)	2.620 (2,17%)	7.694 (0,90%)
6	M05BA04	Ácido alendrónico	234 (0,09%)	3.828 (0,83%)	3.518 (2,92%)	7.580 (0,89%)
7	A10BB09	Gliclazida	185 (0,07%)	3.546 (0,76%)	2.451 (2,03%)	6.182 (0,72%)
8	C09DA01	Losartán/diurético	421 (0,16%)	3.505 (0,76%)	1.952 (1,62%)	5.878 (0,69%)
9	C09CA03	Valsartán	407 (0,15%)	3.286 (0,71%)	2.129 (1,77%)	5.822 (0,68%)
10	N02AX02	Tramadol	166 (0,06%)	2.617 (0,56%)	2.964 (2,46%)	5.747 (0,67%)
			Año 2016, n (%)			
Ranking	Código ATC	Descripción	Multimorbilidad, n (%)			Total (N=723.016)
			2-4 enfermedades (n= 137.799)	5-9 enfermedades (n= 393.672)	≥10 enfermedades (n=191.545)	
1	A10BA02	Metformina	488 (0,35%)	12.990 (3,30%)	17.590 (9,18%)	31.068 (4,30%)
2	C03AA03	Hidroclorotiazida	930 (0,67%)	10.304 (2,62%)	8.814 (4,60%)	20.048 (2,77%)
3	C09BA02	Enalapril/diurético	899 (0,65%)	8.505 (2,16%)	6.024 (3,14%)	15.428 (2,13%)
4	N06AB04	Citalopram	180 (0,13%)	4.083 (1,04%)	7.054 (3,68%)	11.317 (1,57%)
5	C09DA01	Losartán/diurético	465 (0,34%)	5.056 (1,28%)	4.812 (2,51%)	10.333 (1,43%)
6	A10BB09	Gliclazida	152 (0,11%)	3.685 (0,94%)	4.731 (2,47%)	8.568 (1,19%)
7	N02AX02	Tramadol	89 (0,06%)	2.693 (0,68%)	5.243 (2,74%)	8.025 (1,11%)
8	C09CA03	Valsartán	235 (0,17%)	3.222 (0,82%)	3.885 (2,03%)	7.342 (1,02%)
9	C09DA03	Valsartán/diurético	290 (0,21%)	3.227 (0,82%)	2.989 (1,56%)	6.506 (0,90%)
10	C03DA01	Espironolactona	62 (0,04%)	1.804 (0,46%)	4.409 (2,30%)	6.275 (0,87%)

Tabla S10. Fármacos contraindicados en pacientes con enfermedad hepática que con mayor frecuencia se identifican en paciente anciano por grupo de multimorbilidad (año 2012, N= 853.085 y año 2016, N= 723.016).

Ranking	Código ATC	Descripción	Año 2012, n (%)			
			Multimorbilidad			Total (N=853.085)
			2-4 enfermedades (n=268.836)	5-9 enfermedades (n=463.709)	≥10 enfermedades (n=120.540)	
1	C10AA01	Simvastatina	2.077 (0,77%)	8.274 (1,78%)	4.018 (3,33%)	14.369 (1,68%)
2	A10BA02	Metformina	748 (0,28%)	4.383 (0,95%)	2.421 (2,01%)	7.552 (0,89%)
3	C03CA01	Furosemida	275 (0,10%)	3.066 (0,66%)	3.252 (2,70%)	6.593 (0,77%)
4	C10AA05	Atorvastatina	736 (0,27%)	3.490 (0,75%)	2.134 (1,77%)	6.360 (0,75%)
5	C03AA03	Hidroclorotiazida	641 (0,24%)	2.475 (0,53%)	1.039 (0,86%)	4.155 (0,49%)
6	C09BA02	Enalapril/diurético	523 (0,19%)	1.718 (0,37%)	645 (0,54%)	2.886 (0,34%)
7	N05CD06	Lormetazepam	283 (0,11%)	1.394 (0,30%)	943 (0,78%)	2.620 (0,31%)
8	C09CA01	Losartán	232 (0,09%)	1.104 (0,24%)	802 (0,67%)	2.138 (0,25%)
9	C10AA03	Pravastatina	173 (0,06%)	1.070 (0,23%)	757 (0,63%)	2.000 (0,23%)
10	C03CA04	Torsemida	168 (0,06%)	1.021 (0,22%)	754 (0,63%)	1.943 (0,23%)
			Año 2016, n (%)			
Ranking	Código ATC	Descripción	Multimorbilidad, n (%)			Total (N=723.016)
			2-4 enfermedades (n= 137.799)	5-9 enfermedades (n= 393.672)	≥10 enfermedades (n=191.545)	
1	C10AA01	Simvastatina	915 (0,66%)	6.558 (1,67%)	6.201 (3,24%)	13.674 (1,89%)
2	C03CA01	Furosemida	114 (0,08%)	2.592 (0,66%)	6.002 (3,13%)	8.708 (1,20%)
3	A10BA02	Metformina	318 (0,23%)	3.430 (0,87%)	3.750 (1,96%)	7.498 (1,04%)
4	C10AA05	Atorvastatina	295 (0,21%)	2.741 (0,70%)	3.366 (1,76%)	6.402 (0,89%)
5	C03AA03	Hidroclorotiazida	277 (0,20%)	1.920 (0,49%)	1.654 (0,86%)	3.851 (0,53%)
6	C09CA01	Losartán	130 (0,09%)	1.317 (0,33%)	1.736 (0,91%)	3.183 (0,44%)
7	N05CD06	Lormetazepam	107 (0,08%)	1.212 (0,31%)	1.705 (0,89%)	3.024 (0,42%)
8	C09BA02	Enalapril/diurético	249 (0,18%)	1.572 (0,40%)	1.055 (0,55%)	2.876 (0,40%)
9	C09DA01	Losartán/diurético	104 (0,08%)	954 (0,24%)	834 (0,44%)	1.892 (0,26%)
10	C10AA03	Pravastatina	73 (0,05%)	721 (0,18%)	1.052 (0,55%)	1.846 (0,26%)

Tabla S11. Medicamentos potencialmente inapropiados en paciente anciano que con mayor frecuencia se identifican en paciente anciano por grupo de multimorbilidad (año 2012, N= 853.085 y año 2016, N= 723.016).

Ranking	Código ATC	Descripción	Año 2012, n (%)			
			Multimorbilidad			Total (N=853.085)
			2-4 enfermedades (n=268.836)	5-9 enfermedades (n=463.709)	≥10 enfermedades (n=120.540)	
1	A02BC01	Omeprazol	35,974 (13,38%)	121.457 (26,19%)	44.797 (37,16%)	202.228 (23,71%)
2	N05BA06	Lorazepam	21.295 (7,92%)	62.587 (13,50%)	23.655 (19,62%)	107.537 (12,61%)
3	G04CA02	Tamsulosina	10.584 (3,94%)	28.700 (6,19%)	9.191 (7,62%)	48.475 (5,68%)
4	N05CD06	Lormetazepam	8.754 (3,26%)	27.497 (5,93%)	10.931 (9,07%)	47.182 (5,53%)
5	N05BA12	Alprazolam	7.877 (2,93%)	23.206 (5,00%)	8.942 (7,42%)	40.025 (4,69%)
6	N06AB04	Citalopram	5.058 (1,88%)	22.483 (4,85%)	11.533 (9,57%)	39.074 (4,58%)
7	M01AE01	Ibuprofeno	6.719 (2,50%)	21.808 (4,70%)	7.190 (5,96%)	35.717 (4,19%)
8	N06AB05	Paroxetina	4.468 (1,66%)	16.256 (3,51%)	6.712 (5,57%)	27.436 (3,22%)
9	C02CA04	Doxazosina	4.439 (1,65%)	15.241 (3,29%)	6.289 (5,22%)	25.969 (3,04%)
10	N02AX52	Tramadol, combinaciones	3.528 (1,31%)	14.701 (3,17%)	6.822 (5,66%)	25.051 (2,94%)
			Año 2016, n (%)			
Ranking	Código ATC	Descripción	Multimorbilidad, n (%)			Total (N=723.016)
			2-4 enfermedades (n= 137.799)	5-9 enfermedades (n= 393.672)	≥10 enfermedades (n=191.545)	
1	A02BC01	Omeprazol	13.838 (10,04%)	88.575 (22,50%)	66.343 (34,64%)	168.756 (23,34%)
2	N05BA06	Lorazepam	10.635 (7,72%)	55.864 (14,19%)	40.603 (21,20%)	107.102 (14,81%)
3	C07AB07	Bisoprolol	6.745 (4,89%)	41.293 (10,49%)	35.910 (18,75%)	83.948 (11,61%)
4	G04CA02	Tamsulosina	5.621 (4,08%)	26.604 (6,76%)	16.487 (8,61%)	48.712 (6,74%)
5	N05CD06	Lormetazepam	3.976 (2,89%)	23.329 (5,93%)	18.190 (9,50%)	45.495 (6,29%)
6	N02AX52	Tramadol, combinaciones	2.409 (1,75%)	18.022 (4,58%)	14.879 (7,77%)	35.310 (4,88%)
7	N06AB04	Citalopram	2.262 (1,64%)	17.098 (4,34%)	15.382 (8,03%)	34.742 (4,81%)
8	N06AB06	Sertralina	1.794 (1,30%)	14.811 (3,76%)	15.733 (8,21%)	32.338 (4,47%)
9	N05BA12	Alprazolam	2.678 (1,94%)	13.879 (3,53%)	9.757 (5,09%)	26.314 (3,64%)
10	N02AX02	Tramadol	1.193 (0,87%)	10.848 (2,76%)	11.461 (5,98%)	23.502 (3,25%)

Objetivo 4

Comparar el riesgo de fracturas entre las mujeres posmenopáusicas que suspenden el tratamiento con bifosfonatos después de 5 años de tratamiento y las que lo continúan, en población atendida en Atención Primaria del Institut Català de la Salut, estratificado por la presencia de alto y bajo riesgo de fracturas.

Título del artículo

Fracture risk after deprescription of bisphosphonates: application of real-world data in primary care.

Resumen

Objetivo. Comparar el efecto de la desprescripción de bifosfonatos sobre el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con alto y bajo riesgo de fractura.

Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo, longitudinal y de base poblacional.

Emplazamiento: Atención primaria Barcelona. Institut Català de la Salut.

Participantes: Se incluyeron todas las mujeres atendidas por los equipos de atención primaria que a enero de 2014 habían recibido tratamiento con bifosfonatos durante al menos cinco años.

Intervención. Se clasificó a las pacientes según su riesgo de nuevas fracturas y se analizó la continuidad o desprescripción del tratamiento con bifosfonatos a lo largo de 5 años de seguimiento.

Mediciones principales: La incidencia acumulada de fracturas y la densidad de incidencia se calcularon y analizaron mediante regresión logística y modelos de Cox.

Resultados. Se incluyeron 3680 mujeres. No hubo diferencias significativas en el riesgo de fractura en mujeres de alto riesgo que desprescribieron el bifosfonato comparado con aquellas que continuaron (hazard ratio [HR] 1,17, intervalo de confianza [IC] del 95% 0,87-1,58 para fracturas osteoporóticas totales). Sin embargo, los que discontinuaron con bajo riesgo tuvieron una menor incidencia de fractura que los que continuaron. Esta diferencia fue significativa para fracturas

vertebrales (HR 0,64, IC 95% 0,47-0,88) y fracturas totales (HR 0,77, IC 95% 0,64-0,92).

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren que la desprescripción de bifosfonatos en mujeres que ya han recibido cinco años de tratamiento no aumenta el riesgo de fractura. En mujeres de bajo riesgo, la continuación de este tratamiento podría incluso favorecer la aparición de nuevas fracturas osteoporóticas.



ORIGINAL ARTICLE

Fracture risk after deprescription of bisphosphonates: Application of real-world data in primary care



Amelia Troncoso-Mariño^{a,b,*}, Marta Lestón Vázquez^a, Sara Gallardo Borge^a, José Luis Del Val García^c, Ester Amado Guirado^a, Concepción Violán^{d,e}

^a Medicines Area and Pharmacy Service, Barcelona City Primary Care, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

^b University of Barcelona and IDIBELL, Department of Clinical Sciences, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^c Preventive Medicine and Public Health Specialist, Assessment Unit, Information and Quality Systems (BASIQ), Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

^d Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

^e Research Support Unit Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Mataró, Barcelona, Spain

Received 4 February 2023; accepted 17 April 2023

KEYWORDS

Biphosphonate;
Deprescribing;
Osteoporotic
fracture;
Primary health care

Abstract

Purpose: To compare the effect of discontinuing bisphosphonate treatment on fracture risk in postmenopausal women at high versus low risk of fracture.

Design: Retrospective, longitudinal and population-based cohort study.

Setting: Barcelona City Primary Care. Catalan Health Institute.

Participants: All women attended by primary care teams who in January 2014 had received bisphosphonate treatment for at least five years were included and followed for another five years.

Intervention: Patients were classified according to their risk of new fractures, defined as those who had a history of osteoporotic fracture and/or who received treatment with an aromatase inhibitor, and the continuity or deprescription of the bisphosphonate treatment was analyzed over five year follow-up.

Main measurements: The cumulative incidence of fractures and the incidence density were calculated and analyzed using logistic regression and Cox models.

Results: We included 3680 women. There were no significant differences in fracture risk in high-risk women who discontinued versus continued bisphosphonate treatment (hazard ratio [HR] 1.17, 95% confidence interval [CI] 0.87–1.58 for total osteoporotic fractures). However, discontinuers at low risk had a lower incidence of fracture than continuers. This difference was significant for vertebral fractures (HR 0.64, 95% CI 0.47–0.88) and total fractures (HR 0.77, 95% CI 0.64–0.92).

* Corresponding author.

E-mail address: atroncoso@gencat.cat (A. Troncoso-Mariño).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102651>

0212-6567/© 2023 The Authors. 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/>).

Conclusion: Our results suggest that deprescribing bisphosphonates in women who have already received five years of treatment does not increase fracture risk. In low-risk women, continuing this treatment might even favor the appearance of new osteoporotic fractures.
© 2023 The Authors. 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/>).

PALABRAS CLAVE

Bifosfonato;
Desprescripción;
Fractura
osteoporótica;
Atención primaria

Riesgo de fractura después de la deprescripción de bifosfonatos: aplicación de *real-world data* en atención primaria

Resumen

Objetivo: Comparar el efecto de la deprescripción de bifosfonatos sobre el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con alto y bajo riesgo de fractura.

Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo, longitudinal y de base poblacional.

Emplazamiento: Atención primaria Barcelona. Institut Català de la Salut.

Participantes: Se incluyeron todas las mujeres atendidas por los equipos de atención primaria que a enero de 2014 habían recibido tratamiento con bifosfonatos durante al menos cinco años.

Intervención: Se clasificó a las pacientes según su riesgo de nuevas fracturas, definido como presencia de antecedentes de fractura osteoporótica y/o tratamiento con un inhibidor de la aromatasa, y se analizó la continuidad o deprescripción del tratamiento con bifosfonatos a lo largo de cinco años de seguimiento.

Mediciones principales: La incidencia acumulada de fracturas y la densidad de incidencia se calcularon y analizaron mediante regresión logística y modelos de Cox.

Resultados: Se incluyeron 3.680 mujeres. No hubo diferencias significativas en el riesgo de fractura en mujeres de alto riesgo que deprescribieron el bifosfonato comparado con aquellas que continuaron (*hazard ratio* [HR] 1,17, intervalo de confianza [IC] de 95% 0,87-1,58 para fracturas osteoporóticas totales). Sin embargo, los que discontinuaron con bajo riesgo tuvieron una menor incidencia de fractura que los que continuaron. Esta diferencia fue significativa para fracturas vertebrales (HR 0,64, IC 95% 0,47-0,88) y fracturas totales (HR 0,77, IC 95% 0,64-0,92).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la deprescripción de bifosfonatos en mujeres que ya han recibido cinco años de tratamiento no aumenta el riesgo de fractura. En mujeres de bajo riesgo, la continuación de este tratamiento podría incluso favorecer la aparición de nuevas fracturas osteoporóticas.

© 2023 Los Autores. 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/>).

Introduction

Osteoporosis is characterized by a decrease in bone mass and an alteration of the microarchitecture of bone tissue, causing an increase in bone fragility and a higher risk of fractures. Hip fractures account for the highest morbidity and mortality.¹

Bisphosphonates, among others, are a group of drugs that are indicated for treating postmenopausal osteoporosis. They act by inhibiting bone resorption, mainly by suppressing the action of osteoclasts,² and their effect can last for years after withdrawal.³ Despite their demonstrated efficacy in preventing fractures in women with osteoporosis, there is debate about which population subgroup could benefit from this treatment. Indeed, several systematic reviews have assessed the efficacy of alendronate, risedronate and etidronate for primary and secondary prevention of fractures. In postmenopausal women without a previous fracture, they have failed to prove a statistically significant effect,⁴⁻⁶ different institutions and scientific societies have

refrained from recommending generalized bisphosphonates in postmenopausal women with low risk of fractures.⁷⁻⁹

However, few studies have assessed the long-term efficacy of bisphosphonates for reducing fracture risk. The most relevant data come from the extension phases of the FLEX trial (with alendronate) and the HORIZON trial (with zoledronic acid).^{10,11} Neither study found differences in hip fractures or non-vertebral fractures compared to placebo; results in clinical vertebral fractures were not consistent between the two trials. Regarding safety, these drugs present a good safety and tolerance profile in the short term, but serious and potentially disabling adverse reactions have been observed in the long term, including atypical fractures of the femur and osteonecrosis of the maxilla.¹² The atypical fractures of the femur, known as subtrochanteric and diaphyseal femur fractures, are fractures in the bone just below the hip joint or those that occur in the long part of the thigh bone, respectively. These serious adverse events have prompted drug regulatory agencies to publish two guidance notes recommending that healthcare professionals

Table 1 Recommendations for deprescription of bisphosphonates in postmenopausal women after five years of treatment in Barcelona primary care.

Fracture risk	Clinical characteristics	Intervention
Low	<i>T-score</i> > -2.5 or diagnosis of osteopenia and: •No previous fragility fracture, or •No concomitant treatment with aromatase inhibitors and/or systemic glucocorticoids	Deprescribe bisphosphonate without initiating other substitute treatment
Moderate	<i>T-score</i> ≤ -2.5 or diagnosis of osteopenia and: •No previous fragility fracture, or •No concomitant treatment with aromatase inhibitors and/or systemic glucocorticoids	Deprescribe bisphosphonate without initiating other substitute treatment
High	•Previous fragility fracture and/or •Concomitant treatment with aromatase inhibitors and/or systemic glucocorticoids <i>Presence of atypical fracture during bisphosphonate treatment</i>	Continue treatment Deprescribe bisphosphonate

periodically re-evaluate the need for bisphosphonate treatment, particularly after five years of treatment.^{13,14}

Currently, the evidence on the cumulative effect of these drugs on bone tissue, together with the controversial efficacy in certain population subgroups and concerns about serious adverse effects associated with long-term use, makes it reasonable to consider deprescribing this treatment in certain postmenopausal women.³ In this line, since 2012 a low-intensity and personalized intervention has been implemented among physicians working in the Barcelona City Primary Care Teams of the Catalan Institute of Health, aimed at promoting the deprescription of bisphosphonates in women after five years of treatment.

Few data are available on the effect of bisphosphonate deprescription for preventing new fractures. Observational studies based on real-world data obtained from daily clinical practice can help complement the safety and efficacy data generated by clinical trials by incorporating information from a large number of patients attended in a real clinical setting.¹⁵ Our study thus aims to compare the effect of discontinuing bisphosphonate treatment on fracture risk in postmenopausal women at high versus low risk of fracture.

Material and methods

Design, setting, and study population

Retrospective, longitudinal, population-based cohort study in Barcelona City Primary Care, managed by the Catalan Health Institute and made up of 51 primary care teams, staffed by 754 family and community physicians in the city of Barcelona. The target population is 1,257,695 inhabitants (74.6% of the population of the city of Barcelona), of which 51.5% (648,067 inhabitants) are women.¹⁶

The study included all women assigned to the 51 teams of Barcelona City Primary Care who had an active prescription for bisphosphonates in January 2014 and had received

bisphosphonate treatment for at least five. The cohort was followed for five years, from January 2014 to January 2019. No new patients were included, and attrition was due to mortality or loss to follow-up when the women were transferred to other healthcare providers or territories. Patients lost to follow-up were not excluded but were censored in the survival analysis. Patients with less than two years of follow-up and those who began treatment with a drug other than bisphosphonate for osteoporosis during the follow-up period were excluded from the study.

Included women were classified according to the risk of developing new fractures. Women at high risk of fracture were defined as those who had a history of osteoporotic fracture¹⁷ (fractures that occurred in the previous five years) and/or who received treatment with an aromatase inhibitor during the follow-up period.^{18,19} We considered women who did not have a history of osteoporotic fracture¹⁷ nor were receiving treatment with an aromatase inhibitor to be at low risk of fracture.

The continuity or deprescription of the bisphosphonate was assessed according to clinical criteria during the follow-up period (Table 1). We analyzed the number of days that the woman was treated with bisphosphonate for each year of follow-up; if the woman had been prescribed the bisphosphonate for at least 150 consecutive days, we considered that she had been taking bisphosphonates for that year. Based on this definition, the women included in the study were classified into patients who were either continuing bisphosphonate treatment (those with an active prescription for ≥60% of the follow-up period) or who were deprescribed bisphosphonate treatment (active prescription for <60% of the follow-up period). Supplementary Figure 1 shows an explanatory scheme of the study design.

At the beginning of each year, family physicians were sent a list of their patients in treatment with bisphosphonates for at least five years, together with an information letter and evidence sheets justifying their withdrawal. The physicians themselves then made the final determination on the appropriateness of deprescribing the medication, based on the individual patient's clinical characteristics. Every three

months the doctors received feedback on the drugs withdrawn.

Information sources

All data were extracted anonymously from the electronic medical records for primary care of the Catalan Institute of Health (ECAP). The ECAP database contains longitudinal information on demographics, socioeconomic status, diagnoses, symptoms, and prescriptions, among other data.

Variables

The following variables were collected:

- *Demographic variables:* age, sex and the MEDEA deprivation index.²⁰ This index, used in the ECAP, categorizes census tracts into quintiles based on their socioeconomic situations. People residing in quintile 1 (Q1) have the lowest level of deprivation, while those living in Q5 areas have the highest level of deprivation.
- *Diagnostic variables:* diseases were coded in the ECAP using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). Diagnostic codes for osteoporotic fractures were identified (Supplementary Table 1). We analyzed vertebral, hip, or femur fractures, and total osteoporotic fractures. Due to the possible adverse effects on the bone produced by inhaled glucocorticoids in postmenopausal women, we also included diagnoses for chronic obstructive pulmonary disease (COPD, ICD-10 codes J41, J42, J43 and J44); and asthma (J45).
- *Prescription drug-related variables:* the active prescription database in the primary care medical records system includes the drugs dispensed by community pharmacies, thus excluding drugs dispensed in hospitals or by hospital pharmacy services. Drugs were classified according to the Anatomical, Therapeutic, Chemical (ATC) Classification System. We analyzed bisphosphonates (ATC codes

M05BA, except zoledronic acid, a drug for hospital use [ATC M05BA08] and M05BB as well as aromatase inhibitors, ATC code L02BG), linked to an increased risk of frailty fractures and associated with secondary osteoporosis.

Statistical analysis

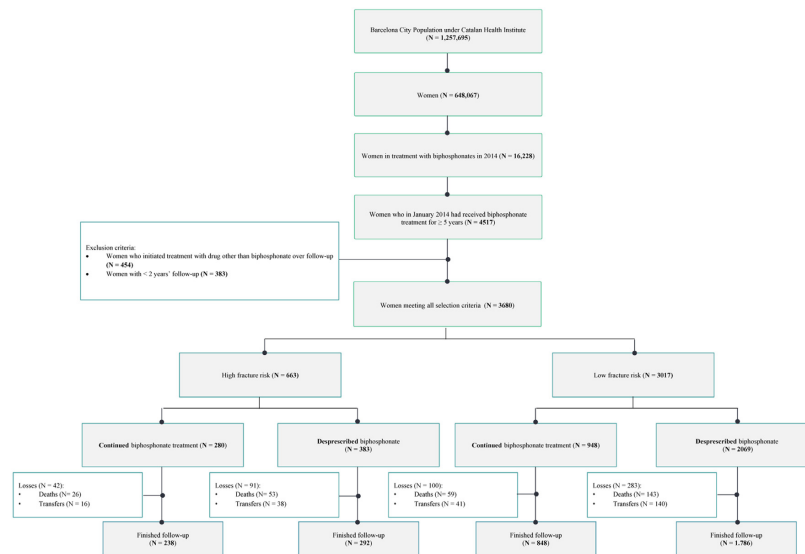
Patients' demographic and clinical profile was analyzed using descriptive statistics. The comparative analysis was made between the group of women who discontinued versus the group of women who continued bisphosphonate treatment. The cumulative incidence of fractures and incidence density were calculated, and logistic regression analysis was used to determine the association of each variable with the fracture event (vertebral, hip/femur, and total fractures). Cox models were applied to calculate the hazard ratio (HR) and its confidence interval (CI), which showed the strength of the association of each variable analyzed with the appearance of the event over time.

All analyses were performed with the SPSS statistical package for Windows, version 25 (SPSS Inc., New York, IL, USA). The level of significance was set at 0.05.

Ethical aspects

The variables collected from the electronic medical record were linked to a unique and anonymous personal identifier, thus guaranteeing the confidentiality of the patients in accordance with the provisions of Organic Law 3/2018, of December 5, on personal data protection and guarantee of digital rights and Regulation (EU) 2016/679 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.

The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Foundation University Institute for Primary Health Care Research Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (Protocol no: CEI: 21/248-P).



General scheme of the study. Retrospective, longitudinal and population-based cohort study to compare the effect of discontinuing bisphosphonate treatment on fracture risk in postmenopausal women at high versus low risk of fracture.

Results

The analysis included 3680 women, with a mean age of 74 years (standard deviation [SD] 9.0). Most were poly-medicated (mean 7 prescribed drugs [SD 3.4] per patient), and 15.2% had a history of osteoporotic fracture in the previous five years. Table 2 presents the patient characteristics, stratified according to fracture risk and the continuity/deprescription of treatment with bisphosphonates.

The mean number of days in treatment with bisphosphonates throughout the follow-up period was 288.2 days per year (95% CI 284.9–291.6) among women who were continuing treatment and 68.8 (95% CI 63.2–74.3) in those who discontinued it (Supplementary Table 2).

Table 3 shows the cumulative incidence and incidence density for vertebral, hip/femur fractures and total osteoporotic fractures, regardless of location. High-risk patients who were deprescribed bisphosphonate had a higher incidence of fracture compared to those who continued the treatment, although these differences were not significant (HR 1.17, 95% CI 0.87–1.58 for total fractures, Fig. 1). In contrast, low-risk women who continued the treatment showed a higher incidence of fracture than those in whom it was deprescribed (Fig. 2). This difference was significant for vertebral fractures (HR 0.64, 95% CI 0.47–0.88) and total fractures (HR 0.77, 95% CI 0.64–0.92).

Table 4 shows the multivariable Cox analysis, adjusting for all included variables. The risk of total fractures increased with age in the low-risk group (HR 1.03, 95% CI 1.02–1.04). In both low- and high-risk groups, a greater number of medications was associated with an increased risk of total fractures. A history of fracture, respiratory disease (asthma and COPD), and treatment with aromatase inhibitors were not significantly associated with risk of fracture in the multivariate analysis.

Discussion

Summary

Our results suggest that deprescribing bisphosphonates in women who have already received five years of treatment does not increase the risk of developing new fractures. Indeed, in low-risk women, continuing this treatment might even favor the appearance of new osteoporotic and vertebral fractures. Other factors associated with an increased risk of fracture include advanced age and polypharmacy.

Comparison with existing literature

These results are in line with the recommendations of large scientific societies to periodically reassess the need for

Table 2 Baseline characteristics in women treated with bisphosphonates for at least five years ($N = 3680$).

	High fracture risk		Low fracture risk		Total		Total ($N = 3680$)
	Continuers ($N = 280$)	Discontinuers ($N = 383$)	Continuers ($N = 948$)	Discontinuers ($N = 2069$)	Continuers ($N = 1228$)	Discontinuers ($N = 2452$)	
Age, mean (SD)	75.7 (8.9)	76.7 (8.6)	73.0 (9.0)*	74.0 (9.1)*	73.5 (9.0)	74.1 (9.1)	73.9 (9.0)
MEDEA index [†] , n (%)							
Q1	62 (22.1%)	84 (22.1%)	198 (20.9%)	470 (22.9%)	260 (21.2%)	554 (22.7%)	814 (22.2%)
Q2	46 (16.4%)	79 (20.8%)	175 (18.5%)	363 (17.7%)	223 (18.2%)	445 (18.3%)	668 (18.2%)
Q3	61 (21.8%)	68 (17.9%)	204 (21.5%)	438 (21.3%)	271 (22.1%)	514 (21.1%)	785 (21.4%)
Q4	60 (21.4%)	76 (20.0%)	172 (18.1%)	422 (20.5%)	224 (18.2%)	487 (20.0%)	711 (19.4%)
Q5	51 (18.2%)	73 (19.2%)	199 (21.0%)	363 (17.7%)	250 (20.4%)	436 (17.9%)	686 (18.7%)
N prescription drugs, mean (SD)	7.9 (3.2)	7.8 (3.5)	7.2 (3.4)*	6.6 (3.4)*	7.4 (3.4)*	6.8 (3.5)*	7.0 (3.4)
History of fractures							
Vertebral, n (%)	41 (14.6%)	73 (19.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	41 (3.3%)	73 (3.0%)	114 (3.1%)
Hip/femur, n (%)	33 (11.8%)	48 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33 (2.7%)	48 (2.0%)	81 (2.2%)
Total, $n^{\ddagger}$ (%)	229 (81.8%)	329 (85.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	229 (18.6%)*	329 (13.4%)*	558 (15.2%)
Pathologies							
COPD, n (%)	11 (3.9%)	26 (6.8%)	52 (5.5%)	86 (4.2%)	63 (5.1%)	112 (4.6%)	175 (4.8%)
Asthma, n (%)	21 (7.5%)	37 (9.7%)	65 (6.9%)	156 (7.5%)	86 (7.0%)	193 (7.9%)	279 (7.6%)
Concomitant drugs							
Aromatase inhibitors, n (%)	55 (19.6%)	61 (15.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	55 (4.5%)*	61 (2.5%)*	116 (3.2%)

SD: standard deviation; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

* Values are significantly ($p < 0.05$) different between groups. The results show the comparison between women who discontinued versus continued bisphosphonate treatment.[†] The MEDEA is a deprivation index measured in quintiles, from Q1 (least deprived) to Q5 (most deprived). Missing values $n = 16$.[‡] All osteoporotic fractures.**Table 3** Incidence of new fractures in women treated with bisphosphonates for at least five years ($N = 3680$).

Fractures	High fracture risk		Low fracture risk	
	Continuers ($N = 280$)	Discontinuers ($N = 383$)	Continuers ($N = 948$)	Discontinuers ($N = 2069$)
Vertebral fractures, n	19	27	68	94
Incidence density	1.5	1.6	1.5	1.0
Cumulative incidence, %	6.8%	7.1%	7.2%	4.5%
Hip/femur fractures, n	15	29	35	57
Incidence density	1.1	1.7	0.8	0.6
Cumulative incidence, %	5.4%	7.6%	3.7%	2.8%
Total osteoporotic fractures, n	73	109	195	328
Incidence density	6.2	7.4	4.7	3.6
Cumulative incidence, %	26.1%	28.5%	20.6%	15.9%

continuing bisphosphonate treatment after five years.^{3,14,21} However, there is still little evidence to elucidate the optimal duration of treatment and the length of its suspension.

Studies of bisphosphonate have not demonstrated long-term efficacy for preventing hip fractures or non-vertebral fractures, and results have been contradictory for clinical vertebral fractures.^{10,11,22} Moreover, there are few

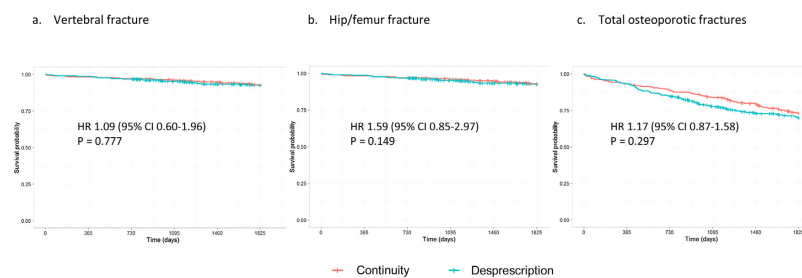


Figure 1 Time-to-event curve for new fractures in women at high risk of fracture and treated with bisphosphonates for at least five years (N = 663).

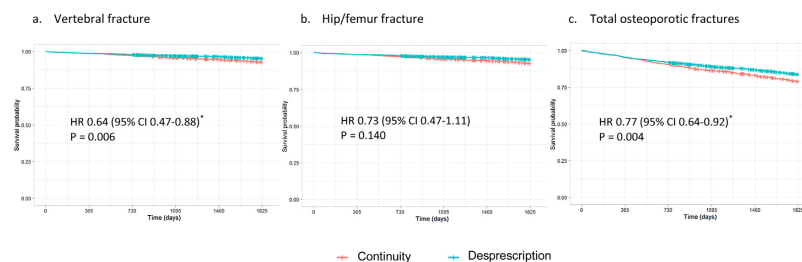


Figure 2 Time-to-event curve for new fractures in women at low risk of fracture and treated with bisphosphonates for at least five years (N = 3,017). *Values are significantly ($p < 0.05$) different between groups.

observational and real-world data studies assessing the impact of bisphosphonate deprescription in terms of fracture, and their results are inconsistent.²³⁻²⁵

Our results are in line with those from other recent cohort studies, which have also failed to find an increased risk of fracture (vertebral fracture, hip fracture or any osteoporotic fracture) in women who take therapeutic holidays after two to three years of treatment with bisphosphonates.^{23,24} Adams et al. assessed the risk of fracture at one year from the therapeutic vacation; the authors did not observe any benefit associated with continuing bisphosphonates, whether in women with or without a history of fracture. Similarly to our findings, they also saw a reduction in the risk of vertebral fracture associated with bisphosphonate discontinuation among women with no history of fracture.²³ In another cohort study, this time in women with a history of fracture who had received at least two years of bisphosphonates, the authors likewise reported no differences in the risk of vertebral or hip fractures in patients who discontinued bisphosphonate treatment after 2 years compared with those who continued it for 10–13 years.²⁴

Our results are also consistent with those from different systematic reviews, which question the real efficacy of bisphosphonates in women at low risk of fracture.⁴⁻⁶ However, they differ from those reported by other authors, such as Curtis et al., who observed an increased risk of fracture associated with discontinuing alendronate for more than two years, although without differentiating between women at high versus low risk.²⁵

Strengths and limitations

This study draws data from a large database of real-world medical records pertaining to women previously exposed to long-term bisphosphonate treatment and attended in primary care. The large number of women analyzed makes it a representative cohort of women taking bisphosphonates in Catalonia. Likewise, the five-year follow-up period makes it possible to assess, with a certain degree of certainty, the impact of the intervention on the appearance of new fractures.

Retrospective cohort studies using population-based databases allow the study of a large number of patients and facilitate the timely attainment of results. On the other hand, underreporting by health professionals may lead to inaccuracies in the medical record. In addition, the variables related to the treatments are extracted from the electronic prescription database, precluding the assessment of therapeutic adherence. Furthermore, our database does not include zoledronic acid, commonly used in Spanish hospitals, so there is a risk of misclassification bias in the women included in the deprescription group. There are also different tools for predicting the risk of fracture according to other associated variables (e.g. bone mineral density, tobacco, alcohol), which were not contemplated in our study; however, recent reviews have concluded that the presence of the criteria used (advanced age, female sex, and history of fracture) are independently associated with an increased risk of fracture, regardless of other

Table 4 Multivariate analysis of the risk of new fractures in women treated with bisphosphonates for at least five years, by clinical and sociodemographic variables ($N = 3680$).

Variable	High fracture risk			Low fracture risk		
	Vertebral fracture HR (95% CI)	Hip/femur fracture HR (95% CI)	Total osteoporotic fractures HR (95% CI)	Vertebral fracture HR (95% CI)	Hip/femur fracture HR (95% CI)	Total osteoporotic fractures HR (95% CI)
<i>Age</i>	1.00 (0.97–1.04)	1.04 (1.01–1.08)*	1.01 (0.99–1.02)	1.04 (1.02–1.06)*	1.10 (1.06–1.13)*	1.03 (1.02–1.04)*
<i>MEDEA index[†]</i>						
Q1	1	1	1	1	1	1
Q2	1.45 (0.62–3.38)	1.36 (0.58–3.16)	1.59 (1.03–2.46)*	1.03 (0.60–1.74)	0.97 (0.51–1.86)	0.81 (0.61–1.07)
Q3	0.68 (0.24–1.88)	0.69 (0.25–1.86)	0.99 (0.61–1.61)	1.13 (0.70–1.85)	1.25 (0.71–2.21)	1.06 (0.82–1.36)
Q4	0.98 (0.40–2.42)	0.71 (0.27–1.83)	1.04 (0.65–1.65)	0.99 (0.59–1.64)	0.65 (0.33–1.27)	0.72 (0.55–0.95)*
Q5	0.98 (0.39–2.45)	0.97 (0.40–2.36)	1.00 (0.62–1.61)	1.46 (0.91–2.34)	0.68 (0.34–1.36)	0.90 (0.69–1.17)
<i>N prescription drugs</i>	1.05 (0.97–1.15)	1.11 (1.01–1.21)*	1.07 (1.02–1.12)*	1.04 (0.99–1.09)	1.03 (0.97–1.10)	1.04 (1.01–1.07)*
<i>History of osteoporotic fractures</i>	2.25 (0.54–9.37)	1.79 (0.45–7.21)	1.03 (0.59–1.80)	–	–	–
<i>Pathologies</i>						
COPD	0.63 (0.15–2.65)	0.29 (0.04–2.16)	1.24 (0.70–2.22)	1.17 (0.60–2.27)	1.04 (0.41–2.64)	1.11 (0.76–1.61)
Asthma	1.12 (0.43–2.94)	0.79 (0.28–2.29)	1.06 (0.65–1.74)	0.96 (0.53–1.72)	1.02 (0.46–2.25)	1.12 (0.82–1.53)
<i>Concomitant drugs</i>						
Aromatase inhibitors	0.76 (0.14–4.20)	0.73 (0.14–3.89)	0.67 (0.33–1.39)	–	–	–

CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HR: hazard ratio.

* Values are significantly ($p < 0.05$) different between groups. The results show the comparison between women who discontinued versus continued bisphosphonate treatment.[†] The MEDEA is a deprivation index measured in quintiles, from Q1 (least deprived) to Q5 (most deprived).

diagnostic criteria.²⁶ In our study, treatment with calcium and/or vitamin D supplements has not been considered as a variable, due to the difficulty that exists in the studies based on real-world data to know the calcium and/or vitamin D supplementation done through diet and/or supplementation. On the other hand, in prospective, randomized, placebo-controlled trials of supplementation have not shown a benefit on fracture rates. Furthermore, we measured the exposure to glucocorticoids indirectly, according to the diagnosis of the most prevalent pathologies in primary care that are characterized by frequent chronic use of glucocorticoids. This decision was due to the complexity involved in quantifying the exposure time to glucocorticoids that is associated with an increased risk of fracture in terms of dose and duration of treatment.

Finally, in our study, treatment continuity was defined based on the fulfillment of two criteria: annual exposure,

by which women had to be treated with bisphosphonate for at least five consecutive months, and exposure during follow-up, by which the women had to have been prescribed bisphosphonate for at least 60% of the time. Regarding the annual exposure criterion, despite having established a minimum cutoff of five months, most of the women in the continuation group were prescribed bisphosphonate for more than six months of the year. These data are supported by different studies^{23,27–29} assessing the risk of fracture in relation to the duration of exposure to bisphosphonate, which is considered effective if taken 50–80% of the time. However, there is no consensus on the methodology to assess the exposure time or the cutoff values to be used, and the literature uses heterogeneous criteria.^{23,27–30} Furthermore, in the specific case of bisphosphonates, their effect lasts for years after they are withdrawn,² so the patient continues to perceive a benefit even after they stop taking them.

Implications for research and/or practice

Our results suggest that deprescribing bisphosphonates in women who have already received five years of treatment does not increase fracture risk, calling into question whether the high number of women at low risk of fracture in our area benefit from prolonged bisphosphonate treatment. It would be interesting to further understand the advantages of extending treatment based on fracture risk stratification. In addition, this study manifests the role of the real world data in the risk benefit assessment in primary care patients.

What is known about the topic

- Even though bisphosphonates demonstrated efficacy in preventing fractures in women with osteoporosis, there is debate about which population subgroup could benefit from this treatment.
- Few studies have assessed the long-term efficacy of bisphosphonates for reducing fracture risk.

What this study adds

- The long follow-up period allows us to assess, with a certain degree of certainty, the impact of the intervention on new fractures in women being treated with bisphosphonates.
- Bisphosphonates desprescription in women at low risk of fractures has been associated with a decreased risk of vertebral and total fractures.
- Bisphosphonates desprescription in women at high fracture risk has not been associated with an increased risk of fracture.

Ethical approval

This study protocol (Protocol no: CEI: 21/248-P) was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Foundation Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol).

Funding

The authors have declared no funding specifically requested for this project.

Competing interests

The authors have declared no competing interests.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Jordi Real B.Sc. for his contributions to the statistical analysis and Meggan Harris for her support with the English translation.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.aprim.2023.102651](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102651).

References

1. Rosen HN, Drezner MK. Clinical manifestations, diagnosis and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. In: Rosen CJ, Schumacher KE, editors. *Uptodate* [Internet]. 2021. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women?search=Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage-type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women?search=Clinical%20manifestations,%20diagnosis,%20and%20evaluation%20of%20osteoporosis%20in%20postmenopausal%20women&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage-type=default&display_rank=1) [cited 26.03.23].
2. Merck Sharp & Dohme De España S.A. Fosamax Semanal 70 mg comprimidos [Internet]; 2018. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63955/FT_63955.html [cited 26.03.23].
3. Andreopoulou P, Bockman RS. Management of postmenopausal osteoporosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 2. *Obstet Gynecol*. 2022;139:698–717.
4. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001155.
5. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003376.
6. Wells GA, Hsieh SC, Zheng C, Peterson J, Liu W, Kelly SE, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD004523.
7. Grupo de Trabajo de la semFYC para el proyecto Recomendaciones «No Hacer». No prescribir bifosfonatos en pacientes con bajo riesgo de fractura. In: Recomendaciones «NO HACER» (2a parte) [Internet]. 2015. Available from: <https://www.semfy.com/biblioteca/doc-33b-recomendaciones-no-hacer-2a-parte/> [cited 26.03.23].
8. Essencial. Bifosfonats en dones postmenopàusiques amb risc baix de fractures [Internet]. Catalunya; 2013. Available from: <https://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/bifosfonats.osteoporosi> [cited 26.03.23].
9. Choosing Wisely Canada. Rheumatology: five things physicians and patients should question [Internet]; 2019. Available from: <https://choosingwiselycanada.org/wp-content/uploads/2017/02/Rheumatology.pdf> [cited 26.03.23].
10. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2006;296:2927–38.
11. Dennis MB, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27:243–54.
12. Walker LE, Cooper C. Long-term bisphosphonate therapy and atypical femoral fracture: can you have too much of a good thing? *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:4877–9.
13. Agencia Española de Medicamentos Productos Sanitarios. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos

- [Internet]; 2009. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2009-10.bisfosfonatos.pdf [cited 26.03.23].
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur [Internet], vol. 04, Nota informativa MUH (FV); 2011. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_04-2011.pdf [cited 26.03.23].
 15. García López J, del Llano Señaris J, del Diego Salas J, Recalde Manrique J. Aportación de los "Real World Data (RWD)" a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes [Internet]. Fundación; 2014. Available from: <https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2021/03/aportacion-de-los-real-world-data-a-la-mejora-de-la-practica-clinica-y-del-consumo-de-recursos-de-los-pacientes.pdf> [cited 26.03.23].
 16. Institut Català de la Salut. Gerència territorial de Barcelona Memòria 2019 [Internet]. Barcelona; 2019. Available from: http://ics.gencat.cat/web/.content/Memories_2019/MEMORIA_2019_BCN_CIUATAT.pdf [cited 26.03.23].
 17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [Internet]. London; 2006. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-new-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis-scientific-guideline> [cited 26.03.23].
 18. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1299–309.
 19. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110:31–9.
 20. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* [Internet]. 2008;22:179–87, <http://dx.doi.org/10.1157/13123961>.
 21. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC, Camacho PM, Bart L, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res.* 2016;31:16–35.
 22. Lamarre M, Marcotte M, Laurin D, Furrer D, Vedel I, Tourigny A. Discontinuation of bisphosphonates in seniors: a systematic review on health outcomes. *Arch Osteoporos.* 2021;16:133.
 23. Adams AL, Adams JL, Raebel MA, Tang BT, Kuntz JL, Vijayadeva V, et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1252–9.
 24. Drieling RL, LaCroix AZ, Beresford SAA, Boudreau DM, Koopberg C, Chlebowski RT, et al. Long-term oral bisphosphonate therapy and fractures in older women: the women's health initiative. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:1924–31.
 25. Curtis JR, Saag KG, Arora T, Wright NC, Yun H, Daigle S, et al. Duration of bisphosphonate drug holidays and associated fracture risk. *Med Care.* 2020;58:419–26.
 26. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393:364–76.
 27. Izano MA, Lo JC, Adams AL, Ettinger B, Ott SM, Chandra M, et al. Bisphosphonate treatment beyond 5 years and hip fracture risk in older women. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2025190.
 28. Chen YJ, Kung PT, Chou WY, Tsai WC. Alendronate medication possession ratio and the risk of second hip fracture: an 11-year population-based cohort study in Taiwan. *Osteoporos Int.* 2020;31:1555–63.
 29. Olsen KR, Hansen C, Abrahamsen B. Association between refill compliance to oral bisphosphonate treatment, incident fractures, and health care costs – an analysis using national health databases. *Osteoporos Int.* 2013;24:2639–47.
 30. Niznik JD, Aspinall SL, Hanson LC, Gilliam MA, Li X, Kelley CJ, et al. Patterns of oral bisphosphonate deprescribing in older nursing home residents with dementia. *Osteoporos Int* [Internet]. 2022;33:379–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-06141-9>.

6

DISCUSIÓN



5.1. PRINCIPALES RESULTADOS

Los objetivos de esta tesis doctoral están divididos en dos investigaciones relacionadas con la utilización de los datos de la historia clínica electrónica de atención primaria, lo que se conoce como RWD. En la investigación 1 se realiza un análisis de los PRM en las personas mayores de 65 años con multimorbilidad y el cambio de perfil de los PRM durante un periodo de tiempo de cinco años. En la investigación 2 se analiza el impacto en fracturas de la desprescripción de bifosfonatos después de 5 años de tratamiento.

Nuestros resultados se recogen en los artículos descritos en la sección anterior. Los principales resultados se pueden resumir como sigue:

Investigación 1: Identificación de problemas relacionados con la medicación

En el estudio transversal observamos:

- a. Los PRM, en concreto los MPI en paciente anciano, son muy prevalentes entre las personas mayores con multimorbilidad y polimedicación. Además, la frecuencia de PRM y MPI en paciente anciano aumentan significativamente con el número de comorbilidades y medicamentos que toma el paciente. La multimorbilidad se asocia a la polimedicación, y la adición de medicamentos puede dar lugar a duplicidades terapéuticas e interacciones farmacológicas.
- b. La polimedicación puede contribuir al deterioro de la ya frágil función renal y hepática de las personas mayores.
- c. En general, el sexo femenino, el número de medicamentos y el número de visitas a atención primaria se correlacionan con un mayor riesgo de presentar PRM.

En el estudio longitudinal, los resultados mostraron:

- a. Los PRM, y especialmente los MPI en paciente anciano, son muy prevalentes entre las personas mayores con multimorbilidad, tanto al inicio como al final del estudio, especialmente en los pacientes con mayor número de patologías crónicas.
- b. El envejecimiento se asocia a un menor aclaramiento renal y hepático.

- c. A su vez, presentar uno o más PRM se asocia a un mayor riesgo de mortalidad a los cinco años de seguimiento.

Investigación 2: Impacto de la desprescripción de bifosfonatos después de 5 años de tratamiento

- a. La desprescripción de bifosfonatos en mujeres que ya han recibido cinco años de tratamiento no aumenta el riesgo de desarrollar nuevas fracturas.
- b. En mujeres de bajo riesgo, la continuación de este tratamiento podría incluso favorecer la aparición de nuevas fracturas osteoporóticas y vertebrales.
- c. La edad avanzada y la polimedicación son factores asociados a un mayor riesgo de fractura.

5.2. DISCUSIÓN POR OBJETIVOS

En esta sección se analiza hasta qué punto el trabajo de tesis cumple con la hipótesis y objetivos definidos en esta tesis (véase la sección 3 y 4).

En relación con los objetivos 1, 2 y 3, hay que destacar que la falta de un sistema estandarizado de clasificación de los PRM junto con la variabilidad en la metodología utilizada para estimar la prevalencia de los PRM, el ámbito de estudio o la población incluida en el análisis dificulta enormemente la comparación de los resultados obtenidos. Sin embargo, hemos analizado los diferentes tipos de PRM evaluados en la tesis y comparamos los resultados con los existentes en la literatura.

Objetivo 1

El objetivo fue analizar la prevalencia de los PRM en población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del ICS, estratificado por género, edad y posición socioeconómica. Los resultados del estudio han validado la hipótesis de “El envejecimiento se asocia a un incremento de la multimorbilidad y de la polimedicación y, en consecuencia, a un incremento de los PRM.”

La prevalencia de duplicidades terapéuticas observada fue del 11,1%, superior a la observada en otros estudios realizados en el ámbito hospitalario donde observan

una prevalencia del 2,5% al 4,1%, pero inferior al 39% obtenido en un estudio americano realizado en atención primaria(61,139,140).

Por el contrario, nuestros resultados de interacciones farmacológicas fueron menores a los observados en otros estudios. En una revisión que incluye artículos publicados que analizan, entre otros, la prevalencia de interacciones medicamentosas en pacientes mayores de 65 años con multimorbilidad en atención primaria encuentran una prevalencia de interacciones superior a la nuestra (entre 25,1% al 100%), sin embargo, cuando se analizan solamente aquellas interacciones consideradas graves esta prevalencia baja al 1,2% (141). En otro estudio realizado en atención primaria y publicado más recientemente encuentran una prevalencia global de interacciones del 50,1% entre la población anciana con multimorbilidad y polimedicación, siendo la prevalencia de las interacciones consideradas graves del 1,6% (142). Varios factores pueden influir en estas diferencias; por un lado sólo incluimos aquellas interacciones que se consideran contraindicadas, sin considerar otras interacciones menos relevantes, y por otro lado, no incluimos en el análisis posibles interacciones con suplementos dietéticos u otros medicamentos de venta sin receta(141,143). La probabilidad de una interacción farmacológica aumenta a medida que incrementa el número de medicamentos. Los estudios indican que la prevalencia podría alcanzar hasta el 50% cuando se toman de 5 a 9 medicamentos, como lo verifica el mayor número de interacciones farmacológicas que observamos entre aquellos pacientes que toman ≥ 10 medicamentos(144).

Existe una amplia variabilidad en la prevalencia de MPI en pacientes ancianos descrita en los artículos publicados realizados en atención primaria(145–148). Esta variabilidad observada en los diferentes estudios, en parte es explicada por la gran diversidad de métodos de detección utilizados y las adaptaciones que se realizan de estos métodos de detección, además de otros factores como las características de la población incluida, las fuentes de datos utilizada o el tipo de estudio. Llamativamente, nuestro estudio presentó una prevalencia del 62,8% de MPI. El número de medicamentos, la edad avanzada y el sexo femenino son los factores relacionados con la aparición de este PRM(149). Revisiones sistemáticas y estudios observacionales muestran que los medicamentos que con mayor frecuencia se asociaron a este PRM son los ansiolíticos, antidepresivos y AINE y productos

antirreumáticos cuando se utilizan criterios explícitos(145,147,150). En esta misma línea, nosotros observamos que los ansiolíticos (lorazepam y alprazolam), hipnóticos (lormetazepam), antidepresivos (citalopram y paroxetina) y antiinflamatorios (ibuprofeno) fueron los PIM más frecuentemente encontrados en nuestro estudio. Es preocupante que los fármacos que aumentan el riesgo de caídas y las combinaciones de fármacos con efecto anticolinérgico se prescriban con mucha frecuencia a las personas mayores. Estudios recientes destacan el riesgo de los fármacos anticolinérgicos en personas mayores y el aumento del riesgo (hasta un 10%) de demencia asociado a este tipo de medicación(151).

Con respecto al impacto de la medicación en la función renal, debemos subrayar que la medición de la función renal es compleja. La prevalencia observada de personas mayores con multimorbilidad con función renal alterada que toman fármacos contraindicados según su aclaramiento renal coincide con los resultados de otros estudios. Sin embargo, no es posible establecer una comparación directa, ya que los criterios utilizados en otros estudios son diferentes(152–154). La inclusión de una lista exhaustiva de aquellos medicamentos dispensados desde las oficinas de farmacia a cargo del SNS que se realiza en este trabajo de tesis, podría haber influido en la elevada prevalencia observada para este tipo de PRM. Resulta alarmante que casi el 12,1% de los pacientes con multimorbilidad tienen prescrito algún fármaco contraindicado en función renal alterada; y, en el caso de las personas con ≥ 10 enfermedades, esta prevalencia es 10 veces mayor comparado con el grupo de pacientes que presentan dos a cuatro enfermedades crónicas. Por este motivo recomendamos encarecidamente incorporar alertas en la HCE que adviertan al prescriptor sobre estos PRM.

En relación con la enfermedad hepática, faltan datos sobre el manejo de la medicación de este problema de salud en personas mayores de atención primaria. En estudios hospitalarios, la prevalencia de fármacos contraindicados en la enfermedad hepática oscila entre el 8,5% al 30,6%(155–157). Sin embargo, es difícil realizar comparaciones con nuestros resultados ya que se tratan de estudios con un diseño muy diferente al nuestro: bajo tamaño muestral, realizado en el ámbito hospitalario e incluyen pacientes más jóvenes. Sin embargo, en algunos de estos artículos, los medicamentos que con mayor frecuencia están implicados en este tipo

de PRM son las estatinas, antidiabéticos orales o diuréticos como la furosemida, al igual que los resultados de nuestro estudio(157,158).

Entre los factores que se asocian a un mayor riesgo de PRM, la edad, el sexo o el número de medicamentos son las características más analizadas. Entre estos factores, en nuestro trabajo de tesis observamos que el sexo femenino y el número de medicamentos se correlaciona positivamente con la presencia de PRM. Otros autores encuentran resultados variables en la relación con la edad y el sexo(159). Sin embargo, existe consistencia entre nuestros resultados y los de otros autores con la asociación de polimedicación y mayor riesgo de PRM, de forma que a mayor número de medicamentos mayor probabilidad de PRM(159).

Objetivo 2

El objetivo fue analizar la evolución de estos PRM entre los años 2012 y 2016 en población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del ICS estratificado por género, edad y posición socioeconómica. Los resultados del estudio han validado la hipótesis de “El tipo y prevalencia de PRM en población anciana con multimorbilidad que es visitada en Atención Primaria varían a lo largo del tiempo”

Respecto a este objetivo, analizamos la prevalencia y la evolución a cinco años de los PRM en una gran cohorte de personas mayores con multimorbilidad.

En relación con las duplicidades, después de 5 años de seguimiento observamos una disminución en la prevalencia de este PRM, del 11% al inicio del estudio al 6% a los cinco años de seguimiento, este último valor más similar al observado en otros estudios de transversales realizados en población anciana con base de datos poblacional (4,8%)(60).

Del mismo modo, se observó una disminución de las interacciones farmacológicas. Este resultado contrasta con otros estudios que no sólo informaron de una tendencia al alza, sino también de una mayor prevalencia global de este problema(160).

En relación con estos dos tipos de PRM, se ha de destacar que en 2012 el ICS implantó en la historia clínica un sistema de avisos para prevenir errores relacionados con la medicación, que incluía alertas por interacciones farmacológicas y duplicidades terapéuticas. Esta política podría haber contribuido en la disminución observada en la prevalencia de estos PRM a los cinco años de seguimiento, aunque sería necesario un estudio específico que permita confirmar esta hipótesis.

Con respecto al número de PIM en pacientes ancianos, la literatura informa de una amplia variabilidad y tendencias divergentes. Algunos estudios no informan de cambios significativos con el tiempo, mientras que otros constataron, que este tipo de PIM tiende a aumentar durante seguimiento(161,162), siendo este resultado consistente con lo observado en este trabajo de tesis. Cabe destacar que la proporción de pacientes que tomaban PIM fue mayor en esta tesis (entre el 62,5 y el 71,1%) que el identificado por otros autores. Diversos factores podrían influir en estas diferencias; por ejemplo, variaciones en los criterios utilizados para identificar un PIM o en las características de los pacientes incluidos. En cuanto a los criterios para definir un PIM, en este trabajo de tesis se utiliza una revisión exhaustiva y combinación de criterios explícitos, lo que podría haber influido en el número tan elevado de PIM identificados (véase la sección 5).

Por otro lado, nuestros resultados permitieron observar un aumento del uso de fármacos contraindicados en pacientes con función renal alterada, del 11,1% en el momento basal al 18,5% a los cinco años. Los estudios transversales muestran amplias variaciones (del 13 al 80,5%) en la proporción de pacientes con enfermedad renal crónica a los que se les prescriben fármacos inadecuados en atención primaria(163). En un estudio realizado en Suecia en pacientes ancianos encuentran una prevalencia de fármacos contraindicados en pacientes que tienen la función renal alterada de entre 9,4% entre los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 y del 38% entre los pacientes con estadio 4. De forma similar a nuestro trabajo de tesis, encuentran que fármacos como los antidiabéticos y AINE estuvieron asociados con mayor frecuencia a tipo de PRM (164). En este caso, la incorporación de sistemas de avisos integrados en los sistemas de prescripción electrónica podría

favorecer el uso adecuado de los fármacos en los pacientes con función renal alterada.

No ha sido posible identificar estudios realizados en atención primaria que analicen los fármacos contraindicados en la enfermedad hepática en pacientes de edad avanzada. La influencia de estas patologías sobre la farmacocinética y la farmacodinámica es compleja, y, al contrario que ocurre con la función renal, no se dispone de un método cuantitativo que nos sirva para objetivar el grado de alteración de la función hepática y al mismo tiempo se relacione con la dosificación de los fármacos. Estas dificultades hacen que las recomendaciones sobre el uso de fármacos son imprecisas, y pocos estudios han intentado cuantificar este tipo de PRM. Sin embargo, observamos una alta prevalencia de este problema, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de prescribir fármacos en personas mayores.

Objetivo 3

El objetivo fue evaluar el impacto de los PRM en la supervivencia entre la población mayor de 65 años con multimorbilidad atendida en Atención Primaria del ICS. Los resultados del estudio han validado la hipótesis de “La presencia de PRM, en población mayor de 65 años con multimorbilidad, se asocia a una menor supervivencia”.

Los resultados de la tesis han demostrado que los pacientes mayores y con multimorbilidad que presentan PRM presentan un mayor riesgo de mortalidad, y la magnitud de esta asociación es mayor en aquellos con interacciones medicamentosas. La mortalidad asociada a PRM se ha analizado principalmente en el ámbito hospitalario, donde representa el 0,15% de todas las muertes de pacientes hospitalizados, el doble que en el resto de pacientes ingresados(165,166). Nuestro estudio corrobora los datos comunicados en el ámbito hospitalario desde la perspectiva de atención primaria, destacando el impacto de los PRM tanto para los pacientes como para el sistema sanitario.

Objetivo 4

El objetivo fue comparar el riesgo de fracturas entre las mujeres posmenopáusicas que suspenden el tratamiento con bifosfonatos después de 5 años de tratamiento y

las que lo continúan, en población atendida en Atención Primaria del ICS, estratificado por la presencia de alto y bajo riesgo de fracturas. Los resultados del estudio han validado la hipótesis de “La desprescripción de bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas después de 5 años de tratamiento no incrementa de manera significativa el riesgo de aparición de nuevas fracturas entre la población visitada en atención primaria.”

Estos resultados están en línea con las recomendaciones de las grandes sociedades científicas y agencias reguladoras de reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con bifosfonatos después de cinco años. Sin embargo, todavía hay poca evidencia para dilucidar cuál debería ser la duración óptima del tratamiento y la duración de su suspensión.

Los datos provenientes de ensayos clínicos de larga duración no han demostrado eficacia de los bifosfonatos a largo plazo para prevenir fracturas de cadera o fracturas no vertebrales, y los resultados han sido contradictorios para las fracturas vertebrales clínicas(137,138). En estudios observacionales y de RWD los resultados son inconsistentes(167–169). Nuestros resultados están en la línea de algunos estudios de cohortes que tampoco encuentran un aumento del riesgo de fractura en mujeres que realizan vacaciones terapéuticas tras dos o tres años de tratamiento con bifosfonatos(167,168) y los observados en diferentes revisiones sistemáticas, que cuestionan la eficacia real de los bifosfonatos en mujeres con bajo riesgo de fractura(132,133,170) Sin embargo, difieren de lo informado por otros autores, como Curtis et al., quienes observan un aumento del riesgo de fractura asociado a la suspensión del alendronato durante más de dos años, aunque en este estudio no se estratifica el resultado en función del riesgo de fractura(169). Cabe destacar en este sentido que cuando un medicamento no presenta beneficios, solo aporta riesgos o problemas de seguridad.

5.3 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Investigación 1: Identificación de problemas relacionados con la medicación

Para la realización de este trabajo de tesis se utiliza una gran base de datos de alta calidad que contiene la información registrada en la historia clínica de una muestra representativa de la población anciana con multimorbilidad de Cataluña, lo que permite la extrapolación de los resultados a poblaciones de nuestro entorno. Por otra parte, se utiliza una metodología clínicamente validada para medir la multimorbilidad lo que puede facilitar la comparación y evaluación estandarizada de las enfermedades crónicas entre la población europea. Por último, mediante la revisión exhaustiva de la bibliografía y, en ocasiones, por consenso de grupos de experto, se analiza en un único estudio la prevalencia de diferentes tipos de PRM.

Una contribución singular de esta tesis es que analiza cómo evoluciona la prevalencia de PRM a medida que la cohorte envejece y presenta mayor multimorbilidad. Hasta donde sabemos, ningún otro estudio ha analizado las tendencias asociadas con las duplicidades, medicamentos contraindicados en pacientes con función renal alterada o en enfermedad hepática después de un período de seguimiento.

Sin embargo, este trabajo de tesis también tiene limitaciones. En primer lugar, la base de datos SIDIAP solo recoge la información sobre medicamentos prescritos por médicos de atención primaria y de atención hospitalaria dispensados en oficinas de farmacias y financiados por el sistema nacional de salud, por lo que no se incluyen en el análisis los medicamentos dispensados en hospital, medicamentos de venta libre, ni aquellos que no están financiados por el sistema nacional de salud. Por otra parte, aunque en las tablas de seguridad se recoge cualquier medicamento cuyo uso podría estar asociado a un PRM, independientemente de la duración del tratamiento, en el análisis de exposición a fármacos solo se consideraron los medicamentos de uso crónico, definido como la dispensación de un mínimo de 3 envases de un mismo medicamento al año. Estas dos limitaciones podrían haber causado una subestimación del verdadero alcance de estos problemas de seguridad en nuestra cohorte. Por último, la información de medicamentos proviene de la base de datos de facturación lo que nos da una estimación de la posesión del medicamento, sin embargo, no podemos asegurar que el paciente realmente haya tomado ese medicamento y esto podría reducir el impacto clínico de los PRM analizados.

Investigación 2: Impacto de la desprescripción de bifosfonatos después de 5 años de tratamiento

Esta línea de investigación también extrae datos de los registros de historias clínicas y analiza un gran número de mujeres atendidas en atención primaria y expuestas a tratamiento prolongado con bifosfonatos, convirtiendo esta cohorte en una muestra representativa de mujeres que toman bifosfonatos en Cataluña. Asimismo, el período de seguimiento de cinco años permite evaluar, con cierto grado de certeza, el impacto en la aparición de nuevas fracturas. En general, los estudios de cohortes retrospectivos que utilizan bases de datos poblacionales permiten el estudio de un gran número de pacientes y facilitan la obtención oportuna de resultados.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones presentes en esta línea de investigación a la hora de interpretar los resultados.

Por una parte, el infrarregistro en la historia clínica puede dar lugar a una subestimación del impacto. Las variables relacionadas con los tratamientos se extraen de la base de datos de receta electrónica, por lo que no es posible asegurar que las mujeres que tienen prescrito el bifosfonato, realmente se estén tomando el tratamiento. Además, se podría estar incurriendo en un sesgo de clasificación en el grupo de mujeres que desprescriben el bifosfonato debido a que no se tiene acceso a los medicamentos que son prescritos desde el hospital de manera interna, como el ácido zolendrónico. Existen diferentes herramientas para predecir el riesgo de fractura en función de otras variables asociadas (p. ej., densidad mineral ósea, tabaco, alcohol), que no fueron contempladas en nuestro estudio; sin embargo, se debe mencionar que en revisiones recientes se ha concluido que la presencia de los criterios utilizados (edad avanzada, sexo femenino y antecedente de fractura) se asocian a un mayor riesgo de fractura, independientemente de otros criterios diagnósticos(171). En el presente análisis, no se ha considerado como variable la suplementación de calcio y/o vitamina D, debido a la dificultad que existe en los estudios basados en registro de historias clínicas conocer el aporte real que se realiza, a través de la dieta y/o suplementación, a pesar de esto los ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo no han demostrado beneficio de estos suplementos en términos de fractura. En relación con la exposición a

glucocorticoides, ésta se mide de forma indirecta, según el diagnóstico de las patologías más prevalentes en atención primaria que se caracterizan por el uso crónico frecuente de glucocorticoides. Esta decisión se debió a la complejidad que implica cuantificar el tiempo de exposición a los glucocorticoides que se asocia a un mayor riesgo de fractura en cuanto a dosis y duración del tratamiento. Finalmente, en este trabajo de tesis, la continuidad del tratamiento se definió en función del cumplimiento de dos criterios: exposición anual, por la que las mujeres debían ser tratadas con bifosfonatos durante al menos cinco meses consecutivos, y exposición durante el seguimiento, por la que las mujeres debían tener el bifosfonato prescrito durante al menos el 60% del tiempo. Estos criterios están avalados por diferentes publicaciones(167,172–174) que evalúan el riesgo de fractura en relación con el tiempo de exposición al bifosfonato, que se considera eficaz si se toma un 50-80% de las veces. Sin embargo, no hay consenso sobre la metodología para evaluar el tiempo de exposición o los valores de corte a utilizar, y la literatura utiliza criterios heterogéneos(167,172–175). Además, en el caso concreto de los bifosfonatos, su efecto perdura durante años después de retirarlos(130), por lo que el paciente sigue percibiendo un beneficio incluso después de dejar de tomarlos.

5.4. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN Y/O PRÁCTICA Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Garantizar la seguridad en el uso de medicamentos, especialmente, entre la población de edad más avanzada es uno de los retos a los que ya se enfrenta los sistemas de salud, y esto podría cobrar mayor preocupación en el futuro más próximo donde se espera un aumento del envejecimiento de la población. La alta prevalencia de PRM, especialmente de los MPI en paciente anciano, y su posible impacto sobre la mortalidad en pacientes ancianos con multimorbilidad sugieren que los PRM son un problema de salud pública generalizado.

Las personas con multimorbilidad suelen recibir atención sanitaria por diversos prescriptores, principalmente, aunque no exclusivamente, los médicos de atención primaria y hospitalaria, lo que se asocia con la prescripción de múltiples

medicamentos y, en consecuencia, aumenta el riesgo de exposición a medicamentos innecesarios y la probabilidad de duplicidades o interacciones, entre otros PRM. La polimedicación es a menudo el resultado de la fragmentación sanitaria y de la aplicación de GPC centradas en la patología que no tienen en cuenta la complejidad de los pacientes con multimorbilidad. Los profesionales de atención primaria valoran al paciente desde una perspectiva holística y tienen un importante papel en la adecuación de los tratamientos a los objetivos terapéuticos individuales de cada paciente, que en población anciana con multimorbilidad son especialmente dinámicos, y valorando el balance beneficio-riesgo de los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica.

Los resultados de esta tesis ponen de manifiesto la relevancia de la farmacoepidemiología de los PRM y la existencia de una correlación clínicamente relevante entre la presencia de multimorbilidad y polimedicación y el incremento del riesgo de PRM. De esta manera, deja patente la necesidad de implementar medidas para el uso seguro de medicamentos dentro de los sistemas sanitarios y proporciona información que podría orientar sobre el diseño de programas para la prevención de errores de medicación. La revisión periódica de la medicación o la implantación de avisos automatizados en los sistemas de prescripción electrónica que alerte sobre potenciales problemas de seguridad en el momento de la prescripción o herramientas de soporte en la toma de decisiones a los profesionales sanitarios implicados en la atención de los pacientes podrían reducir el riesgo de presentar un PRM, aunque se desconoce el impacto clínico de estas medidas.

Por otra parte, conocer los medicamentos que con mayor frecuencia se encuentran implicados en los PRM y conocer las características de los pacientes que los presentan nos permite priorizar intervenciones que sean más eficientes sobre la población más vulnerable y de esta manera realizar actividades de intervención para desprescribir ciertos fármacos en este subgrupo de población.

En relación con la línea de investigación que analiza el impacto de la desprescripción de bifosfonatos en términos de aparición de nuevas fracturas, nuestros resultados cuestionan si el alto número de mujeres con bajo riesgo de fractura que tienen prescrito bifosfonatos en nuestro medio se benefician del tratamiento prolongado

con bifosfonatos. Sería interesante comprender mejor las ventajas de extender el tratamiento en función de la estratificación del riesgo de fractura. Además, este estudio pone de manifiesto el papel del RWD en la evaluación de riesgo-beneficio de medicamentos concretos entre pacientes atendidos en atención primaria.

En futuras líneas de investigación se debería de abordar el impacto que los PRM tienen sobre la salud de la población anciana con multimorbilidad y polimedicación en términos de caídas, fracturas o deterioro cognitivo, y en la utilización de recursos sanitarios (consultas médicas, visitas a urgencias u hospitalización) utilizando bases de datos basadas en registros de la historia clínica (datos de vida real), como la utilizada en esta tesis y que permitan contestar de forma evidente el impacto que los PRM tienen sobre estos resultados en salud. Además, para evaluar el efecto que los diferentes PRM tienen sobre la salud de las personas mayores podrán utilizarse diseños de ensayos clínicos pragmáticos o de emulación de datos que pueden medir mejor el efecto que los PRM producen en la salud de las personas mayores.(122–124,176,177). En relación con la segunda línea de investigación, se debería de replicar el estudio mejorando las limitaciones metodológicas que hemos tenido en nuestro diseño e incluir múltiples bases de datos multinacionales o subgrupos de personas no incluidos en nuestro trabajo, como los hombres, con el objetivo de mejorar la validez externa de los resultados obtenidos y confirmar que los resultados se mantienen ampliando la población analizada, ya que la dieta, el sexo o la raza, entre otros, son factores de riesgo conocidos de osteoporosis.

7

CONCLUSIONES



- Los resultados de este trabajo permiten observar la importancia clínica que los problemas relacionados con la medicación tienen sobre la salud de los pacientes ancianos, especialmente entre la población con mayor número de patologías.
- La prevalencia de problemas relacionados con la medicación se mantiene elevada en personas mayores de 65 años con multimorbilidad, y se observa un incremento porcentual según aumenta la edad de los pacientes y la multimorbilidad.
- Después de 5 años de seguimiento, existe escasa variabilidad en el perfil de problemas relacionados con la medicación presentes en pacientes ancianos con multimorbilidad, excepto en el caso de las duplicidades terapéuticas e interacciones medicamentosas cuya prevalencia disminuye.
- Los medicamentos potencialmente inapropiados en paciente anciano son los problemas relacionados con la medicación más frecuentes entre nuestra población, especialmente aquellos medicamentos que incrementan el riesgo de caídas y la utilización de inhibidores de la bomba de protones en pacientes sin criterios de utilización.
- La utilización de fármacos contraindicados en pacientes con función renal alterada es elevada entre los pacientes ancianos con mayor número de patologías.
- Entre las personas ancianas con multimorbilidad, el sexo femenino, el número de medicamentos y el número de visitas en atención primaria son los factores relacionados con la presencia de problemas relacionados con la medicación en la población estudiada.
- La población anciana con multimorbilidad que presenta problemas relacionados con la medicación (duplicidades terapéuticas, interacciones medicamentosas, medicamentos contraindicados en pacientes con función renal alterada, medicamentos contraindicados en pacientes con enfermedad hepática o

medicamentos potencialmente inapropiados en paciente anciano) presenta un mayor riesgo de mortalidad.

- El *Real World Data* es una herramienta fundamental en el análisis de la efectividad y seguridad de los medicamentos tanto aplicado a la farmacoterapia en general como para el análisis de medicamentos concretos.
- La desprescripción de bifosfonatos en mujeres que ya han recibido al menos cinco años de tratamiento no aumenta el riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas.

8

BIBLIOGRAFÍA



1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs PD. World Population Prospects 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://population.un.org/wpp/>
2. Instituto Nacional de Estadística I. Proyecciones de Población 2020-2070. Notas de prensa. 2020;1-20.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid; 2012. Available from: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf.
4. MacMahon S, The Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: a priority for global health research. The Academy of Medical Sciences [Internet]. 2018. Available from: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/82222577>
5. Carrasco-Ribelles LA, Roso-Llorach A, Cabrera-Bean M, Costa-Garrido A, Zabaleta-Del-Olmo E, Toran-Monserrat P, et al. Dynamics of multimorbidity and frailty, and their contribution to mortality, nursing home and home care need: A primary care cohort of 1 456 052 ageing people. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101610.
6. Recalde M, Rodríguez C, Burn E, Far M, García D, Carrere-Molina J, et al. Data Resource Profile: The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP). *Int J Epidemiol*. 2022;51(6):e324-36.
7. Boyd CM, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev*. 2010;32:451-74.
8. Ho ISS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, Black C, Davies J, Hodgins P, et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: a systematic review of 566 studies. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2021;6(8):e587-97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00107-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00107-9)
9. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):3-11.
10. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430-9.
11. Forslund T, Carlsson AC, Ljunggren G, Ärnlöv J, Wachtler C. Patterns of multimorbidity and pharmacotherapy: a total population cross-sectional study. *Fam Pract*. 2021;38(2):132-40.
12. Ho IS-S, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, Davies J, Hodgins P, Khunti K, et al. Variation in the estimated prevalence of multimorbidity: systematic review and meta-analysis

of 193 international studies. *BMJ Open*. 2022;12(4):e057017.

13. Hébert R. Functional decline in old age. *C Can Med Assoc J*. 1997;157(8):1037–45.
14. Konno K, Katsumata Y, Arai A, Tamashiro H. Functional status and active life expectancy among senior citizens in a small town in Japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004;38(2):153–66.
15. Kamper AM, Stott DJ, Hyland M, Murray HM, Ford I. Predictors of functional decline in elderly people with vascular risk factors or disease. *Age Ageing*. 2005;34(5):450–5.
16. Wei MY, Kabeto MU, Galecki AT, Langa KM. Physical Functioning Decline and Mortality in Older Adults with Multimorbidity: Joint Modeling of Longitudinal and Survival Data. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(2):226–32.
17. Marengoni A, Von Strauss E, Rizzuto D, Winblad B, Fratiglioni L. The impact of chronic multimorbidity and disability on functional decline and survival in elderly persons. A community-based, longitudinal study. *J Intern Med*. 2009;265(2):288–95.
18. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Almirall J, Dubois M-F, et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil*. 2006;15(1):83–91.
19. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;67:130–8.
20. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, van den Akker M. Multimorbidity's many challenges. *Br Med J*. 2007;334(7602):1016–7.
21. 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. *JAMA*. 2005;294(6):716–24.
22. World Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy. Medication Without Harm. 2019;11–2.
23. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. In: Schmader KE; Givens J, editor. *Uptodate* [Internet]. Waltham, MA; 2020. Available from: <http://www.uptodate.com/>
24. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing. 3rd Ed [Internet]. 2018;Scottish G. Available from: https://www.sculpteo.com/media/ebook/State_of_3DP_2018.pdf
25. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: Register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289–98.

26. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini J V. Potential Pitfalls of Disease-Specific Guidelines for Patients with Multiple Conditions. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2870–4.
27. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1165–72.
28. Morley JE. Inappropriate Drug Prescribing and Polypharmacy Are Major Causes of Poor Outcomes in Long-Term Care. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):780–2.
29. Rieckert A, Trampisch US, Klaaßen-Mielke R, Drewelow E, Esmail A, Johansson T, et al. Polypharmacy in older patients with chronic diseases: A cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):1–9.
30. Saum KU, Schöttker B, Meid AD, Holleczeck B, Haefeli WE, Hauer K, et al. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):e27–32.
31. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating risks and deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32–8.
32. Villafaina Barroso A, Gavilán Moral E. Pacientes polimedicados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35(4):114–23.
33. Levinson W. Considering Value in Prescribing and Deprescribing for Older Adults. *JAMA Netw open*. 2022;5(2):e2148606.
34. Álamo González C, Aranguren Oyarzábal A, Calvo Alcántara MJ, Gil Gregorio P, López Trigo JA, Lozano Montoya I, et al. Guía de la buena práctica clínica en geriatría: Farmacología y envejecimiento. Los medicamentos en las personas mayores [Internet]. 3ª Ed. Soc Esp Ger Geron. Madrid; 2016. Available from: https://www.segg.es/media/descargas/GBPCG_Farmacologia.pdf
35. Llop R, Rodríguez D. Cascada terapéutica: prevención, identificación y adecuación del tratamiento. *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2021;32(1):1–6.
36. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):295–9.
37. Leelakanok N, D'Cunha RR. Association between polypharmacy and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Heal*. 2019;23(8):932–941.
38. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, Arastu A, Xu H, Obrecht S, et al. Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2020;25(1):e94–108.
39. Fried, Terri R, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health

Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(12):2261–72.

40. Rodríguez López A, Lozano Prieto A, Riveiro Barciela B, Veras Castro R. Polimedición y medicación inapropiada [Internet]. A Coruña:Fisterra. 2020.
41. Prados-Torres A, Cura-González I Del, Prados-Torres JD, Muth C, Leiva-Fernández F, Lopez-Rodriguez JA, et al. MULTIPAP Study: Improving healthcare for patients with multimorbidity. *Br J Gen Pract.* 2020;70(suppl 1):bjgp20X711257.
42. Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *J Cell Biochem.* 2016;117(1):20–8.
43. Khalid S, Reyes C, Ernst M, Delmestri A, Toth E, Libanati C, et al. One- and 2-year incidence of osteoporotic fracture: a multi-cohort observational study using routinely collected real-world data. *Osteoporos Int.* 2022;33(1):123–37.
44. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. Errores de medicación: Estandarización de la terminología y clasificación: Resultados de la beca Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp.* 2003;27(3):137–49.
45. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* 2005;28(10):851–70.
46. World Health Organization. A World Alliance for Safer Health Care. Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety. Version 1.1. Final Technical Report. 2009.
47. Gobierno de España. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *BOE.* 2013;179(1):55066–92.
48. Yu KH, Nation RL, Dooley MJ. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: When is enough enough? *Qual Saf Heal Care.* 2005;14(5):358–63.
49. Pintor-Mármol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernández D, Sáez-Benito L, García-Cárdenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(8):799–809.
50. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP.* 1990;24(11):1093–7.
51. Ni X-F, Yang C-S, Bai Y-M, Hu Z-X, Zhang L-L. Drug-Related Problems of Patients in Primary Health Care Institutions: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2021;12:698907.
52. Plácido AI, Herdeiro MT, Morgado M, Figueiras A, Roque F. Drug-related Problems in Home-dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Clin Ther.* 2020;42(4):559-572.e14.

53. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379–407.
54. Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PMLA. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890–6.
55. Howard R, Avery A, Bissell P. Causes of preventable drug-related hospital admissions: a qualitative study. *Qual Saf Health Care.* 2008;17(2):109–16.
56. Kaufmann CP, Stämpfli D, Hersberger KE, Lampert ML. Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. *BMJ Open.* 2015;5(3):e006376.
57. Amado Guirado E, Durán Parrondo C, Izko Gartzia N, Massot Mesquida M, Palma Morgado D, Rodríguez Palomar G, et al. Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico: Información al paciente, conciliación, revisión y adherencia. Madrid; 2012.
58. van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother.* 2004;38(5):859–67.
59. Björkman IK, Sanner MA, Bernsten CB. Comparing 4 classification systems for drug-related problems: processes and functions. *Res Social Adm Pharm.* 2008;4(4):320–31.
60. 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.
61. Vejar M V., Makic MBF, Kotthoff-Burrell E. Medication management for elderly patients in an academic primary care setting: A quality improvement project. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2015;27(2):72–8.
62. Bañón Morón N, Castellano Cabrear J, Pérez Mendoza J, Montes Gómez E, Plasencia Núñez M, De la Nuez Viera F. Duplicidades medicamentosas: claves para la adecuación terapéutica. *Infarma Nota Inf Farmacoter.* 2015;7(2):1–2.
63. Aldaz Pastor A, Arocas Casañ V, Delgado Sánchez O, Eyaralar Riera T, Gil Luján G, Girona Brumós L, et al. Interacciones farmacológicas: descripción y mecanismos actitud clínica ante las interacciones farmacológicas [Internet]. 1ª edición. Introducción a las interacciones Farmacológicas 1ª edición. Madrid; 2013. Available from:
http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacoloigicas_pr.pdf

64. García-Muñío R, Satústegui-Dordá PJ, Tejedor-Hernández L. Potential drug interactions in patients over 64 age attended in Primary Health Care. *Semergen*. 2020;46(4):254–60.
65. 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(10):1045–51.
66. Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med*. 2001;135(8 Pt 2):642–6.
67. 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(2):89–96.
68. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): Consensus validation. *Age Ageing*. 2017;46(4):600–7.
69. 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.
70. Stefanie Holt, Sven Schmiedl PAT. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31–32):543–51.
71. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725–31.
72. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: Case-control study. *BMJ*. 2018;361:1–12.
73. Durán CE, Azerman M, Stichele RHV. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485–96.
74. Organización Mundial de la Salud. Caídas [Internet]. 2021 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/falls>
75. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):796–807.
76. Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, Easter S, Seymour J, Kurrle SE, et al. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *BMJ*. 2000;320(7231):341–6.
77. Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: final data for 1997. *Natl vital Stat reports from Centers Dis Control Prev Natl Cent Heal Stat Natl Vital Stat Syst*. 1999;47(19):1–104.

78. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB, Garrett P, Gottschalk M, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med*. 1994;331(13):821-7.
79. Hanlon JT, Landerman LR, Fillenbaum GG, Studenski S. Falls in African American and white community-dwelling elderly residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(7):M473-8.
80. Thapa PB, Brockman KG, Gideon P, Fought RL, Ray WA. Injurious falls in nonambulatory nursing home residents: a comparative study of circumstances, incidence, and risk factors. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(3):273-8.
81. Tinetti ME, Liu WL, Ginter SF. Mechanical restraint use and fall-related injuries among residents of skilled nursing facilities. *Ann Intern Med*. 1992;116(5):369-74.
82. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(2):141-58.
83. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *Med Clin North Am*. 2006;90(5):807-24.
84. Nickens H. Intrinsic factors in falling among the elderly. *Arch Intern Med*. 1985;145(6):1089-93.
85. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2007;334(7584):82.
86. de Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371.e1-371.e9.
87. Kiel DP. Falls in older persons: Risk factors and patient evaluation. In: Schmader KE, editor. Uptodate [Internet]. Post TW. Waltham (MA); 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
88. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;2012(9):CD007146.
89. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging*. 2012;29(5):359-76.
90. Berul CI. Acquired long QT syndrome: Definitions, pathophysiology, and causes. In: Asirvatham S, editor. Uptodate [Internet]. Post TW. Waltham, MA; 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
91. Al-Akchar M, Siddique M. Long QT Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL); 2022.

92. Woosley RL; Heise CW; Gallo T; Tate J; Woosley D; Romero KA. QTdrugs List [Internet]. [cited 2019 Nov 27]. Available from: www.CredibleMeds.org
93. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios A. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos [Internet]. 2014;1-3. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
94. Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Enríquez-Gutiérrez E, Teijeiro-Bermejo MC, Sáez-Rodríguez E, Gutiérrez-Martín MR. Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria. *Med Fam Semer*. 2018;44(5):316-22.
95. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya Aq. Inhibidors de la bomba de protons en malalts polimedicats o majors de 65 anys. *Essencial* [Internet]. 2013; Available from: https://essencialsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/essencial/fitxes_cercador/2013/inhibidors_bomba_protons/essencial_inhibidors_bomba_protons_aquas2013.pdf
96. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de IBP [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
97. Ponticelli C, Sala G, Glassock RJ. Drug management in the elderly adult with chronic kidney disease: A review for the primary care physician. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):633-45.
98. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K-U, Kasiske BL, Wheeler DC, Abboud OI, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1).
99. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011;26(9):2852-9.
100. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(1):73-7.
101. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2135-47.
102. MacRae C, Mercer S, Guthrie B. Potentially inappropriate primary care prescribing in people with chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of a large population

- cohort. *Br J Gen Pract.* 2021;71(708):e483–90.
103. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA.* 2001;286(22):2839–44.
 104. Astegiano M, Sapone N, Demarchi B, Rossetti S, Bonardi R, Rizzetto M. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004;8(1):3–9.
 105. Smith E, Desmond P. Prescribing in patients with abnormal liver function tests. *Aust Fam Physician.* 2013;42(1–2):30–3.
 106. Larson A. Drug-induced liver injury. In: Lindor K, editor. *Uptodate* [Internet]. Post TW. Waltham, MA; 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
 107. Fontana RJ, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology.* 2023;77(3):1036–65.
 108. Ministerio de Sanidad. *Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud, 2020-2021.* Inf monográfico [Internet]. 2022; Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/Informe_PrestacionFarmaceutica_2020-21.pdf
 109. Park S, Kim AJ, Ah Y-M, Lee MY, Lee YJ, Chae J, et al. Prevalence and predictors of medication-related emergency department visit in older adults: A multicenter study linking national claim database and hospital medical records. *Front Pharmacol.* 2022;13:1009485.
 110. Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg trauma.* 2019;7(4):339–46.
 111. Nymoen LD, Björk M, Flatebø TE, Nilsen M, Godø A, Øie E, et al. Drug-related emergency department visits: prevalence and risk factors. *Intern Emerg Med.* 2022;17(5):1453–62.
 112. Wallerstedt SM, Hoffmann M, Lönnbro J. Methodological issues in research on drug-related admissions: A meta-epidemiological review with focus on causality assessments. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):541–50.
 113. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med.* 1995;155(18):1949–56.
 114. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Washington, DC 1996).* 2001;41(2):192–9.
 115. Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and

- Mortality. *Ann Pharmacother*. 2018;52(9):829–37.
116. Garrison LPJ, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2007;10(5):326–35.
 117. García López J, del Llano Señarís J, del Diego Salas J, Recalde Manrique J. Aportación de los “Real World Data(RWD)” a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes. [Internet]. Fundación. 2014. Available from: <https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2021/03/aportacion-de-los-real-world-data-a-la-mejora-de-la-practica-clinica-y-del-consumo-de-recursos-de-los-pacientes.pdf>
 118. Bérard A. Pharmacoepidemiology Research-Real-World Evidence for Decision Making. *Front Pharmacol*. 2021;12:723427.
 119. Toh S. Pharmacoepidemiology in the era of real-world evidence. *Curr Epidemiol reports*. 2017;4(4):262–5.
 120. U.S. Food and Drug Administration. Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. Guid Ind FDA Staff [Internet]. 2013:1–35. Available from: <https://www.fda.gov/media/79922/download>
 121. U.S. Food and Drug Administration. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations. Guid Ind [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/97567/download>
 122. Wang S V, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*. 2021;372:m4856.
 123. Levenson MS. Regulatory-grade clinical trial design using real-world data. *Clin Trials*. 2020;17(4):377–82.
 124. Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, Azoulay L, Dreyer NA. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(10):1201–12.
 125. Taur SR. Observational designs for real-world evidence studies. *Perspect Clin Res*. 2022;13(1):12–6.
 126. Snyder JM, Pawloski JA, Poisson LM. Developing Real-world Evidence-Ready Datasets: Time for Clinician Engagement. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(5):45.
 127. Agencia española de medicamentos productos sanitarios. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos [Internet]. 2009. Available from:

- https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2009-10_bisfosfonatos.pdf
128. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur [Internet]. Vol. 04, Nota informativa MUH (FV). 2011. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_04-2011.pdf
 129. Rosen HN, Drezner MK. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. In: Rosen CJ, Schmader KE, editors. Uptodate [Internet]. Post TW. Waltham, MA.; 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
 130. Merck Sharp And Dohme De España S.A. Fosamax Semanal 70 mg comprimidos [Internet]. 2018. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63955/FT_63955.html
 131. Fleisch H. Pharmacokinetics. In: Fleisch H, editor. Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient. 4th Editio. University of Berne, Berne, Switzerland; 1993. p. 50.
 132. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD001155.
 133. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD003376.
 134. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD004523.
 135. Grupo de Trabajo de la semFYC para el proyecto Recomendaciones «No Hacer». No prescribir bifosfonatos en pacientes con bajo riesgo de fractura. In: Recomendaciones «NO HACER» (2ª parte) [Internet]. 2015. Available from: <https://www.semfyces/biblioteca/doc-33b-recomendaciones-no-hacer-2a-parte/>
 136. Choosing wisely Canada. Rheumatology: Five Things Physicians and Patients Should Question [Internet]. 2019. Available from: <https://choosingwiselycanada.org/wp-content/uploads/2017/02/Rheumatology.pdf>
 137. Black DM, Schwartz A V., Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: The Fracture Intervention Trial long-term extension (FLEX): A randomized trial. J Am Med Assoc.

2006;296(24):2927–38.

138. Dennis MB, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243–54.
139. Pasina L, Astuto S, Cortesi L, Tettamanti M, Franchi C, Marengoni A, et al. Therapeutic Duplicates in a Cohort of Hospitalized Elderly Patients: Results from the REPOSI Study. *Drugs and Aging.* 2016;33(9):647–54.
140. Karandikar YS, Chaudhari SR, Dalal NP, Sharma M, Pandit VA. Inappropriate prescribing in the elderly: A comparison of two validated screening tools. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2013;4(4):109–14.
141. Sánchez-Fidalgo S, Guzmán-Ramos MI, Galván-Banqueri M, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(2):343–53.
142. Rogero-Blanco E, Del-Cura-González I, Aza-Pascual-Salcedo M, García de Blas González F, Terrón-Rodas C, Chimeno-Sánchez S, et al. Drug interactions detected by a computer-assisted prescription system in primary care patients in Spain: MULTIPAP study. *Eur J Gen Pract.* 2021;27(1):90–6.
143. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: A review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(6):364–77.
144. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57–65.
145. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: A systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415–27.
146. Liew TM, Lee CS, Goh SKL, Chang ZY. The prevalence and impact of potentially inappropriate prescribing among older persons in primary care settings: multilevel meta-analysis. *Age Ageing.* 2020;49(4):570–9.
147. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, Lopez-Verde F, Pico-Soler V, Leiva-Fernandez F, et al. Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237186.
148. Young RA, Fulda KG, Espinoza A, Gurses AP, Hendrix ZN, Kenny T, et al. Ambulatory Medication Safety in Primary Care: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med.* 2022;35(3):610–28.
149. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use

- among the elderly: A systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr*. 2011;11(1):79.
150. O Riordan D, Aubert CE, Walsh KA, Van Dorland A, Rodondi N, Du Puy RS, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in a subpopulation of older European clinical trial participants: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019003.
 151. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: Case-control study. *BMJ*. 2018;361:1–12.
 152. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2811–23.
 153. Chang, Flora; O'Hare, Ann M; Miao, Yinghui; Steinman MA. Use of renally inappropriate medications in older veterans: A national study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2290–7.
 154. Khanal A, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD. Potentially Inappropriate Prescribing of Renally Cleared Drugs in Elderly Patients in Community and Aged Care Settings. *Drugs and Aging*. 2015;32(5):391–400.
 155. Matsumura Y, Yamaguchi T, Hasegawa H, Yoshihara K, Zhang Q, Mineno T, et al. Alert system for inappropriate prescriptions relating to patients' clinical condition. *Methods Inf Med*. 2009;48(6):566–73.
 156. Sistanizad M, Peterson GM. Use of contraindicated drugs in patients with chronic liver disease: a therapeutic dilemma. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(1):1–4.
 157. Cheema E, Al-Aryan A, Al-Hamid A. Medicine use and medicine-related problems in patients with liver cirrhosis: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(8):1047–58.
 158. Derijks LJJ, Ruiz EM, Van De Poll MEC, Straathof JWA. Drug choice and dose adjustments in patients with decompensated liver cirrhosis: A retrospective cohort study. *Curr Top Pharmacol*. 2013;17(2):41–6.
 159. Xu Z, Liang X, Zhu Y, Lu Y, Ye Y, Fang L, et al. Factors associated with potentially inappropriate prescriptions and barriers to medicines optimisation among older adults in primary care settings: a systematic review. *Fam Med Community Health*. 2021;9(4):e001325.
 160. Dima M Qato, Jocelyn Wilder, L Philip Schumm, Victoria Gillet GCA. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med*. 2016;176(4):473–82.

161. Moriarty F, Bennett K, Fahey T, Kenny RA, Cahir C. Longitudinal prevalence of potentially inappropriate medicines and potential prescribing omissions in a cohort of community-dwelling older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(4):473–82.
162. Bruin-Huisman L, Abu-Hanna A, Van Weert HCPM, Beers E. Potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care in the Netherlands: A retrospective longitudinal study. *Age Ageing.* 2017;46(4):614–9.
163. Tesfaye WH, Castellino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract.* 2017;71(7):1–16.
164. Schmidt-Mende K, Wettermark B, Andersen M, Elsevier M, Carrero JJ, Shemeikka T, et al. Prevalence of renally inappropriate medicines in older people with renal impairment — A cross-sectional register-based study in a large primary care population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(3):256–65.
165. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients: Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. *JAMA.* 1997;277(4):301–6.
166. Munir Pirmohamed, Sally James, Shaun Meakin, Chris Green, Andrew K Scott, Thomas J Walley, Keith Farrar, B Kevin Park AMB. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7463):15–9.
167. Adams AL, Adams JL, Raebel MA, Tang BT, Kuntz JL, Vijayadeva V, et al. Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1252–9.
168. Drieling RL, LaCroix AZ, Beresford SAA, Boudreau DM, Kooperberg C, Chlebowski RT, et al. Long-Term Oral Bisphosphonate Therapy and Fractures in Older Women: The Women’s Health Initiative. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(9):1924–31.
169. Curtis JR, Saag KG, Arora T, Wright NC, Yun H, Daigle S, et al. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays and Associated Fracture Risk. *Med Care.* 2020;58(5):419–26.
170. Wells GA, Hsieh SC, Zheng C, Peterson J, Tugwell P, Liu W. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2022(5).
171. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364–76.
172. Izano MA, Lo JC, Adams AL, Ettinger B, Ott SM, Chandra M, et al. Bisphosphonate Treatment Beyond 5 Years and Hip Fracture Risk in Older Women. *JAMA Netw open.*

- 2020;3(12):e2025190.
173. Chen YJ, Kung PT, Chou WY, Tsai WC. Alendronate medication possession ratio and the risk of second hip fracture: an 11-year population-based cohort study in Taiwan. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1555–63.
 174. Olsen KR, Hansen C, Abrahamsen B. Association between refill compliance to oral bisphosphonate treatment, incident fractures, and health care costs - An analysis using national health databases. *Osteoporos Int.* 2013;24(10):2639–47.
 175. Niznik JD, Aspinall SL, Hanson LC, Gilliam MA, Li X, Kelley CJ, et al. Patterns of oral bisphosphonate deprescribing in older nursing home residents with dementia. *Osteoporos Int.* 2022;33(2):379–90.
 176. Zuidegeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH, Irving E, van Thiel GJMW, Grobbee DE. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. Vol. 88, *Journal of clinical epidemiology*. United States; 2017. p. 7–13.
 177. Franklin JM, Patorno E, Desai RJ, Glynn RJ, Martin D, Quinto K, et al. Emulating Randomized Clinical Trials With Nonrandomized Real-World Evidence Studies: First Results From the RCT DUPLICATE Initiative. *Circulation.* 2021;143(10):1002–13.

