

Original breve

Características del uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos de edad avanzada



Paula Carlota Rivas-Cobas^{a,*}, Nieves Ramírez-Duque^a, Mercedes Gómez Hernández^b, Juana García^c, Antonia Agustí^d, Xavier Vidal^d, Francesc Formiga^e, Alfonso López-Soto^f, Olga H. Torres^g y Antonio San-José^h, en representación de los investigadores del Proyecto Estudio sobre el Uso Inadecuado de Medicamentos en Pacientes de Edad Avanzada (Proyecto PUMEA)

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital General Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^d Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Barcelona, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2016

Aceptado el 20 de junio de 2016

On-line el 30 de julio de 2016

Palabras clave:

Pluripatología

Uso inadecuado de medicamentos

Prescripción inapropiada

Adecuación

Multimorbilidad

Edad avanzada

Polifarmacia

R E S U M E N

Objetivo: Analizar el uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos de edad avanzada. **Método:** Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo. Se reclutaron 672 pacientes mayores de 75 años hospitalizados en Medicina Interna entre abril de 2011 y marzo de 2012. Se utilizaron los criterios Beers, STOPP-START y ACOVE para detectar el uso inadecuado de medicamentos, y los resultados se compararon entre pacientes pluripatológicos y no pluripatológicos.

Resultados: De 672 pacientes incluidos, 419 (62%) eran pluripatológicos y el 89,3% de ellos presentaban un uso inadecuado de medicamentos, frente al 79,4% de los no pluripatológicos ($p < 0,01$). El 40,3% de los pacientes pluripatológicos cumplía criterios de Beers, el 62,8% criterios STOPP, el 62,3% criterios START y el 65,6% criterios ACOVE. El uso inadecuado de medicamentos fue mayor en los pacientes pluripatológicos con independencia de la herramienta utilizada.

Conclusiones: La alta prevalencia de uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos hace necesario desarrollar estrategias para mejorar la adecuación farmacológica.

© 2016 SESPAS. 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/>).

Characteristics of potentially inappropriate prescribing of drugs in elderly polypathological patients

A B S T R A C T

Objective: To analyse potentially inappropriate prescribing (PIP) in elderly polypathological patients (PP). **Method:** Multicentre observational, prospective study of 672 patients aged 75 years and older hospitalised in Internal Medicine between April 2011 and March 2012. The Beers, STOPP-START and ACOVE criteria were used to detect potentially inappropriate prescribing and the results of PP and non-PP patients were compared.

Results: Of the 672 patients included, 419 (62%) were polypathological, of which 89.3% met PIP criteria versus 79.4% of non-polypathological patients ($p < 0.01$). 40.3% of polypathological patients met at least one Beers criteria, 62.8% at least one STOPP criteria, 62.3% at least one START criteria and 65.6% at least one ACOVE criteria. The rate of potentially inappropriate prescribing was higher in polypathological patients regardless of the tool used.

Conclusions: Given the high rate of potentially inappropriate prescribing in polypathological patients, strategies to improve prescribing adequacy must be developed.

© 2016 SESPAS. 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/>).

Keywords:

Polypathology

Potentially inappropriate prescribing

Inappropriate prescription

Adequacy

Multimorbidity

Elderly

Polypharmacy

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: Carla.rc1985@gmail.com (P.C. Rivas-Cobas).

Introducción

Se estima que en 2050 el 31% de la población española será mayor de 65 años¹ y que el 70% del gasto sanitario se destinará a su atención², debido a la cronicidad y la multimorbilidad de este colectivo. Para profundizar en el estudio de la multimorbilidad se ha desarrollado el concepto de paciente pluripatológico³, que identifica mediante criterios objetivos un colectivo de características clínicas y asistenciales homogéneas con alta fragilidad y una gran complejidad en su manejo.

A pesar de que la pluripatología genera polimedicación e inadecuaciones, por riesgo de interacciones, duplicidades y contraindicaciones, no existen estudios sobre el uso inadecuado de medicamentos en estos pacientes. Dado que el uso inadecuado de medicamentos provoca efectos adversos, morbimortalidad y consumo de recursos^{4,5}, se hace necesario profundizar en este tema.

El objetivo del presente estudio es analizar el uso inadecuado de medicamentos en los pacientes pluripatológicos de edad avanzada y compararlo con el de los pacientes no pluripatológicos.

Método

Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo con 672 pacientes de 75 años y más de edad, hospitalizados en Medicina Interna en siete hospitales españoles entre abril de 2011 y marzo de 2012, denominado estudio PUMEA, cuya metodología completa ya se ha descrito en otro lugar⁶.

Se recogió información sociodemográfica, comorbilidad según el índice Charlson, criterios de pluripatología³, valoración funcional mediante el índice de Barthel, valoración cognitiva mediante la *Global Deterioration Scale* (GDS) y el test de Pfeiffer, presencia de *delirium* mediante el *Confusion Assessment Method*, consumo de servicios de salud atendiendo a visitas a urgencias, atención primaria y hospitalizaciones, y consumo de medicamentos (número, posología, vía de administración, prescriptor, duración y tipo de medicamentos durante el mes previo al ingreso). Al alta se recogió información sobre los días de estancia, el destino y el diagnóstico principal.

La información se obtuvo mediante entrevista al paciente y familiares, y consultando la historia clínica compartida entre atención primaria y el hospital.

Se consideró uso inadecuado de medicamentos si se cumplía al menos un criterio de Beers⁷, STOPP⁸, START⁹ o ACOVE¹⁰. Se clasificó como supramedicación cumplir al menos un criterio Beers o STOPP, y como inframedicación cumplir al menos un criterio START o ACOVE. Se consideró polifarmacia cuando existía una prescripción continuada (más de 3 meses) de cinco o más fármacos.

Análisis estadístico

Se analizaron el uso inadecuado de medicamentos y el consumo de fármacos, sexo, edad, domicilio, cuidador, índice de Charlson, capacidad funcional, deterioro cognitivo, motivo de ingreso, domicilio, convivencia, destino al alta y visitas al médico de familia el mes previo al ingreso, comparando los datos entre pacientes pluripatológicos y no pluripatológicos.

Para el análisis univariado se utilizaron el test de ji al cuadrado con la corrección de Yates para variables cualitativas, y t de Student, ANOVA y *post-hoc* de Tukey y T3-Dunnett, Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Para los cálculos se utilizó el paquete estadístico SPSS®v.19.0, considerándose un nivel de significación estadística $p < 0,05$.

Resultados

De 672 pacientes incluidos, 419 (62%) cumplían criterios de pluripatología. Los pacientes pluripatológicos presentaron mayor frecuencia de ingreso por agudización de enfermedad crónica ($p < 0,01$), una media del índice de Charlson superior ($p < 0,001$), peor puntuación en el índice de Barthel basal ($p < 0,001$) y mayor deterioro cognitivo según GDS o Pfeiffer ($p < 0,001$), en comparación con los no pluripatológicos. Se prescribió un mayor número de fármacos a los pacientes pluripatológicos, cuyo consumo medio fue de 11,8 medicamentos ($\pm 4,5$), frente a 8,6 ($\pm 4,2$) ($p < 0,001$), y el 97,7% presentaba polifarmacia, frente al 84,4% de los no pluripatológicos (tabla 1).

Combinando las herramientas, el 89,3% de los pacientes pluripatológicos presentaba un uso inadecuado de medicamentos, frente al 79,4% de los no pluripatológicos ($p < 0,01$). El uso inadecuado de medicamentos fue superior en los pacientes pluripatológicos con todas las herramientas empleadas, de forma estadísticamente significativa, según los criterios de Beers, START y ACOVE. El 40,3% de los pacientes pluripatológicos cumplían al menos un criterio Beers, el 62,8% algún criterio STOPP, el 62,3% algún criterio START y el 65,6% al menos un criterio ACOVE (tabla 1).

El criterio Beers más frecuente fue la toma de benzodiazepinas de vida media corta con antecedente de caídas, seguido del uso de antagonistas del calcio o antidepresivos tricíclicos en presencia de estreñimiento crónico. Los criterios STOPP más frecuentes fueron, nuevamente, el uso de antagonistas del calcio en pacientes con estreñimiento crónico y el consumo de benzodiazepinas en propensos a caerse (tabla 2).

En cuanto a la inframedicación, el criterio START más frecuente fue la no prescripción de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en presencia de insuficiencia cardiaca (21% en pacientes pluripatológicos frente a 5,9% en no pluripatológicos; $p < 0,001$), seguido de la no prescripción de warfarina en presencia de fibrilación auricular (15% frente a 8,3%; $p < 0,001$) (tabla 2).

Los indicadores ACOVE más frecuentes fueron la presencia de fibrilación auricular sin recibir anticoagulación (12,4% frente a 7,5%; $p < 0,043$) y presentar enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin prescripción de un broncodilatador de acción corta (12,4% frente a 4,7%; $p < 0,001$) (tabla 2).

Discusión

El presente estudio estima una prevalencia de uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos del 89,2%, superior a la de los no pluripatológicos. Analizando la supramedicación vemos que el 62,8% cumple criterios STOPP, porcentaje superior al 48% y el 36,2% descritos en otros trabajos^{11,12}, pero en el rango del 34,7% al 77,3% hallado en un estudio multicéntrico europeo¹³. El 40,3% cumple criterios Beers, cifras también superiores a las descritas, entre el 14% y el 38,5%, en diferentes países y ámbitos sanitarios, fundamentalmente en atención primaria, y superiores a las del resto de la población evaluada. Sin embargo, el principal problema de la inadecuación es la inframedicación, que afecta al 75%, un 62,3% según criterios START, acorde al 63% detectado por Dalleur et al.¹¹ y el 59,4% por Gallagher et al.¹³, y al 65,6% según criterios ACOVE, en este caso sin estudios previos para comparar, lo cual sugiere que estos indicadores pueden presentar mayor sensibilidad que los START.

Se pone de manifiesto que la polifarmacia es mayor en el grupo de pacientes pluripatológicos que en el resto de la población evaluada, lo cual es consecuencia natural de la multimorbilidad y refleja la complejidad del manejo de estos pacientes. Se ha visto que la adecuación disminuye al aumentar el número de diagnósticos¹⁴.

Tabla 1

Características sociodemográficas, clínicas y de uso inadecuado de medicamentos de los pacientes incluidos en función de la presencia o no de pluripatología

Características básicas	Pluripatológicos 419 (62%)	No pluripatológicos 253 (37%)	P
Edad media (DE)	83,9 (5,3)	84,8 (5,2)	0,86
Sexo (%)			0,94
Mujer	62,2 (n = 260)	62,5 (n = 160)	
Hombre	37,8 (n = 159)	37,5 (n = 93)	
Motivo de ingreso (%)			<0,001
Enfermedad aguda	25,1 (n = 105)	48,6 (n = 122)	
Exacerbación de enfermedad crónica	74,9 (n = 314)	51,4 (n = 131)	
Puerta de entrada (%)			0,054
Urgencias	94,7 (n = 397)	90,9 (n = 230)	
Procedencia (%)			0,002
Domicilio	83,5 (n = 350)	89,7 (n = 227)	
Residencia	14,6 (n = 61)	8,3 (n = 21)	
Convivencia (%)			<0,001
Solo/a	10,5 (n = 44)	22,1 (n = 56)	
Acompañado/a	89,5 (n = 375)	77,9 (n = 197)	
Índice de Barthel, media (DE)			<0,001
Basal	57,6 (31,1)	69,7 (28,3)	
Índice de Charlson, media (DE)	3,7 (1,9)	1,6 (1,3)	0,001
Categorías de pluripatología			
Categoría A	69,5%		
Categoría B	37,5%		
Categoría C	37%		
Categoría D	6%		
Categoría E	43%		
Categoría F	26%		
Categoría G	33,4%		
Categoría H	34,6%		
Número de fármacos, media (DE)	11,8 (4,5)	8,6 (4,2)	<0,001
Consumo de fármacos (%)			<0,001
0-4	2,1 (n = 9)	16,6 (n = 42)	
5-9 (polifarmacia)	29,9 (n = 125)	45,8 (n = 116)	
10 o más (polifarmacia severa)	68 (n = 285)	37,5 (n = 95)	
Beers	169 (40,3%)	60 (23,7%)	<0,01
STOPP	263 (62,8%)	151 (59,7%)	0,46
Suprmedicación ^a (Beers o STOPP)	292 (69,7%)	164 (64,8%)	<0,20
START	261 (62,3%)	113 (44,7%)	<0,001
ACOVE	274 (65,6%)	132 (52,2%)	<0,01
Inframedicación ^b (START o ACOVE)	318 (75,9%)	156 (61,7%)	<0,01
Suprmedicación + inframedicación ^c	236 (53,6%)	119 (47,0%)	0,02
Uso inadecuado ^d	374 (89,3%)	201 (79,4%)	<0,01

DE: desviación estándar.

^a Suprmedicación: cumplir al menos un criterio Beers o un criterio STOPP.^b Inframedicación: cumplir al menos un criterio START o un criterio ACOVE.^c Coexistencia de suprmedicación e inframedicación: cumplir al menos un criterio de suprmedicación y a la vez al menos uno de inframedicación.^d Uso inadecuado combinando las cuatro herramientas: cumplir al menos un criterio de alguna de ellas.

El hecho de que la infraprescripción sea muy frecuente en un colectivo polimedcado pone de manifiesto que el desafío es la adecuación. Un reciente estudio realizado en pacientes pluripatológicos de edad avanzada refleja que, a mayor polifarmacia, mayor supervivencia¹⁵, si bien esto contradice evidencias previas según las cuales la polifarmacia se relacionaba con mayor morbimortalidad, y parece indicar que una mayor adecuación mejoraría los resultados en salud de este colectivo a pesar de los riesgos derivados de la polifarmacia.

Las fortalezas de este estudio son la utilización de cuatro herramientas para detectar el uso inadecuado de medicamentos y el periodo de análisis de consumo farmacológico, de un mes previo al ingreso, lo que permite una mayor detección de medicamentos inadecuados y una información farmacológica rigurosa obtenida de tres fuentes (entrevista, historia clínica hospitalaria e historia de atención primaria).

Las limitaciones son la ausencia de estudios previos que utilicen los indicadores ACOVE para detectar inframedicación y la participación de hospitales de sólo dos comunidades autónomas, por lo que los datos podrían no ser extrapolables a toda la población nacional. Por último, señalar la reciente publicación de una actualización de los criterios Beers y STOPP/START.

En conclusión, los pacientes pluripatológicos de edad avanzada presentan mayor prevalencia de uso inadecuado de medicamentos según las diferentes herramientas que los pacientes no pluripatológicos, con mayor prevalencia tanto de suprmedicación como de inframedicación, y así mismo presentan más polifarmacia (consumo medio de 11,8 fármacos).

Editor responsable del artículo

Carlos Álvarez-Dardet.

Tabla 2
Criterios de uso inapropiado de medicamentos más frecuentes en pacientes pluripatológicos frente a no pluripatológicos, según las diferentes herramientas utilizadas

Criterio	Fármaco	Pluripatológicos (%)	No pluripatológicos (%)	p
<i>Criterios de Beers (teniendo en cuenta el diagnóstico)</i>				
Alteraciones de la coagulación o ACO ^a	Toma de AAS, AINE, dipiridamol, ticlopidina o clopidogrel	6,9	2	0,04
Haber presentado síncope o caídas	Tomar benzodiazepinas de vida media corta o intermedia, o antidepresivos tricíclicos	12,4	4,7	0,001
Presentar EPOC	Tomar benzodiazepinas de vida media larga o bloqueantes beta no cardioselectivos	5,5	2	0,028
Presentar estreñimiento crónico	Tomar antagonistas del calcio, anticolinérgicos o antidepresivos tricíclicos	9,3	4	0,009
<i>Criterios STOPP</i>				
Antagonistas del calcio	Estreñimiento crónico	8,8	4,3	0,03
AAS	Sin antecedentes de CI, ECV, arterial periférica o antecedente oclusivo arterial	4,3	12	<0,001
AINE	Uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis	5,5	11,9	0,005
Benzodiazepinas	Fármacos que afectan en propensos a caerse (caídas en los últimos 3 meses)	18,1	10,3	0,006
<i>Criterios START</i>				
Sistema cardiovascular	Warfarina en presencia de FA crónica	15,0	8,3	0,11
Sistema cardiovascular	IECA en insuficiencia cardiaca crónica	21	5,9	<0,001
Sistema cardiovascular	IECA tras infarto agudo de miocardio	7,2	2,8	0,015
Sistema endocrino	IECA o ARA2 en DM con nefropatía, proteinuria franca o microalbuminuria ± ERC	7,2	0,4	<0,001
<i>Criterios ACOVE 3</i>				
Hipertensión	Presentar hipertensión y antecedentes de insuficiencia cardiaca, HVI, CI, ERC o ACV, debería ser tratado con IECA o ARA2	12,1	8,3	0,002
Insuficiencia cardiaca	Presentar FEVI <40% debería ser tratado con bloqueantes beta, que han demostrado prolongar la supervivencia (carvedilol, metoprolol o bisoprolol)	10	3,2	<0,001
Ictus y FA	Presentar FA crónica y riesgo moderado-grave de ictus, debería ofrecerse ACO	13,1	7,9	0,043
EPOC	Presentar EPOC (estadio Gold >1) debe prescribirse un broncodilatador de acción rápida	12,4	4,7	<0,001

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA2: antagonistas del receptor de la angiotensina 2; CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Declaración de transparencia

El/la autor/a principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

A. Agustí y A. San José han concebido y diseñado el trabajo. X. Vidal, F. Formiga, A. López Soto y O.H. Torres han realizado la toma de datos principal. M. Gómez, J. García y P.C. Rivas los han interpretado y analizado. La estructura y la redacción del artículo corresponden a P.C. Rivas Cobas y N. Ramírez Duque, y la revisión crítica y sistemática, así como correcciones y recomendaciones, a A. San José, quien como director del trabajo aprueba la versión final para su publicación.

Financiación

Concesión de la beca EC10-211 en la convocatoria pública para la promoción de la investigación clínica independiente (SAS/2370/2010 orden del 27 septiembre).

¿Qué se sabe sobre el tema?

El uso inadecuado de medicamentos es un problema emergente en nuestro sistema sanitario, derivado del envejecimiento poblacional y de la comorbilidad, que conlleva un aumento de la morbilidad y genera un importante gasto sanitario. Por ello, es preciso profundizar en sus características y grupos de riesgo para desarrollar estrategias destinadas a reducir su incidencia.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

La incidencia del uso inadecuado de medicamentos en los pacientes pluripatológicos de edad avanzada ingresados en el hospital alcanza el 89% en nuestro estudio, lo que indica que es prioritario desarrollar estrategias institucionales destinadas a revisar la adecuación farmacológica en este colectivo. Tanto la supramedicación como la inframedicación son problemas importantes en esta población, por lo que debe desarrollarse una estrategia global de revisión y favorecerse la conciliación terapéutica y la continuidad asistencial.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Al Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad por el soporte económico prestado mediante la concesión de la beca EC10-211 en la convocatoria pública para la promoción de la investigación clínica independiente (SAS/2370/2010 orden del 27 septiembre).

Bibliografía

- Montes Santiago J, Casariego Vales E, de Toro Santos M, et al. La asistencia a pacientes crónicos y pluripatológicos. Magnitud e iniciativas para su manejo: la Declaración de Sevilla. Situación y propuestas en Galicia. *Gac Sanit.* 2012;**73**:S7.
- Instituto Nacional de Estadística. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Disponible en: www.msssi.gob.es.
- Ollero Baturone M, Álvarez M, Barón B, et al. Proceso asistencial integrado. Atención a pacientes pluripatológicos. 2^a ed. Andalucía: Consejería de Salud; 2007. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/procesos>
- Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: there's got to be a happy medium. *JAMA.* 2010;**304**:1592–601.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997;**315**:1096–9.
- San-José A, Agustí A, Vidal X, et al., Potentially Inappropriate Prescription in Older Patients in Spain (PIPOPS) Investigators' Project. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: a comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med.* 2014;**25**:710–6.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update expert panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;**60**:616–31.
- Gallagher PF, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008;**37**:673–9.
- Barry PJ, Gallagher PF, Ryan C, et al. START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) –an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007;**36**:632–8.
- Assessing care of vulnerable elders -3 quality indicators. *J Am Geriatr Soc.* 2007;**55** Suppl 2:S464–87.
- Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, et al. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging.* 2012;**29**:829–37.
- Liu CL, Peng LN, Chen YT, et al. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;**55**:148–51.
- Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;**67**:1175–88.
- Díez Manglano J, Giménez López M, Garcés Horna V, et al. Excessive polypharmacy and survival in polypathological patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;**71**:733–9.
- Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Rincón Gómez M, et al. Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in polypathological patients. *Farm Hosp.* 2014;**38**:405–10.