

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Adherencia terapéutica al tratamiento e interacciones
farmacológicas en pacientes con Enfermedad de
Alzheimer y otras demencias

Autor:

M^a Cristina Muñoz Contreras

Directores:

Dra. Dña. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte

Dr. D. Ignacio Segarra Taús

Murcia, Junio de 2023

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Adherencia terapéutica al tratamiento e interacciones
farmacológicas en pacientes con Enfermedad de
Alzheimer y otras demencias

Autor:

M^a Cristina Muñoz Contreras

Directores:

Dra. Dña. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte

Dr. D. Ignacio Segarra Taús

Murcia, Junio de 2023



AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. Dña. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte y el Dr. D. Ignacio Segarra Taús como Directores de la Tesis Doctoral titulada Adherencia terapéutica al tratamiento e interacciones farmacológicas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, realizada por Dña. M^a Cristina Muñoz Contreras en el Programa de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 23 de Junio de 2023.

A handwritten signature in blue ink that reads 'Ignacio Segarra Taús'.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Begoña Cerdá Martínez-Pujalte'.

Dr. D. Ignacio Segarra Taús

Dra. Dña. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

**ACTIVIDAD CIENTÍFICA PUBLICADA DURANTE EL PERIODO DE LA
PRESENTE TESIS**

1. Muñoz-Contreras MC, Segarra I, Cerdá B. Atención farmacéutica en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. V Congreso Internacional en Contextos Clínicos y de la Salud. Abril 2019, Murcia. (Anexo 1)
2. Muñoz-Contreras MC, Cerdá B, Segarra I. Manejo terapéutico y adherencia al tratamiento en pacientes ambulatorios con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. VII Jornadas de Investigación y Doctorado de la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Junio 2021. (Anexo 2)
3. Muñoz-Contreras MC, Segarra I, López-Román FJ, Galera RN, Cerdá B. Role of caregivers on medication adherence management in polymedicated patients with Alzheimer's disease or other types of dementia. *Front Public Health*. 2022 Oct 24;10:987936. (Anexo 3)
4. Muñoz-Contreras MC, Cerdá B, Segarra I. Prevalence of drug interactions in patients with alzheimer's disease and other dementia. European Federation for Pharmaceutical Sciences Annual Meeting. Mayo 2023, Lisboa. (Anexo 4)

RESUMEN

Antecedentes: Los pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) y otro tipo de demencias debido al deterioro cognitivo presentan serias dificultades para medir por ellos mismos el grado de adherencia terapéutica. Teniendo en cuenta que, en general, este tipo de pacientes son pluripatológicos y polimedicados, presentan mayor riesgo de sufrir problemas relacionados con la medicación (PRM), como interacciones farmacológicas (IF).

Objetivos: Evaluar el grado de adherencia terapéutica a través de los cuidadores principales y el papel que desempeñan en ella, el grado de satisfacción con respecto al tratamiento del paciente, determinar la prevalencia de IF en los tratamientos describiendo las IF más frecuentes y de mayor gravedad, así como valorar la presencia de prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI).

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, llevado a cabo en la asociación AFA Levante con pacientes diagnosticados de EA u otro tipo de demencia. Los datos clínicos de los pacientes se recopilaron entre febrero de 2018 y marzo de 2021. Se midió la adherencia terapéutica mediante el Test Morisky-Green, la satisfacción global al tratamiento mediante un cuestionario tipo *ad hoc* similar al utilizado en el estudio ENTERPRISE. Las IF se analizaron mediante la base de datos Lexi-Interact (Lexi-Interact®) y se evaluó la adecuación de la prescripción según los criterios STOPP/START versión 2014.

Resultados: Se incluyeron un total de 100 pacientes, 64% fueron mujeres y el 36% hombres, con una edad media de $80,2 \pm 8,6$ años. Se observó que el 71% de los pacientes fueron adherentes al tratamiento. El 77% de los pacientes tenían un cuidador del sexo femenino y en el 81% de pacientes era un familiar de primer grado. El 83% de los pacientes estaban polimedicados (≥ 5 fármacos) con una media de $7,7 \pm 3,2$ fármacos prescritos por paciente. Se observó una mayor adherencia ($p < 0.024$) en los pacientes cuyo estado civil era casado o viudo (49.3%). Destaca el tipo de cuidador donde se identificó una mayor adherencia (85.9%) si el cuidador es un familiar de primer grado (hijo/a o cónyuge) frente a otro tipo de cuidador ($p < 0.05$). Factores como el sexo masculino del cuidador, como el principal factor (OR = 3.512), seguido del tipo de demencia (EA), resultaron ser variables predictoras de una posible falta de adherencia terapéutica. El 74%

indicaron que estaban satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento recibido para el paciente.

Se encontraron interacciones en un 87% de los pacientes, con un total de 689 IF obteniendo una media de $6,89 \pm 7,13$ (rango 0 - 31) por paciente. El 85,5% de las IF presentaban un nivel de severidad moderado y un nivel de riesgo C en el 89,8%. El fármaco involucrado con mayor frecuencia en las IF detectadas fue quetiapina (24,5%). El 46,9% de las IF, según la descripción de su interacción, presentaban un nivel de relevancia justo, siendo el mecanismo de acción farmacodinámico el predominante (59,1%). De los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IChE), donepezilo fue el fármaco que presentó mayor número de IF con el resto de los fármacos concomitantes (51,5%). Observándose diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de interacciones y el uso de IChE ($p < 0,01$).

Presentaron PPI 89 pacientes, observándose diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo ($p < 0,047$) en la prevalencia de PPI, siendo mayor en las mujeres respecto a los hombres. En pacientes con determinadas comorbilidades, como dislipemia ($p < 0,023$) y diabetes mellitus tipo II ($p < 0,035$) se observó mayor proporción de PPI. La prevalencia de PPI según los criterios STOPP fue del 78,4%, con respecto a los criterios START, donde se obtuvo que un 59,8% de los pacientes presentaban error de prescripción por omisión de fármaco.

Conclusiones: Se observó un alto porcentaje de pacientes con adecuada adherencia terapéutica, donde el papel del cuidador se ha visto que es esencial, obteniendo mejores resultados entre pacientes cuyos cuidadores principales son familiares de primer grado y del sexo femenino. Existe una elevada prevalencia de IF y PPI entre los pacientes con EA y otro tipo de demencia lo que pone de manifiesto el potencial problema en la práctica clínica y la necesidad de un control multidisciplinar para reducir el elevado número de PRM.

Abreviaturas: Enfermedad de Alzheimer (EA), inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa (IChE), interacción farmacológica (IF), prescripción potencialmente inapropiada (PPI), problemas relacionados con la medicación (PRM).

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, demencia, adherencia, interacción farmacológica, prescripción inapropiada.

ABSTRACT

Background: Patients with Alzheimer's disease (AD) and other types of dementia due to cognitive impairment present serious difficulties in measuring for themselves the degree of therapeutic adherence. Considering that, in general, these patients are multi-pathological and polymedicated, they are at greater risk of suffering medication-related problems (DRP), such as drug-drug interactions (DDI).

Objectives: To evaluate the degree of therapeutic adherence through the main caregivers and the role they play in it, the degree of satisfaction with the patient's treatment, to determine the prevalence of DDI in the treatments describing the most frequent and most serious DDI, as well as to assess the presence of potentially inappropriate prescriptions (PIP).

Methods: Observational, descriptive, cross-sectional study conducted in the AFA Levante association with patients diagnosed with and other types of dementia. Patients' clinical data were collected between February 2018 and March 2021. Therapeutic adherence was measured using the Morisky-Green Test, global satisfaction to treatment using an ad hoc type questionnaire similar to the one used in the ENTERPRISE study. DDIs were analyzed using the Lexi-interact database (Lexi-interact®) and prescription appropriateness was assessed according to the STOPP/START criteria 2014 version.

Results: A total of 100 patients were included, 64% were women and 36% were men, with a mean age of 80.2 ± 8.6 years. 71% of the patients were adherent to the treatment. 77% of patients had a female caregiver and in 81% of patients it was a first-degree relative. 83% of patients were polymedicated (≥ 5 drugs). Greater adherence ($p < 0.024$) was observed in patients whose marital status was married or widowed (49.3%). Of note was the type of caregiver, where greater adherence (85.9%) was identified if the caregiver was a first-degree relative (child or spouse) compared to another type of caregiver ($p < 0.05$). Factors such as the male sex of the caregiver, as the main factor (OR = 3.512), followed by the type of dementia (AD), proved to be predictor variables of a possible lack of therapeutic adherence. 74% indicated that they were satisfied or very satisfied with the

treatment received for the patient. DDIs were found in 87% of the patients, with a total of 689 DDI obtaining a mean of 6.89 ± 7.13 (range 0 - 31) per patient. A moderate level of severity was found in 85.5% of the FI and a risk level C in 89.8%. The drug most frequently involved in the detected DDIs was quetiapine (24.5%). According to the description of their interaction, 49.6% of the DDIs had a fair level of relevance, with the pharmacodynamic mechanism of action being the predominant one in the described DDIs (59.1%). Of the acetylcholinesterase enzyme inhibitors (AChEI), donepezil was the drug that presented the highest number of DDI's with the rest of the concomitant drugs (51.5%). Statistically significant differences were observed between the presence of interactions and the use of AChEI ($p < 0.01$).

Eighty-nine patients presented PPI, and statistically significant differences were observed with respect to sex ($p < 0.047$) in the prevalence of PPI, being higher in women than in men. Patients with certain comorbidities, such as dyslipidemia ($p < 0.023$) and type II diabetes mellitus ($p < 0.035$) had a higher proportion of PPI. The prevalence of PPI according to the STOPP criteria was 78.4%, with respect to the START criteria, where 59.8% of the patients had prescription errors due to drug omission.

Conclusions: A high percentage of patients with adequate therapeutic adherence was observed, where the role of the caregiver has been seen to be essential, obtaining better results among patients whose primary caregivers are first-degree relatives and of female sex. There is a high prevalence of DDI and PPI among patients with AD and other types of dementia, which highlights the potential problem in clinical practice and the need for multidisciplinary management to reduce the high number of DRP.

Abbreviations: Alzheimer's disease (AD), acetylcholinesterase enzyme inhibitor (AChEI), drug-drug interaction (DDI), medication related problems (DRP), potentially inappropriate prescription (PIP).

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, adherence, drug-drug interaction, inappropriate prescriptions.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mostrar mi agradecimiento a mis directores de tesis la Dra. Begoña Cerdá y el Dr. Ignacio Segarra por haberme brindado la oportunidad de realizar este proyecto bajo su dirección, por guiarme cuando lo necesitaba, pero sobre todo por la confianza, el apoyo, la paciencia y la dedicación que me han prestado durante todos estos años.

Al Dr. Francisco Javier López Román por su tiempo y ayuda, y por orientarme cuando más me hacía falta.

A Raúl y Sonia por abrirme las puertas de esta gran familia que es AFA Levante, por su cariño, amistad y por ayudarme en todo momento. A cada uno de los familiares y cuidadores que dedicaron su tiempo a colaborar en este proyecto. A todos los usuarios que sufren esta enfermedad, especialmente a los que empezaron conmigo este camino y ya no están. A Paquita, por su amabilidad, dulzura y predisposición en todo momento. Lo que empezó como un voluntariado se convirtió, y sigue siendo, uno de los proyectos más bonitos e importantes de mi vida.

A Marisa y M^a Luisa, mis fieles amigas, ejemplos de dedicación y fortaleza, que han sido mi pilar cuando más lo necesitaba. Gracias por traer locura y alegría a mi vida. Por todas las aventuras vividas, por escucharme y ayudarme a superar cada bache y reto del camino. Gracias por confiar en mí, sin dudar un instante en que sería capaz de conseguirlo.

A mi familia de Hakuna Murcia, especialmente a mis grandes amigas Marina, Marta y María, quienes me han enseñado que la amistad es un regalo de Dios y me han mostrado su apoyo y cariño incondicional durante estos últimos años. A ellas que han disfrutado conmigo de mis mayores alegrías como si fuesen suyas y han estado cuando más lo necesitaba. Gracias por los momentos vividos, por los que están por venir y por hacer todo con toda el alma.

A mi compañera y amiga M^a del Mar, con quien empecé el fascinante camino de la farmacia hospitalaria y quien me ha dado su apoyo y motivación, no

solo para lograr mi objetivo, sino para hacer frente a las retos y adversidades que el día a día nos depara.

A mis buenas amigas Carol y Ana Isabel por permanecer a mi lado y confiar siempre en mí.

A mis amigas de carrera con quienes he compartido tantos momentos dentro y fuera de la universidad, juntas seguimos cumpliendo sueños.

A mis tíos y primos, especialmente a mi tío Andrés que se fue antes de tiempo y a quien le hubiera gustado estar presente en la defensa de esta tesis.

A mis abuelos Francisco, Carmen, Andrés y especialmente Micaela, quien padeció Alzheimer motivando la realización de este proyecto y me enseñó el valor de ayudar a quienes luchan por no olvidar.

A mis padres, quienes me han dado todo en esta vida, por su ejemplo de esfuerzo y dedicación constante, enseñándome siempre a dar lo mejor de mí en cada momento. Por sus consejos, su apoyo incondicional y por estar siempre a mi lado. A ellos les dedico este trabajo. Os quiero.

Gracias a Dios por inspirarme y guiarme en cada paso de este proyecto.

"Todo parece imposible hasta que se hace"
Nelson Mandela (1918-2013).

ÍNDICE GENERAL

I- INTRODUCCIÓN.....	24
1.1 ASPECTOS GENERALES.....	24
1.1.1 Epidemiología de la demencia.....	25
1.2 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	29
1.2.1 Causas y factores de riesgo de la EA.....	31
1.2.2 Manifestaciones clínicas de la EA.....	37
1.2.3 Criterios diagnósticos de la EA.....	39
1.2.4 Estrategias terapéuticas actuales.....	40
1.3 OTRAS DEMENCIAS.....	43
1.3.1 Demencia por cuerpos de Lewy.....	43
1.3.2 Demencia frontotemporal.....	44
1.3.3 Demencia vascular.....	46
1.4 ADHERENCIA TERAPÉUTICA.....	49
1.4.1 Factores relacionados con la adherencia.....	50
1.4.2 Evaluación de la adherencia.....	51
1.5 LA FIGURA DEL CUIDADOR.....	54
1.5.1 Definición de cuidador.....	54
1.5.2 Relación del cuidador con el paciente.....	55
1.5.3 Papel del cuidador en la gestión de la medicación.....	56
1.6 SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	58
1.6.1 Evaluación de la satisfacción con la medicación.....	59

1.7 POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE CON DEMENCIA.....	60
1.8 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	63
1.8.1 Definición de interacción farmacológica.....	64
1.8.2 Clasificación de las interacciones farmacológicas.....	64
1.8.3 Epidemiología de las IF en pacientes con demencia.....	66
1.8.4 Relevancia clínica de la interacción farmacológica.....	67
1.8.5 Principales bases de datos de interacciones farmacológicas.....	68
1.9 PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA.....	72
1.9.1 Criterios de Beers.....	74
1.9.2 Criterios STOPP/START.....	74
II - JUSTIFICACIÓN.....	78
III – OBJETIVOS.....	81
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	81
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	81
IV – MATERIAL Y MÉTODO.....	83
4.1 DISEÑO.....	83
4.1.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	84
4.2 VARIABLES DE ESTUDIO.....	84
4.2.1 Variables dependientes o de resultados.....	85
4.2.2 Variables sociodemográficas del pacientes.....	86
4.2.3 Variables sociodemográficas del cuidador/familiar.....	86
4.2.4 Variables clínicas.....	86
4.2.5 Variables relacionadas con el tratamiento.....	87

4.3 RECOGIDA DE DATOS.....	91
4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	92
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	93
V – RESULTADOS.....	95
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	95
5.1.1 Características sociodemográficas y de la enfermedad.....	95
5.1.2 Características sociodemográficas del cuidador.....	97
5.1.3 Tratamiento.....	98
5.2 EVALUACIÓN ADHERENCIA.....	100
5.3 EVALUACIÓN DE LA SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	104
5.4 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	105
5.4.1 Prescripciones e identificación de interacciones farmacológicas.....	105
5.4.2 Características de las interacciones farmacológicas.....	108
5.4.3 Prevalencia de las interacciones farmacológicas.....	130
5.5 PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA.....	136
VI – DISCUSIÓN.....	148
6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	148
6.2 ADHERENCIA Y FIGURA DEL CUIDADOR.....	151
6.3 SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	154
6.4 POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE CON DEMENCIA.....	155
6.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	157
6.6 PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA.....	161
VII – CONCLUSIONES.....	165
VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	168

ÍNDICE GENERAL	15
<hr/>	
IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	171
X – ANEXOS.....	207

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AAE: Aminoácidos excitatorios

AAS: Ácido acetilsalicílico

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

ACh: Acetilcolina

AChE: Enzima acetilcolinesterasa

AchT: Enzima acetiltransferasa de colina

ADAS-cog: Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive

ADI: Alzheimer's Disease Internacional

ADME: Absorción, distribución, metabolismo y excreción

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ApoE: Apolipoproteína E

APP: Apolipoproteína

ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina II

ATC: Antidepresivo tricíclico; Sistema de clasificación anatómica terapéutica

A β : Péptido β -amiloide

BChE: Enzima butirilcolinesterasa

BZD: Benzodiazepina

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades

COVID-19: Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2

DCL: Demencia por Cuerpos de Lewy

DE: Desviación estándar

DFT: Demencia Frontotemporal

DM II: Diabetes mellitus tipo II

DPP-4: Dipeptidil-peptidasa 4

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 4^a Edición

DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5^a Edición

- DV:** Demencia vascular
- EA:** Enfermedad de Alzheimer
- EAIP:** Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz
- EAIT:** Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío
- EP:** Enfermedad de Parkinson
- EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FCD:** Farmacodinámico
- FCK:** Farmacocinético
- HCTZ:** Hidroclorotiazida
- HTA:** Hipertensión arterial
- IACHe:** Inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa
- IBP:** Inhibidor de la bomba de protones
- IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- IF:** Interacción farmacológica
- IPET:** Improving Prescribing in the Elderly Tool
- IRSN:** Inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- ISRS:** Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
- ISRSN:** Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina
- LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- MEMS:** Medication Event Monitoring System
- MMSE:** Mini Mental Status Examination
- MPR:** Proporción de posesión del medicamento
- NAMCS:** Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria
- NBM:** Núcleo basal de Meynert
- NIMCDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communicative -
Disorder and Stroke and the Alzheimer's
- NMDA:** N-metil-D-aspartato
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PET:** Tomografía por emisión de positrones

PPI: Prescripción potencialmente inapropiada

PRM: Problemas relacionados con la medicación

PSEN-1: Presenilina-1

PSEN-2: Presenilina-2

RAM: Reacción adversa medicamentosa

REACH: Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEN: Sociedad Española de Neurología

SNC: Sistema nervioso central

UE: Unión Europea

VACHT: Transportador vesicular de acetilcolina

VILIP-1: Visinina-1

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Pirámide poblacional UE 2019 – 2050.	24
Figura 2. Alois Alzheimer	29
Figura 3. Características patológicas de la EA	30
Figura 4. Síntesis de la acetilcolina	32
Figura 5. Hipótesis de la cascada amiloide	34
Figura 6. Demencia por Enfermedad de Alzheimer	39
Figura 7. Inhibidores de la acetilcolinesterasa	42
Figura 8. Demencia por Cuerpos de Lewy	44
Figura 9. Demencia Frontotemporal	46
Figura 10. Demencia vascular	48
Figura 11. Distribución de la población según la edad.....	95
Figura 12. Distribución número de medicamentos prescrito.....	99
Figura 13. Resultados del test Morisky-Green.....	100
Figura 14. Resultados encuesta de satisfacción al cuidador.....	105
Figura 15. Distribución IF nivel de riesgo.....	109
Figura 16. Distribución IF nivel de severidad.....	109
Figura 17. Distribución IF mecanismo de acción.....	110
Figura 18. Distribución IF nivel de evidencia.....	110
Figura 19. Prevalencia de Interacciones Farmacológicas.....	130
Figura 20. PPI en pacientes con dislipemia.....	136
Figura 21. PPI en pacientes con DM tipo II.....	137
Figura 22. Criterios STOPP en pacientes con cardiopatía isquémica.....	138
Figura 23. Criterios STOPP en pacientes con hipotiroidismo.....	139

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Costes asociados a la polimedicación.....	63
Tabla 2. Clasificación de riesgo de la IF según la base de datos Lexi-Interact®	71
Tabla 3. Clasificación IF según nivel de severidad de la base de datos Lexi-Interact®.	88
Tabla 4. Clasificación IF según nivel de evidencia de la base de datos Lexi-Interact®.	90
Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.	96
Tabla 6. Comorbilidades de los pacientes.....	97
Tabla 7. Características de los cuidadores.....	98
Tabla 8. Número medio de fármacos por paciente según tipo de demencia.....	98
Tabla 9. Fármacos con indicación para el tratamiento de la demencia.	100
Tabla 10. Factores de los pacientes relacionados con la adherencia según los resultados del Test de Morisky-Green.	102
Tabla 11. Factores del cuidador relacionados con la adherencia según los resultados del test de Morisky Green.....	103
Tabla 12. Modelo de regresión logística para la adherencia terapéutica.....	104
Tabla 13. Fármacos prescritos con mayor frecuencia.....	106
Tabla 14. Parejas de fármacos con IF detectadas con mayor frecuencia.....	107
Tabla 15. IF detectadas con mayor frecuencia.....	112
Tabla 16. Descripción de las IF más frecuentes.....	118
Tabla 17. IF entre IChE y el resto de los fármacos.....	123
Tabla 18. IF más frecuentes con nivel de severidad grave.	131
Tabla 19. IF más frecuentes con nivel de severidad moderado.	133
Tabla 20. Descripción de las variables según la presencia de IF.	135
Tabla 21. Prevalencia de Prescripciones Potencialmente Inapropiadas (PPI).	136
Tabla 22.Descripción de la variable PPI.....	137
Tabla 23. Descripción de pacientes con criterios STOPP/START.....	138

Tabla 24. Prevalencia de errores de prescripción tipo STOPP.....	139
Tabla 25. Prevalencia de errores de prescripción tipo START.....	140
Tabla 26. Descripción criterios STOPP detectados.	141
Tabla 27. Descripción criterios START detectados.....	145

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Comunicación internacional.	207
Anexo 2. Comunicación nacional.....	208
Anexo 3. Artículo científico	209
Anexo 4. Comunicación internacional.	219
Anexo 5. Test Morisky-Green.....	220
Anexo 6. Encuesta de Satisfacción del Cuidador.....	221
Anexo 7. Criterios STOPP/START versión 2014	222
Anexo 8. Hoja Informativa.....	231
Anexo 9. Consentimiento Informado v.1.....	233
Anexo 10. Consentimiento Informado v.2.....	235
Anexo 11. Dictamen Comité de Ética	237
Anexo 12. Interacciones farmacológicas totales detectadas por la base de datos Lexi-Interact®.	239

I – INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

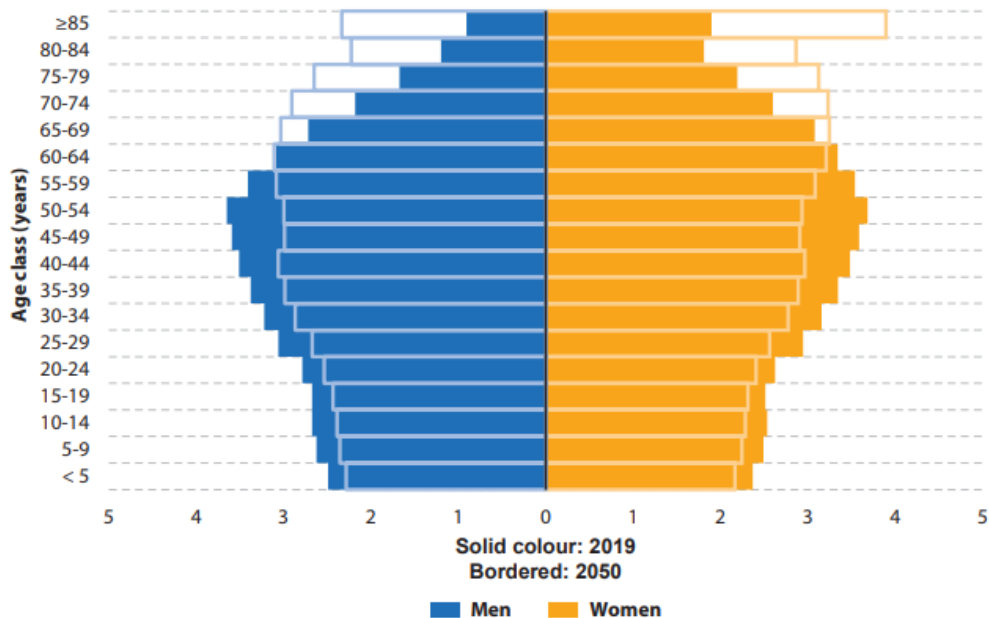
1.1 ASPECTOS GENERALES

El creciente número de personas que envejecen en los países occidentales es uno de los problemas económicos, sociales y médicos más importantes de la actualidad (1). La población europea está envejeciendo con especial rapidez como consecuencia de la prolongación de la esperanza de vida y el descenso de la natalidad (2). El envejecimiento es un factor de riesgo para la gran mayoría de las enfermedades crónicas y el principal factor conocido de la demencia (3).

Entre 2019 y 2050, se prevé que el número de personas de edad muy avanzada en la Unión Europea (UE) se duplique con creces, con un aumento del 113,9 %. Además, se estima que el número de personas de 85 años o más aumente de 12,5 millones en 2019 a 26,8 millones en 2050 (Figura 1) (4).

Figura 1. Pirámide poblacional UE 2019 – 2050. (4)

*Los datos son a 1 de enero de 2019. 2050: población según las proyecciones de 2019 (EUROPOP2019)



Si bien sabemos que con la edad se producen cambios a nivel cognitivo, la demencia no forma parte del “envejecimiento normal”. Según cifras proporcionadas en el último informe de la Alzheimer’s Disease Internacional (ADI) de 2021, más de 55 millones de personas viven con demencia en todo el mundo, una cifra que va en aumento día a día, con previsiones de alcanzar los 78 millones en 2030 (5) y los 152 millones de personas afectadas en 2050 (6), lo que se tradujo en un impacto en el gasto en salud a nivel mundial estimado en 2019 de 1,3 billones de dólares, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7). En España habría unas 800.000 personas que padecen esta enfermedad, según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (8).

1.1.1. Epidemiología de la demencia

Se estima que la prevalencia mundial de la demencia es del 3,9% en personas mayores de 60 años, con una prevalencia en Europa Occidental del 5,4% (9).

La prevalencia de la demencia, según el metaanálisis realizado por Prince et al. (3) que incluye estudios epidemiológicos llevados a cabo entre los años 1980 y 2009 en todo el mundo, se sitúa entre el 5-8%, en función de la zona geográfica estudiada, para personas con una edad superior a 60 años. La revisión mostró un predominio de la enfermedad en pacientes del sexo femenino y un incremento exponencial con la edad, además, se observó como la prevalencia se duplicaba cada cinco años aproximadamente.

De la misma manera, Fiest et al. (10) realizó un metaanálisis en el que muestra resultados muy parecidos a los anteriores, situando la prevalencia entre el 4,8% y el 6,9% en personas mayores de 60 años. Asimismo, evaluó los motivos de heterogeneidad en los resultados de prevalencia de demencia entre los diversos estudios del metaanálisis, observando como la edad, los criterios diagnósticos y el ámbito geográfico se posicionaban como las principales causas de diversidad, mientras que el sexo o la fecha de publicación no fueron variables que afectasen a la estimación de la prevalencia.

En los países desarrollados se estima que aproximadamente 1 de cada 10 personas mayores de 65 años está afectada por algún tipo de demencia. Una

revisión sistemática estimó que la prevalencia global de Enfermedad de Alzheimer (EA) en los países en vías de desarrollo era del 3,4% (IC 95% 1,6%-5%) (11).

La prevalencia de demencia en España varía entre el 9,4% (12) y el 8,5% (13) en personas mayores de 70 años, y entre el 5,5% (14) y el 5,8% (15) en personas mayores de 65 años.

Con motivo de los datos aportados por el proyecto ZARADEMP (ZARAGOZA DEMentia DEPression Project) en España, no se han observado modificaciones estadísticamente significativas en la prevalencia global de la demencia, situada en el 5,2% en el año 1988 y el 3,9% en el año 1994, sin embargo, sí se ha observado una leve reducción de la prevalencia en el sexo masculino pasando de 5,2% a 2,3% (16).

Respecto a los diversos tipos de demencia, y concretamente para la EA, Niu et al. (17) mediante un metaanálisis realizado en 2017 con muestras poblaciones europeas determinó una prevalencia del 5,1% y un incremento exponencial con la edad, del 0,97% para edades comprendidas entre los 65-74 años, del 7,7% para edades entre los 75-84 años y del 22,5% para mayores de 85 años, indicando una mayor frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino (7,1% frente a 3,3%).

La demencia vascular en España puede variar entre el 1,2% y el 5,1% según los estudios de El Prat (12), ZARADEMP (16) y de Girona (10) respectivamente. Los resultados del estudio DEMINVALL (13) realizados en 2009 en una población urbana-rural describen una prevalencia de demencia vascular del 0,4% sin que existan diferencias según el sexo.

La bibliografía disponible sobre la prevalencia de demencia por cuerpos de Lewy o para la demencia frontotemporal son limitados, insuficientes y con una amplia heterogeneidad, debido a que son subtipos de demencia menos frecuentes en la práctica clínica habitual y se hace más compleja su determinación. Se han encontrado datos que indican una prevalencia de demencia por cuerpos de Lewy entre el 0,02‰ y el 33,3‰ (18), así como una prevalencia entre el 0,01‰ y 4,61‰ (19) para la demencia frontotemporal.

La incidencia de demencia y de EA en particular de los estudios disponibles concuerdan en señalar que se trata de una enfermedad que crece exponencialmente con la edad especialmente a partir de los 65 años. De acuerdo

con el metaanálisis realizado por Fiest et al. (10) la incidencia acumulada de demencia estimada para mayores de 60 años es de 52,8 por 1.000, y la tasa de incidencia de 17,1 por 1.000 personas/año.

Una revisión sistemática (20) de estudios poblacionales centrada en EA describió trece estudios que aportaban información sobre la incidencia acumulada y treinta estudios que aportaban información sobre la densidad de incidencia. Según los datos del estudio de Lobo et al. (21) la incidencia de demencia y su subtipo más frecuente, la EA, fue de 8,6 por 1.000 personas/año, y de 5,4 por 1.000 personas/año respectivamente.

Debido a que varios subtipos de demencia, como la demencia vascular y demencia por EP, entre otros, presentan una baja prevalencia en la población, sus tasas de incidencia son muy inferiores comparadas con la de la EA.

La incidencia de demencia vascular oscila entre el 1,4 por 1.000 personas/años (15) y 5,7 por 1.000 personas/año a partir de los 65 años (22).

Según el estudio realizado por el Rochester Epidemiological Project (23), la incidencia de demencia por cuerpos de Lewy y demencia por EP se sitúa entre el 0,6 y el 0,4 por 1.000 persona/año, respectivamente para mayores de 65 años, durante el período comprendido entre los años 1991 y 2005. Por otro lado, según datos del estudio NECIDES (12) realizado en España, la incidencia de demencia por EP asciende a 0,9 por 1.000 personas/año a partir de los 65 años. Además, una reciente revisión sistemática (18) estimó la incidencia de demencia por cuerpos de Lewy en mayores de 65 años entre el 0,5 y el 1,3 por 1.000 personas/año.

Respecto a la demencia frontotemporal (19) varios estudios estiman una incidencia comprendida entre el 0,03 por 1.000 personas/año en Reino Unido (24) y el 0,5 por 1.000 personas/año en Italia (25) para personas con una edad superior a 65 años.

La demencia es considerada uno de los problemas sanitarios más importantes en todo el mundo, definida como un síndrome de déficits adquiridos en la cognición que interfieren en la vida diaria del paciente, no siendo ocasionada por una alteración de la conciencia o por los efectos de una enfermedad sistémica (26).

La progresión de la enfermedad se manifiesta como un deterioro creciente de la memoria, que se convierte gradualmente en un deterioro global de la

cognición, incluyendo la orientación, el lenguaje, el juicio, la capacidad perceptiva y la praxis, definida como la capacidad para la realización de acciones complejas.

Estas deficiencias cognitivas se acompañan de un deterioro progresivo de la capacidad para la realización de las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD), además de la aparición de conductas agresivas y otros rasgos psiquiátricos. En general, el curso clínico de la enfermedad se asocia a una discapacidad creciente, así como de una dependencia de los cuidadores o familiares del paciente (27).

La demencia y el delirio suelen aparecer juntos y no deben confundirse, aunque en ambos existe alteración de la cognición, se puede observar que el delirio a diferencia de la demencia afecta principalmente a la atención y es causado habitualmente por una enfermedad aguda o por toxicidad farmacológica, siendo reversible en la mayoría de las ocasiones.

Algunos de los síntomas psicológicos asociados al deterioro cognitivo son la ansiedad, el retraimiento social, la irritabilidad y los sentimientos depresivos. Éstos pueden atribuirse a los cambios en el cerebro a medida que avanza la demencia, a reacciones emocionales y a la confusión sobre lo que está ocurriendo, o a una combinación de ambos (5).

La demencia de origen neurodegenerativo se caracteriza por la pérdida neuronal y sináptica, además se producen depósitos cerebrales de agregados proteicos insolubles intra y/o extracelulares, dentro de las cuales encontramos, la demencia por Enfermedad de Alzheimer (EA), la Demencia por cuerpos de Lewy (DCL), la Demencia frontotemporal (DFT) y la demencia asociada a Enfermedad de Parkinson (EP). En otras ocasiones el origen es vascular, dando lugar a la Demencia Vascular (DV), así como demencia mixta, un tipo de demencia que se caracteriza por la presencia de síntomas y signos patológicos de más de un tipo de demencia, por lo general, de EA y de demencia vascular.

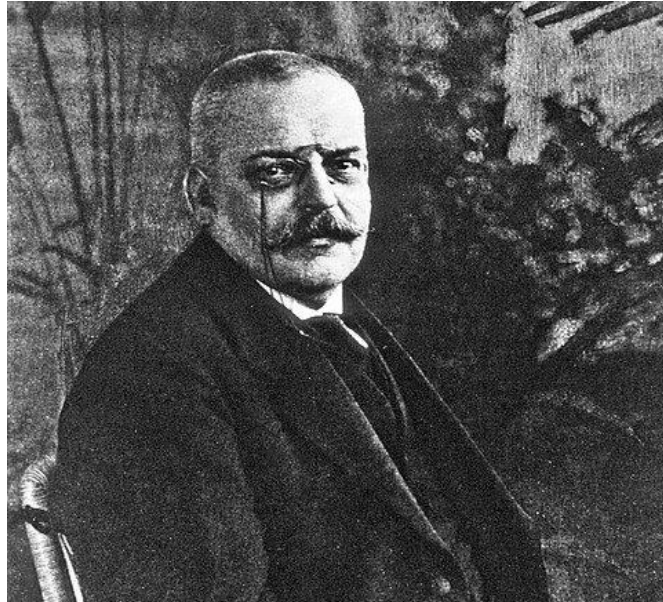
Por otro lado, al mismo tiempo que la cantidad de personas a las que se les diagnostica demencia se incrementa, también aumenta el número de personas que se encuentran en el papel de cuidadores sin los conocimientos ni la formación necesarios para gestionar la enfermedad y atender adecuadamente a la persona que vive con demencia (5).

1.2 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es actualmente la causa más común de demencia, representando entre el 60% y el 70% de los casos (28). Puede definirse como una enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva caracterizada por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares como resultado de la acumulación del péptido β -amiloide ($A\beta$) en la zona más afectada del cerebro, el lóbulo temporal medio y las estructuras neocorticales (29).

Alois Alzheimer (Figura 2) (30) fue el primero que en 1906 describió en el examen anatomoclínico del cerebro de una enferma con demencia la presencia de las placas seniles, así, como, los cambios ateroscleróticos. No fue hasta después de la publicación de su artículo, que Emil Kraepelin, en 1910, denominó a esta patología como Enfermedad de Alzheimer, en la publicación de su "Manual de Psiquiatría"(31).

Figura 2. Alois Alzheimer (30).

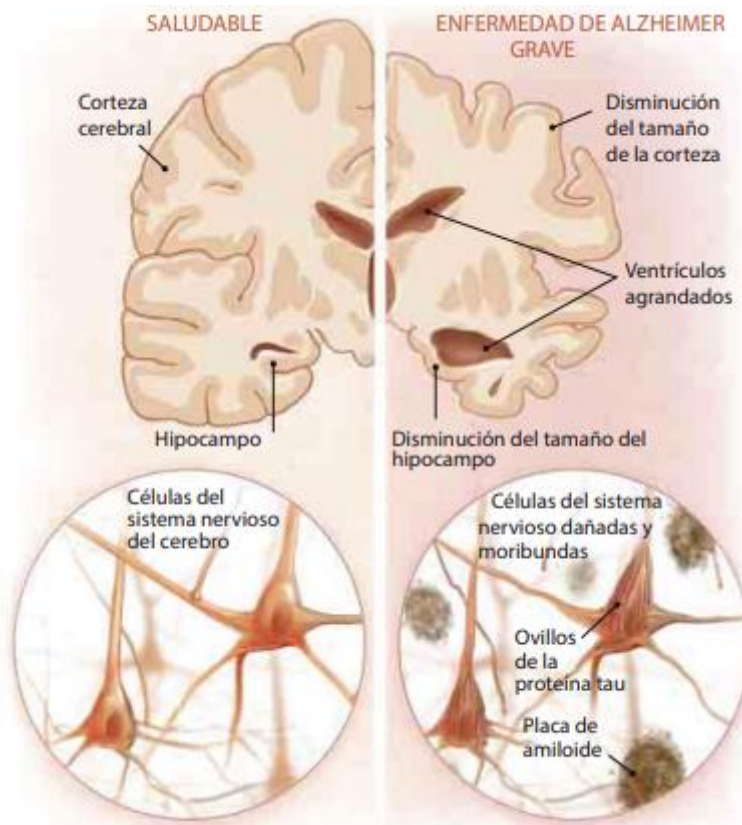


Los ovillos neurofibrilares descritos anteriormente son filamentos anormales de la proteína tau hiperfosforilada que en algunas etapas pueden retorcerse entre sí para formar filamentos helicoidales pareados, los cuales se

acumulan en el citoplasma de las neuronas, los axones y las dendritas, lo que provoca una pérdida de los microtúbulos del citoesqueleto y de las proteínas asociadas a la tubulina.

Las placas seniles, también denominadas neuríticas, son estructuras ovales situadas entre las neuronas, que poseen en su interior neuritas distendidas de forma anómala las cuales rodean un núcleo de proteína β -amiloide ($A\beta$), la cual resulta dañino para las células nerviosas y está involucrada en el deterioro cerebral que se produce en la EA (Figura 3) (32).

Figura 3. Características patológicas de la EA (32).



Igualmente se produce un daño sináptico en el neocórtex y el sistema límbico provocando un deterioro de la memoria, lo cual se observa en las primeras fases de la EA. Los mecanismos involucrados en la pérdida sináptica

implican defectos en el transporte axonal, daño mitocondrial, estrés oxidativo, además de la acumulación del péptido A β y la proteína tau. Todo ello da lugar a una pérdida de dendritas y distrofia axonal (33). Las proteínas sinápticas sirven como biomarcadores para detectar la pérdida de sinapsis y su gravedad, como la neurogranina, una proteína neuronal postsináptica, la proteína similar a la visinina-1 (VILIP-1) y la sinaptotagmina-1 (34,35).

Los cambios que se producen en el cerebro dan lugar a deterioro y destrucción neuronal, en consecuencia, estos cambios repercuten en las funciones que está dirigidas por esas neuronas dando lugar a múltiples síntomas, que caracterizan la enfermedad. Un siglo después de su identificación continúa siendo una enfermedad cuya causa se desconoce. Aún no existe un método terapéutico o preventivo contrastado que evite la enfermedad o retrase su aparición. Solamente se dispone de tratamientos sintomáticos, cuya eficacia hoy es todavía escasa.

Es por ello que la EA se está convirtiendo rápidamente en una de las enfermedades más caras, letales y graves de este siglo (36). Según la OMS (2020), la EA y otras demencias son la séptima causa de muerte (28) y una de las principales causas en personas mayores de 65 años (37).

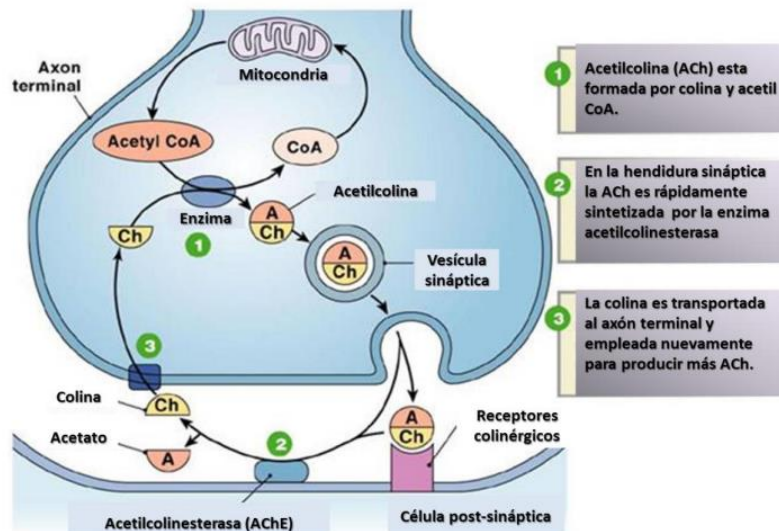
1.2.1. Causas y factores de riesgo de la EA

La causa principal que da lugar a la EA se desconoce, proponiéndose varias hipótesis de esta, entre ellas la alteración de la función colinérgica y la alteración en la producción y procesamiento del péptido A β . Sin embargo, en la actualidad no existe ninguna teoría aceptada para explicar la patogénesis.

Según la hipótesis colinérgica, el deterioro de la función colinérgica es de gran importancia en la EA, especialmente en las áreas cerebrales relacionadas con el aprendizaje, la memoria, el comportamiento y las respuestas emocionales, que incluyen el neocórtex y el hipocampo. La atrofia cerebral es el hallazgo clínico más evidente en la EA, en la que los niveles de acetilcolina (ACh), neurotransmisor responsable de la conducción de los impulsos eléctricos de una célula nerviosa a otra, disminuyen debido a su rápida hidrólisis por la enzima acetilcolinesterasa (AChE).

La ACh se sintetiza en el citoplasma de las neuronas colinérgicas a partir de colina y acetil-coenzima A mediante la enzima acetiltransferasa de colina (AChT) y es transportada a las vesículas sinápticas por el transportador vesicular de acetilcolina (VACHT). En el cerebro, la ACh interviene en varios procesos fisiológicos como la memoria, la atención, la información sensorial, el aprendizaje además de otras funciones (Figura 4) (38). Se cree que el péptido A β afecta a la neurotransmisión colinérgica y provoca una reducción de la captación de colina y una liberación de ACh.

Figura 4. Síntesis de la acetilcolina (38).

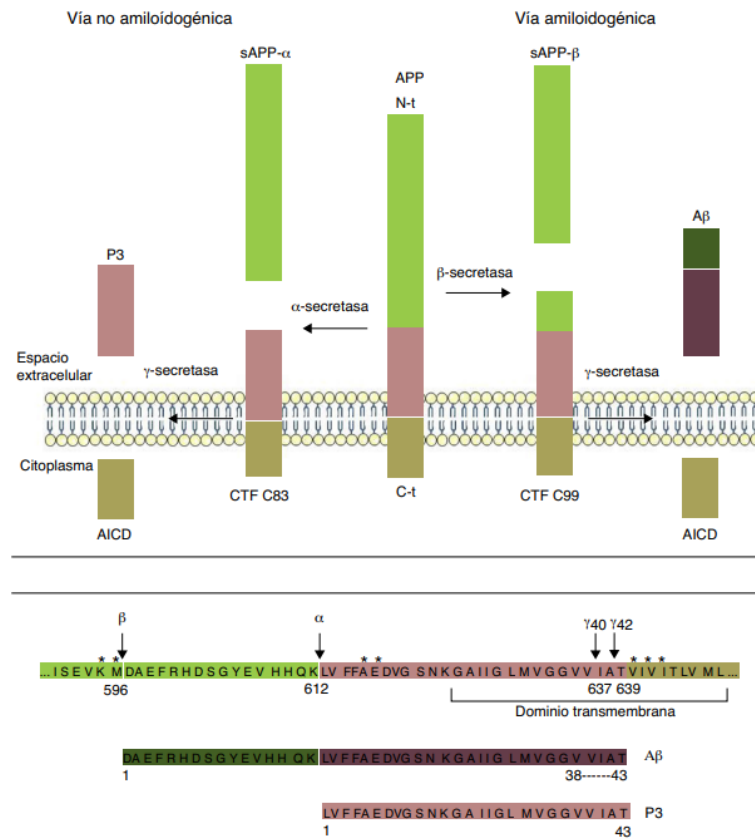


Otros factores también contribuyen a la progresión de la EA, como la reducción de los receptores nicotínicos y muscarínicos (M2), localizados en los terminales colinérgicos presinápticos, y el déficit de neurotransmisión de aminoácidos excitatorios (AAE), donde la concentración de glutamato y la captación de D-aspartato se reducen significativamente en muchas áreas corticales del cerebro de la EA (39–41).

En consecuencia, la hipótesis colinérgica se basa en la reducción de los marcadores colinérgicos presinápticos en la corteza cerebral, la grave neurodegeneración del núcleo basal de Meynert (NBM) en el cerebro anterior basal, que es la fuente de inervación colinérgica cortical, y el papel de los antagonistas colinérgicos (42).

La hipótesis de la cascada amiloide (Figura 5) (43) fue planteada en 1992 por John Hardy y Gerald Higginson (44), quienes propusieron que el depósito y la agregación de $A\beta$ era el causante de la EA. Esta hipótesis sugiere que la degradación del péptido $A\beta$, derivada de apolipoproteína (APP) por β - y γ -secretasa, está disminuida por la edad o por condiciones patológicas, lo que conduce a la acumulación de péptidos $A\beta$ ($A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$). El aumento de la relación $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ induce la formación de fibrillas amiloides lo que da lugar a neurotoxicidad, también se produce un estrés oxidativo y una alteración de la homeostasis del calcio, dando lugar a una activación de las quinasas e inactivación de las fosfatasa produciendo una hiperfosforilación de la proteína tau y la formación de ovillos neurofibrilares. Estos se acumulan en la sinapsis y en los cuerpos neuronales, lo que en consecuencia produce la muerte de las células neuronales y la neurodegeneración (45–47).

Figura 5. Hipótesis de la cascada amiloide (43).



La EA se ha considerado una enfermedad multifactorial asociada a múltiples factores de riesgo (48,49), tales como:

Edad: El factor de riesgo más importante en la EA es el envejecimiento (45). Los individuos más jóvenes rara vez padecen esta enfermedad, la mayoría de los casos de EA tienen un inicio tardío que comienza después de los 65 años (51). Además, el riesgo de padecer la enfermedad se duplica cada 5 años a partir de esta edad. Por lo tanto, la edad se mantiene como el factor de riesgo no genético más fuerte (52). Es importante señalar que la EA no es una parte normal del envejecimiento y que la edad avanzada por sí sola no es suficiente para causar la enfermedad (53).

Factores Genéticos: A lo largo de los años se han descubierto una serie de proteínas y genes directamente implicados en el desarrollo de la EA que han sido valorados como posibles biomarcadores. Dentro del campo de la genética de la EA, se ha usado tradicionalmente la distinción entre EA de inicio precoz (EAIP) y la EA de inicio tardío (EAIT). Se estima que el 70% de los casos de EA se relacionan con factores genéticos: la mayoría de los casos de EAIP se heredan con un patrón autosómico dominante y las mutaciones en los genes dominantes como la proteína precursora del amiloide (APP), la presenilina-1 (PSEN-1), la presenilina-2 (PSEN-2) y la apolipoproteína E (ApoE) están asociados a la EA(54,55). El gen APOE-e4 es el que tiene un mayor impacto en el riesgo de EAIT. Todas las personas heredan una de las tres formas (alelos) del gen APOE - $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ o $\epsilon 4$ - de cada uno de los padres, lo que da lugar a seis posibles pares de APOE: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$. Tener la forma $\epsilon 4$ de APOE aumenta el riesgo de desarrollar EA en comparación con la forma $\epsilon 3$, pero esto no garantiza que la persona desarrolle la enfermedad. Los que heredan una copia de la forma $\epsilon 4$ tienen aproximadamente el triple de riesgo de desarrollar EA, mientras que los que heredan dos copias del alelo $\epsilon 4$ tienen un riesgo de 8 a 12 veces de padecer la enfermedad (56–58).

Sexo: La EA afecta tanto a hombres como a mujeres, pero el sexo femenino es predominante en edades avanzadas lo que aumenta ligeramente la incidencia de EA en las mujeres.

Antecedentes familiares: No es necesario tener antecedentes familiares de EA para desarrollar la enfermedad. Sin embargo, las personas que tienen un familiar de primer grado (padre o hermano/a) con EA tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad que las que no lo tienen (56,59), del mismo modo, aquellas personas que tienen más de un familiar de primer grado con EA corren un riesgo mayor de padecer la enfermedad (60). Un amplio estudio poblacional descubrió que tener un progenitor con demencia aumenta el riesgo independientemente de los factores de riesgo genéticos conocidos, como ApoE-e4 (61).

La edad, los factores genéticos, el sexo y los antecedentes familiares no pueden cambiarse, pero sí pueden cambiarse o modificarse otros factores de

riesgo con el objetivo de reducir el riesgo de deterioro cognitivo y por consiguiente de demencia.

Algunos ejemplos de factores de riesgo modificables son la actividad física, el tabaquismo, la educación, mantenerse social y mentalmente activo, la presión arterial y la dieta. De hecho, las recomendaciones para 2020 de la Comisión The Lancet sobre prevención, intervención y atención de la demencia (62) sugieren que abordar los factores de riesgo modificables podría prevenir o retrasar hasta el 40% de los casos de demencia.

Es importante aclarar que "reducir el riesgo" de deterioro cognitivo y demencia no es sinónimo de prevenir por completo el desarrollo de deterioro cognitivo y/o de demencia. Los individuos que toman medidas para reducir el riesgo pueden seguir desarrollando demencia, pero pueden tener menos probabilidades de desarrollarla o pueden desarrollarla más tarde de lo que lo habrían hecho si no hubieran tomado medidas para reducir su riesgo.

Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, actividad física y dieta: Hay que tener en cuenta que la salud del cerebro depende directamente de la del corazón y de los vasos sanguíneos. El cerebro consume alrededor del 20% de los suministros de oxígeno y energía del cuerpo (63). Un corazón sano garantizará una adecuada perfusión sanguínea lo que conlleva un aporte sanguíneo rico en oxígeno y nutrientes al cerebro.

Existen múltiples factores que además de aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares están asociados a un mayor riesgo de demencia (64), como son, el tabaquismo (65–67) y la diabetes (68,69). Por otro lado, la edad a la que se desarrollan ciertos factores de riesgo parece afectar a la aparición de demencia, por ejemplo, la aparición a edades tempranas de obesidad (70,71), hipertensión (72,73) y colesterol (74).

La actividad física (75–77) por su parte, parece ser un factor de riesgo protector para el desarrollo de la EA. Además de la actividad física, una dieta saludable (78,79) puede estar asociada con la reducción de demencia.

Una revisión sistemática (80) del uso de suplementos, incluidas las vitaminas C, D y E, los ácidos grasos omega-3 y el ginkgo biloba, encontró que existía poco o ningún beneficio en la prevención del deterioro cognitivo o en la demencia tipo EA.

1.2.2. Manifestaciones clínicas de la EA

La EA se trata de una enfermedad de inicio insidioso y progresión lenta. Existen tres fases de la enfermedad: fase preclínica, deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia debida a la EA. La evolución natural de la enfermedad es de 5-10 años desde el inicio hasta la muerte.

La fase de demencia debida a la EA se desglosa a su vez en los estadios leve, moderado y grave, los cuales reflejan el grado en que los síntomas interfieren en la capacidad de la persona para llevar a cabo las actividades cotidianas de la vida.

Fase preclínica: en esta fase el paciente presenta trastornos de la memoria episódicos, en los cuales es incapaz de incorporar nueva información. Se observan cambios a nivel cerebral en los biomarcadores que indican los primeros signos de la EA, pero aún no han desarrollado síntomas como la pérdida de memoria. Se encuentran niveles anormales de A β , los cuales pueden medirse a través de la tomografía por emisión de positrones (PET) y en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (81).

Deterioro cognitivo leve: en esta fase los pacientes presentan problemas sutiles de memoria y pensamiento, los cuales son perceptibles tanto para él como para sus familiares y amigos. Las funciones corticales se van deteriorando presentando: afasia, apraxias, agnosias y falta de iniciativa, entre otros (81).

Demencia debida a EA: se produce empeoramiento de todos los déficits, produciendo síntomas que merman la capacidad de la persona para desenvolverse en las actividades básicas de la vida diaria. A medida que avanza la EA, las personas experimentan múltiples tipos de síntomas que cambian con el tiempo y van reflejando el grado de daño que se produce en el cerebro. Se divide en tres fases:

- Leve: en esta fase la mayoría de las personas pueden funcionar de forma independiente, pero es probable que necesiten ayuda con algunas actividades, empiezan a tener cambios de personalidad y comportamiento.
- Moderada: suele ser la fase más larga, las personas tienen dificultades para comunicarse, realizar tareas rutinarias (comer, vestirse, bañarse).

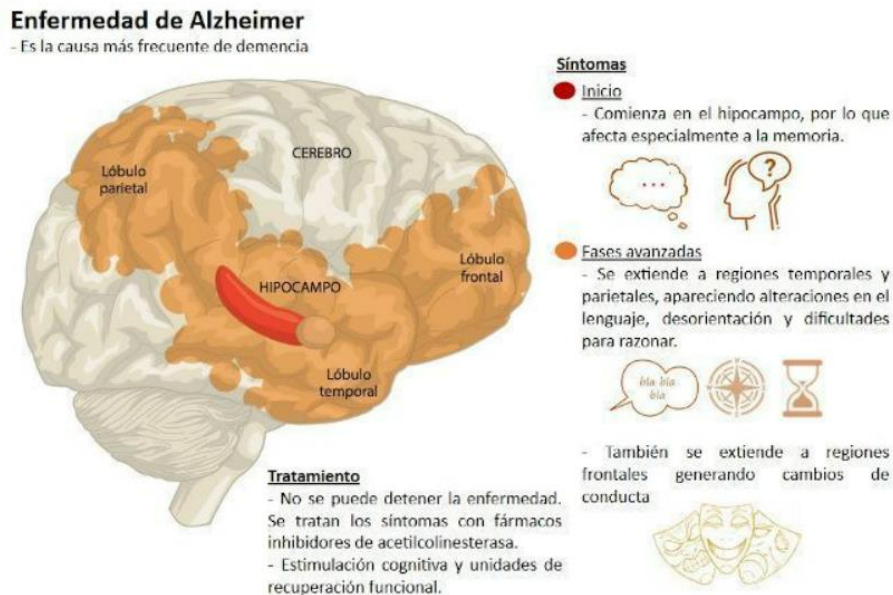
- Severa: las personas requieren cuidados las 24 horas del día. Debido a daños en las áreas del cerebro relacionadas con el movimiento, la mayoría de las personas están encamadas. Además, existen problemas de deglución, lo que dificulta la ingesta de alimentos y bebidas (81).

La EA se caracteriza por presentar síntomas y signos cognitivos, conductuales y funcionales (Figura 6) (82). Entre los principales síntomas cognitivos se encuentran: la alteración de la memoria y el lenguaje (afasia), la pérdida de la capacidad de razonamiento y de procesar nueva información, incapacidad para realizar actividades motoras (apraxia), problemas en la identificación de objetos de la vida cotidiana (agnosia) y desorientación espacial (83).

Estas alteraciones cognitivas se acompañan además de alteraciones de la conducta y/o comportamiento: ideas delirantes, alucinaciones, agitación, agresividad, síntomas depresivos, ansiedad, así como cambios en la personalidad (83).

Entre los síntomas funcionales, destacan, alteraciones del sueño (insomnio, inversiones de los ciclos sueño-vigilia, agitación nocturna, parasomnias), alteraciones de la deglución y del apetito (83). Todas estas alteraciones (cognitivas y conductuales) conforman el perfil típico de la EA, pero estos rasgos no se presentan de forma simultánea, sino que aparecen siguiendo un patrón evolutivo y una secuencia temporal, hecho que permite reconocer distintos momentos evolutivos de la enfermedad. Por tanto, el grado de independencia de estos pacientes va disminuyendo, haciéndose necesaria una mayor supervisión en las actividades cotidianas de la vida diaria.

Figura 6. Demencia por Enfermedad de Alzheimer (82).



1.2.3. Criterios diagnósticos de EA

Hoy en día disponemos de tres criterios de diagnóstico extensamente conocidos, los cuales son: la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (84), el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) (85) y los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke and the Alzheimer's (NIMCDS-ADRDA) (86), éste último utilizado principalmente en investigación.

Tomando en consideración los anteriores criterios se elaboran directrices con las cuales se pretende regular y protocolizar el diagnóstico de la EA. El diagnóstico en un paciente con vida de EA es casi siempre de "probabilidad" y según la Guía Oficial para la Práctica Clínica en Demencias y la Sociedad Española de Neurología (87), se debe realizar por medio de:

- La realización de una adecuada historia clínica del paciente.
- La realización de una exploración neuropsicológica, de alteraciones conductuales, de la capacidad funcional del paciente y la fase de la demencia.

- La realización de estudios complementarios, como pueden ser: análisis de sangre, cuantificación de biomarcadores, estudios de imagen estructural y funcional.

- La realización de pruebas de cribado, que, a pesar de no considerarse como pruebas diagnósticas son de gran importancia y aportan información extra. Entre las pruebas que se utilizan con más frecuencia se encuentran el test Mini-Mental-Status-Examination (MMSE), el test del reloj y la escala Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive (ADAS-cog) (88).

1.2.4. Estrategias terapéuticas actuales

En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico curativo para la EA, no es posible ralentizar o detener el daño y la destrucción de las neuronas que causan la EA y hacen que ésta sea una enfermedad mortal. Por ello, la terapia farmacológica se basa únicamente en paliar los síntomas, reduciéndolos lo máximo posible para intentar mejorar la calidad de vida del paciente.

Para un adecuado abordaje de la EA se requiere tanto de un tratamiento farmacológico como de intervenciones no farmacológicas, todo ello teniendo en cuenta que la EA es una enfermedad progresiva e incapacitante, por lo que será necesario la revisión y modificación terapéutica a lo largo de la enfermedad.

Respecto a las intervenciones no farmacológicas, suelen utilizarse con el objetivo de mantener o mejorar la función cognitiva, la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y reducir síntomas conductuales, como la depresión, la apatía, la agitación y la agresividad (81).

Aunque la EA es un problema de salud pública, por ahora sólo hay dos clases de fármacos aprobados para tratarla: los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y los antagonistas del N-metil d-aspartato (NMDA) (89).

Los AChE, que se clasifican en reversibles, irreversibles y pseudorreversibles, actúan bloqueando las enzimas colinesterasas (AChE y butirilcolinesterasa (BChE)) para que no descompongan la ACh, lo que provoca un aumento de los niveles de ACh en la hendidura sináptica.

Por otro lado, la sobreactivación del NMDAR da lugar a un incremento de las concentraciones de Ca^{2+} , lo cual favorece la muerte celular y la disfunción sináptica. Los antagonistas de NMDAR previenen la sobreactivación del receptor de glutamato NMDAR y, por tanto, la afluencia de Ca^{2+} , restaurando su actividad normal.

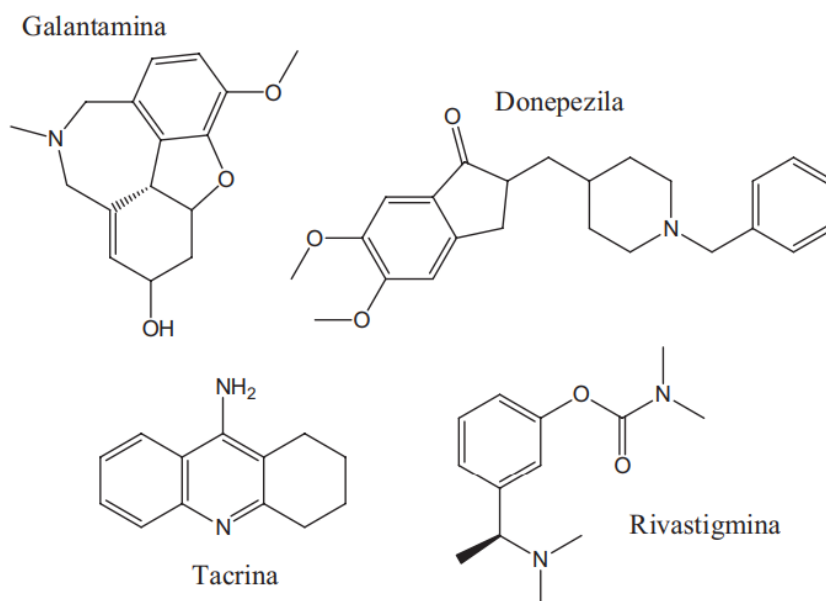
Los IChE (Figura 7) (90) autorizados en España para el tratamiento de la EA son:

- Donepezilo: es un derivado de la indanonebencilpiperidina y un IChE de segunda generación, se considera el fármaco líder para el tratamiento de la EA. El donepezilo se une a la acetilcolinesterasa de forma reversible e inhibe la hidrólisis de la ACh, lo que conduce a una mayor concentración de ACh en las sinapsis (91,92).
- Rivastigmina: es un inhibidor pseudoirreversible de la AChE y la butirilcolinesterasa (BChE) que actúa uniéndose a los dos sitios activos de la AChE (sitios aniónico y estéarico), lo que provoca la prevención del metabolismo de la ACh. Se encuentra formulado tanto para administración vía oral como en parches transdérmicos. La administración oral se asocia a una mayor aparición de efectos adversos, náuseas, vómitos, dispepsia, astenia, anorexia y pérdida de peso. Por ello, en muchas ocasiones se prefiere el uso de los parches transdérmicos, para una administración más controlada y continua del fármaco a través de la piel, con mayor tolerabilidad y satisfacción del cuidador (93–95).
- Galantamina: se considera un fármaco estándar de primera línea para los casos de EA leve a moderada. Es un alcaloide isoquinolínico terciario selectivo con un mecanismo de acción dual en el que actúa como inhibidor competitivo de la AChE además de unirse alostéricamente a la subunidad α de los receptores nicotínicos de acetilcolina y activarlos (96).

La memantina es un antagonista no competitivo de baja afinidad del NMDAR, un subtipo de receptor de glutamato que impide la sobreactivación del sistema glutaminérgico implicado en la neurotoxicidad en los casos de EA. La

memantina se utiliza para el tratamiento de la EA de moderada a grave sola o en combinación con IChE (97,98).

Figura 7. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (90).



La terapia farmacológica va a depender de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente, lo cual determinará los síntomas. En las fases iniciales lo que se pretende es retrasar al máximo la progresión del deterioro cognitivo. En fases intermedias, se pretende preservar las funciones retrasando la institucionalización del paciente lo máximo posible. En fases más avanzadas, se produce un agravamiento de los síntomas conductuales y de las alteraciones neuropsiquiátricas.

Habitualmente se suelen utilizar fármacos antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos para paliar y reducir los síntomas conductuales que sufren estos pacientes.

1.3 OTRAS DEMENCIAS

1.3.1. Demencia por Cuerpos de Lewy

La demencia por cuerpos de Lewy (DCL) (Figura 8) (99) es un trastorno complejo heterogéneo, que incluye además la demencia por Enfermedad de Parkinson (EP) (100). La DCL se considera la segunda causa más común de demencia neurodegenerativa en personas mayores, entre un 8-15% de los pacientes con demencia (100–103). Los cuerpos de Lewy son agregaciones anormales (o aglomeraciones) de la proteína α -sinucleína en las neuronas.

Produce un deterioro cognitivo de naturaleza fluctuante, con alucinaciones visuales y síntomas de parkinsonismo. Las funciones atencionales, ejecutivas y visuoperceptivas se ven afectadas de forma desproporcionada en comparación con las capacidades de denominación y memoria, una característica clave y un síntoma diagnóstico central de DCL (104).

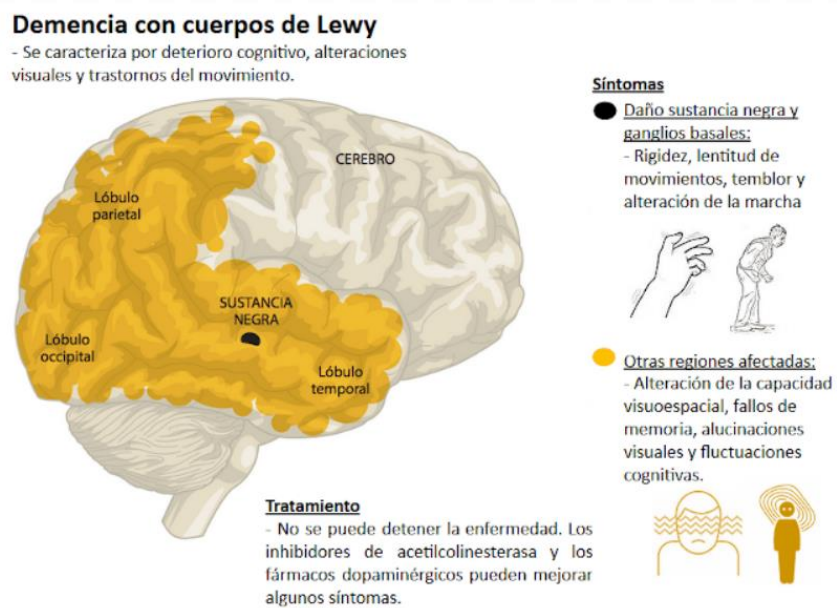
Una forma de DCL es la demencia asociada a la EP, la cual se presenta de manera más tardía, en general un año después de los síntomas motores, afectando varios dominios como la atención, la función ejecutiva y la habilidad viso-espacial (103). La demencia por EP presenta grandes similitudes con la DCL, presentando lesiones anatomopatológicas similares para ambos casos en los estudios de biopsias (105).

Para el diagnóstico de la DCL se cuenta con los criterios del Consorcio (103), y en 2007 se desarrollaron los criterios para la demencia por EP (106).

Revisiones sistemáticas y metaanálisis (107,108) mostraron que los IChE, donepezilo y rivastigmina, tenían una eficacia similar en la mejora de la cognición en pacientes con DCL y en aquellos con demencia de la EP. Además, ambos fármacos tuvieron efectos positivos en la realización de las actividades de la vida diaria y redujeron la carga de los cuidadores. Tanto donepezilo como rivastigmina están recomendados como tratamientos de primera línea para la DCL por el National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido(109); donepezilo además, está autorizado en Japón y la rivastigmina está autorizada para su uso en la demencia de la EP en EE.UU y el Reino Unido. En España, solamente está autorizada rivastigmina para el tratamiento de la

demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (110). Las pruebas de eficacia de galantamina en pacientes con DCL son escasas, ya que sólo está respaldado su uso por ensayos abiertos (107,108).

Figura 8. Demencia por Cuerpos de Lewy (99).



1.3.2. Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) (Figura 9) (111) es un proceso neurodegenerativo que engloba a un conjunto de enfermedades caracterizadas por la aparición de atrofia selectiva de los lóbulos temporales y frontales del cerebro. Estas regiones juegan un papel importante en la modulación de la personalidad y la conducta (112). Además, las capas superiores del córtex suelen volverse blandas y esponjosas y presentan inclusiones proteicas anormales (normalmente de proteína tau o de la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva, TDP-43) (81).

La primera descripción de un paciente con DFT fue realizada por Arnold Pick en 1892, el paciente tenía afasia, atrofia lobar y demencia presenil (113).

Se considera la tercera causa de demencia neurodegenerativa después de la EA y la demencia por cuerpos de Lewy, y la segunda demencia más común en personas menores de 65 años después de la EA (114–116), alrededor del 60% de las personas con DFT tienen entre 45 y 60 años (117). A diferencia de la EA, la memoria suele conservarse en las primeras fases de la enfermedad. En una revisión sistemática, la DFT representaba alrededor del 3% de los casos de demencia en estudios que incluían a personas de 65 años o más y alrededor del 10% de los casos de demencia en estudios restringidos a menores de 65 años (19).

Se han identificado varios tipos de DFT, entre ellos la variante comportamental (DFTvc) y las variantes que comprometen el lenguaje: afasia primaria progresiva (APP) y la demencia semántica (DS). En general, los pacientes presentan cambios conductuales, alteración del pensamiento o deterioro en el lenguaje (112).

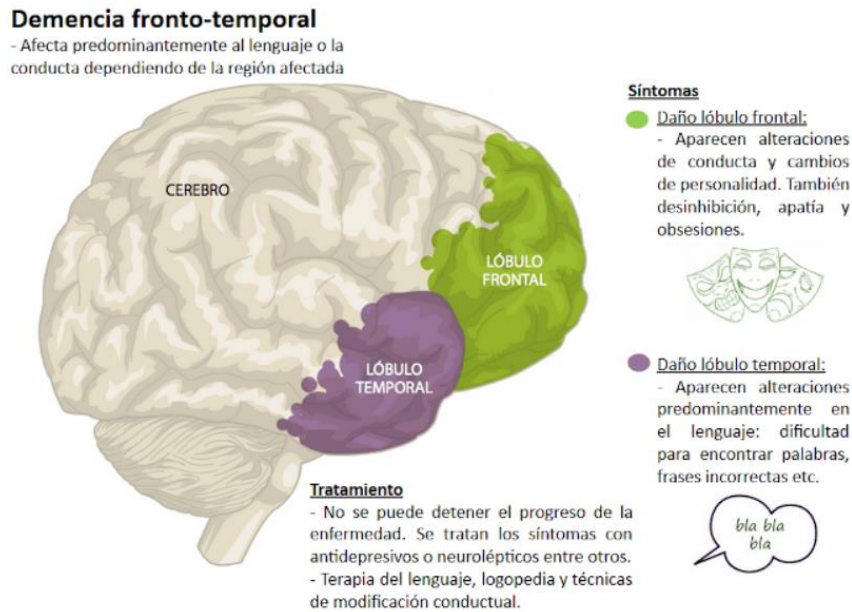
La DFT es la demencia más heterogénea en términos de etiología, genética y fisiopatología. En general, se produce atrofia cortical de los lóbulos frontales y temporales, dilatación ventricular y atrofia del núcleo caudado. En la APP, la atrofia se localiza en la región perisilvana izquierda y la amígdala, en la corteza orbitofrontal, temporal anterior e insular anterior. En la DFTvc la atrofia se localiza en la región dorsolateral-frontal derecha (118).

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de la DFT en los últimos 20 años han sido los desarrollados por los Grupos de Lund y Manchester (119), Gregory y Hodges (120), Neary et al (121). Y el Grupo de Trabajo de Demencia Frontotemporal y Enfermedad de Pick (también denominados criterios de McKhann) (122).

No existen fármacos aprobados para el tratamiento de la demencia frontotemporal. La terapia farmacológica se fundamenta en el control de síntomas conductuales. La agitación, la agresividad, la impulsividad y la conducta alimentaria aberrante pueden mejorar con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (123), y las anomalías conductuales pueden tratarse con dosis bajas de antipsicóticos atípicos (124).

Los IACHÉ no son beneficiosos y pueden empeorar la conducta de los pacientes (125). La memantina por su parte, no mejora ni retrasa la progresión de los síntomas de la DFT (126).

Figura 9. Demencia Frontotemporal (111).



1.3.3. Demencia vascular

La enfermedad cerebrovascular se refiere al proceso por el cual los vasos sanguíneos del cerebro se ven afectados y el tejido cerebral se lesiona, impidiendo recibir suficiente sangre, oxígeno o nutrientes, como consecuencia de ello las personas con evidencia de enfermedad cerebrovascular se dice que tienen demencia vascular (DV) (81).

En general, se considera que la DV (Figura 10) (127) es la segunda causa más común de demencia relacionada con la edad (128). Sin embargo, es más común que se presente como una patología mixta, la mayoría de las personas que presentan DV muestran también síntomas de demencia por EA (129,130).

La DV representa aproximadamente el 20% de todas las demencias y su prevalencia tiende a ser paralela al riesgo de ictus (131,132). Según un estudio canadiense sobre salud (133), se determinó que la prevalencia de la DV era del 1,5% en general, con un rango que iba desde el 0,6% en personas de 65-74 años hasta el 4,8% en mayores de 85 años. Los hombres tienden a verse afectados con

más frecuencia que las mujeres, lo que presumiblemente está directamente relacionado con su mayor riesgo de ictus (134). El descenso generalizado del consumo de tabaco y la mejora del cumplimiento de medidas bien establecidas para la prevención del ictus en relación con la hipertensión, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia y los factores relacionados con el corazón, como la fibrilación auricular (FA), han contribuido presumiblemente a reducir la prevalencia de la DV (135).

Como reflejo de la evolución de los conceptos en el ámbito de la demencia, la Quinta Edición de los Criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-V) ha sustituido el término "demencia vascular" por "trastorno neurocognitivo vascular" (136).

Se produce un deterioro cognitivo relacionado con la lesión vascular del cerebro. Además de los cambios en la función cognitiva, las personas con demencia vascular suelen tener dificultades en la función motora, especialmente lentitud al andar y falta de equilibrio (81).

Un déficit neurológico significativo derivado de un infarto macrovascular agudo o de una hemorragia intracerebral afectará a la viabilidad de la evaluación cognitiva, especialmente en el contexto agudo. Además, a diferencia de la EA, en la que se espera un declive de la función cognitiva con el tiempo, a menudo se espera que la dificultad cognitiva inicial tras el ictus mejore y luego se estabilice. La depresión y la apatía no son infrecuentes en la DV, mientras que las alucinaciones y los delirios son menos prominentes (137).

En general, se observa que la patología y las características clínicas de la DV dependen del mecanismo del ictus, el grado de pérdida de tejido, el impacto en la conectividad de las vías neuronales.

Como medidas de prevención y tratamiento, la realización de un programa activo de ejercicio físico y mental se considera adecuado para retrasar la progresión del deterioro cognitivo (62). Llevar un estilo de vida saludable, promocionando un control óptimo de la tensión arterial, diseñando una dieta que ayude a reducir el estrés oxidativo, como la dieta mediterránea, también puede ayudar a proteger la capacidad cognitiva (138).

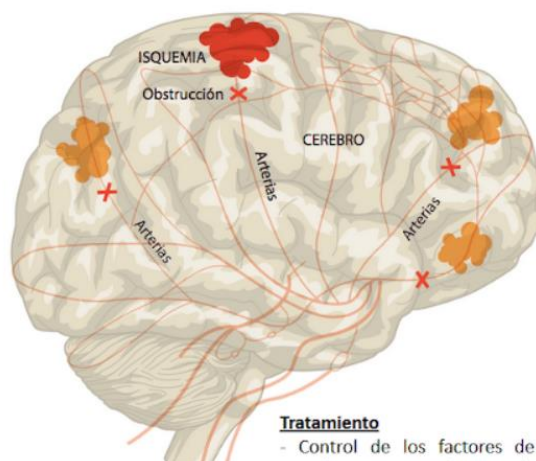
Respecto al tratamiento farmacológico, los IACHE se utilizan con bastante frecuencia en la DV, aunque no se dispone de suficiente evidencia para su uso ni

disponen de indicación en ficha técnica. Podrían ser especialmente útiles cuando se sospecha que la demencia es de tipo mixto EA/DV. Un metaanálisis (139) sugirió que los IChE proporcionan protección contra un mayor deterioro cognitivo, así como varios estudios (140–142) informaron de beneficios tanto para donepezilo como galantamina en la DV y demencia mixta y de rivastigmina en la DV. La memantina, antagonista del receptor NMDA también se utiliza, aunque existe escasa evidencia de su eficacia (143).

Figura 10. Demencia vascular (127).

Demencia vascular

- La acumulación de lesiones vasculares por obstrucción de arterias y/o sangrados, produce un deterioro cognitivo progresivo.



Tratamiento

- Control de los factores de riesgo vascular para prevenir nuevas lesiones.
- Anticoagulantes y/o antiagregantes.
- Estimulación cognitiva y física.

Síntomas

- Las primeras lesiones pueden pasar desapercibidas dependiendo de su tamaño y localización.
- Los síntomas dependerán de la región afectada: disminución de velocidad de procesamiento mental, dificultad para tomar decisiones, falta de atención, alteración de la marcha etc.



1.4 ADHERENCIA TERAPÉUTICA

En la bibliografía encontramos diferentes conceptos que hacen mención a una adecuada administración de los medicamentos por parte del paciente, entre ellos, hallamos: “adherencia”, “cumplimiento” y “persistencia”.

La adherencia a la medicación, tal y como la define la OMS es el grado en que el comportamiento de una persona a la hora de tomar la medicación, seguir una dieta y/o realizar cambios en su estilo de vida se corresponde con las recomendaciones de un profesional sanitario (144). Es decir, el concepto adherencia lleva inherente la aceptación, ya sea por parte del paciente o de la persona responsable de administrar la medicación, de seguir las indicaciones marcadas por el facultativo especialista, así como, la corresponsabilidad entre ambos acerca de las decisiones necesarias sobre su salud. La definición de la OMS implica, por tanto, una participación, voluntaria y colaboradora por parte del paciente.

El cumplimiento, por el contrario, presenta un tono de sumisión en el que simplemente se manifiesta el nivel en el cual el paciente se adecúa a las indicaciones marcadas por el médico para la toma de la medicación, sin involucrarse ni participar por su parte.

Por otro lado, la persistencia se refiere a la capacidad de una persona para seguir tomando la medicación durante el tratamiento previsto, es decir, menciona la duración del tratamiento. Ello expone la importancia en la práctica clínica de que gran parte del éxito de la terapia está condicionado no solamente por la ingesta de la medicación sino también por el tiempo durante el cual el paciente lo toma (145).

La falta de adherencia a la medicación puede tener consecuencias negativas para los pacientes y los sistemas sanitarios, ya que compromete la eficacia del tratamiento y aumenta significativamente el coste y la carga de la enfermedad, dando lugar a un desarrollo negativo de la patología, incrementando la asistencia a los servicios de urgencias y en consecuencia también, produciendo más ingresos hospitalarios.

En aquellos pacientes polimedicados con multitud de comorbilidades, el tratamiento farmacológico requiere una adecuada adherencia, que suele

complicarse por las múltiples dosis diarias y combinaciones de fármacos. Según la OMS, en los países desarrollados, se estima que el 50% de personas con enfermedades crónicas que manejan regímenes de medicación a largo plazo tienen dificultades para cumplirlos satisfactoriamente.

Según el método y la duración de la medición entre los estudios observacionales, la adherencia en los adultos mayores sin deterioro cognitivo ha oscilado entre el 26% y el 84% (146), mientras que en aquellos con deterioro cognitivo han oscilado entre el 42% y el 97%, lo que probablemente refleje la ayuda de la familia y/o los cuidadores (147). Las diferencias en estos rangos pueden explicarse por el apoyo que reciben las personas con deterioro cognitivo reconocido en diversos entornos de atención.

En general, la adherencia al tratamiento en el adulto mayor parece estar más influido por la cantidad de medicamentos que toma a largo plazo, el coste, la satisfacción con el tratamiento y la atención, que por la edad en sí (148).

Existe escasez en la literatura sobre la adherencia a la medicación en pacientes mayores con demencia, ya que la mayoría de los estudios se centran solamente en la adherencia al tratamiento específico para la enfermedad (93,149,150). Existen dos revisiones, una de ellas realizada por Maxwell et al. (151) la cual se centró en la adherencia a la medicación para la demencia, en la que indicó que la adherencia y la persistencia a 1 año oscilaban entre el 34% y el 94% y entre el 35% y el 60%, respectivamente, pero no informó sobre la adherencia al tratamiento farmacológico del resto de patologías que presentaban los pacientes, ni sobre las intervenciones disponibles para mejorar la adherencia.

Otra revisión, realizada por Campbell et al. (152), informó solamente sobre las barreras para la adherencia a la medicación y las intervenciones para mejorar la adherencia en la población con deterioro cognitivo y no específicamente con demencia.

1.4.1. Factores relacionados con la adherencia

Los factores condicionantes de la adherencia pueden agruparse en tres categorías (153):

- Factores relacionados con el paciente:

- Nivel de estudios
- Situación económica
- Educación sanitaria
- Creencias relativas a la enfermedad o el tratamiento
- Factores relacionados con el comportamiento
- Estado mental
- Capacidad funcional
- Comorbilidades
- Factores relacionados con el tratamiento.
 - Coste del tratamiento
 - Complejidad del régimen terapéutico
 - Número de medicamentos
 - Efectos adversos
 - Factores relacionados con la forma farmacéutica o la presentación
- Factores relacionados con el sistema sanitario.
 - Relación con el prescriptor
 - Número de prescriptores
 - Accesibilidad a los servicios médicos

1.4.2. Evaluación de la adherencia

Evaluar la adherencia terapéutica en el día a día no es una labor fácil, aunque sí se hace necesaria para poder hallar la ausencia de esta o cualquier problema relacionado con la medicación, como la toma incorrecta de la misma; esto permitirá poner en marcha medidas que puedan corregir esta situación.

En la actualidad no disponemos de un método óptimo para medir la adherencia, la mayoría de los métodos disponibles muestran ventajas e inconvenientes, por lo que ha sido imposible establecer un “gold standard” al respecto.

Habitualmente los métodos que existen para medir la adherencia se clasifican en dos grupos, en función de si es posible o no medir el fármaco administrado, por consiguiente se distinguen, métodos directos e indirectos (154).

- Métodos directos: se fundamentan en medir directamente los niveles de fármaco, sus metabolitos o algún marcador en una muestra sanguínea y/o biológica. Son más objetivos que los indirectos, sin embargo, no siempre es posible llevarlos a cabo y son más costosos. Presentan como desventaja que solo aportan información sobre la presencia o ausencia del fármaco, sin evaluar las causas. Entre ellos se encuentran:
 - o Monitorización de las concentraciones sanguíneas de fármaco.
 - o Cuantificación del fármaco o sus metabolitos en orina, saliva u otros fluidos biológicos.
 - o Aquellos que están basados en la cuantificación de los resultados clínicos directos del tratamiento (variación INR, niveles de colesterol, etc.).
 - o Ingesta de los medicamentos por parte del paciente delante de un evaluador (terapia directamente observada).
- Métodos indirectos: son más económicos, sencillos y fáciles de llevar a cabo en el día a día, aunque ofrecen un grado de precisión más bajo, a excepción de cuando el paciente garantiza no cumplir con el régimen terapéutico, situación en la cual se considera mucho más fiable. Sirven para investigar y valorar la adherencia en condiciones reales de práctica clínica, por lo que contribuyen al conocimiento de la efectividad terapéutica. Proven más datos sobre el origen de la falta de cumplimiento, es decir, sobre sus motivos. Entre ellos se encuentran:
 - o Métodos fundamentados en la entrevista clínica: se basan en que el profesional sanitario, es capaz de preguntar, de manera directa al paciente y/o cuidador acerca de su adherencia, así como, de otros asuntos relevantes sobre su tratamiento. Este método acostumbra a sobreestimar el

cumplimiento del paciente, no obstante, es el más fácil, sencillo y el más utilizado en la práctica.

- Recuento de medicación sobrante: sencillo de realizar, pero es muy accesible para que el paciente modifique la información.
- Dispositivos electrónicos: como el Medication Event Monitoring System (MEMS), se trata de sistemas de seguimiento y verificación, que usan un registro informatizado, de modo que se controla el momento en el que se abre el envase, registrando la fecha y la hora. Son métodos más precisos, pero tienen como principal inconveniente su precio, ya que son muy costosos y no posibilitan observar de forma directa al paciente ni calcular el número de medicamentos que al final ingiere (155).
- Proporción de posesión del medicamento (MPR): estos métodos expresan la relación de la medicación que se administra al paciente en el transcurso de un periodo de tiempo establecido (155).
- Análisis de registros de dispensación de farmacia: son métodos objetivos, baratos, no invasivos que permiten analizar la información sobre los medicamentos que se han dispensado a los pacientes, pero como desventaja presentan que no son capaces de analizar si el paciente se administra su medicación de manera adecuada (156).
- Test de evaluación de la adherencia: son los más utilizados por ser económicos y fáciles de realizar, sin embargo, es posible encontrar muchos por lo que es preciso que estén validados frente a otros métodos de medida. Algunos, a pesar de ser de aplicación general, pueden utilizarse para validar determinadas enfermedades. Pueden utilizarse durante la entrevista clínica o realizarse de forma individual por el paciente y/o cuidador. Presentan una adecuada

asociación con los resultados y posibilitan obtener información acerca de la falta de adherencia (144,154).

Entre los cuestionarios más habituales destaca el Test de Morisky-Green (157) (Anexo 5). Inicialmente fue diseñado para evaluar la adherencia al tratamiento en pacientes con hipertensión arterial aunque se ha convertido en uno de los test más utilizados; en consecuencia, a día de hoy se utiliza tanto en investigación como en la práctica clínica diaria, además se ha usado para evaluar la adherencia en diversas enfermedades mentales, como depresión (158), trastorno bipolar (159), esquizofrenia (160), además de en pacientes con demencia (161).

Se compone de cuatro preguntas con respuesta dicotómica si/no, que proporcionan información acerca de cómo actúa el paciente y/o cuidador sobre la adherencia al tratamiento, de manera que en función de sus respuestas se considerará o no cumplidor/adherente. De tal forma, que si el paciente responde de forma adecuada las cuatro preguntas será considerado cumplidor, es decir adherente al tratamiento, de no ser así, si el paciente responde de manera inadecuada una pregunta será considerado no cumplidor. Presenta como ventaja que permite identificar los motivos relacionados con la falta de adherencia, proporcionando información sobre las causas de ésta. Muestra una fiabilidad (Cronbach's) de 0,61, una sensibilidad del 81% y una especificidad del 44% (153).

1.5 LA FIGURA DEL CUIDADOR

1.5.1. Definición de cuidador

Aquella persona que asiste o cuida a otra afectada de cualquier tipo de discapacidad, minusvalía o incapacidad que le dificulta o impide el desarrollo normal de sus actividades vitales o de sus relaciones sociales.

Dependiendo de la relación entre el cuidador y la persona cuidada, se pueden distinguir dos tipos de cuidadores formales (profesional) e informales (no profesional).

El cuidador formal es aquella persona que se dedica profesionalmente a cuidar de forma especializada de otra persona. En general el cuidador formal

recibe una formación previa sobre los cuidados que necesita una persona con dependencia. Se caracteriza principalmente por estar capacitado profesionalmente para el desempeño de las tareas requeridas, realizar el cuidado dentro de un horario y recibir honorarios por el trabajo realizado. Entre los cuidadores formales se encuentran profesionales sanitarios (enfermeras, auxiliares de enfermería, trabajadores sociales etc.)

El cuidador informal se puede definir como la atención prestada por familiares, como cónyuges/parejas, hijo/as, otros miembros de la familia, amigos, vecinos etc. los cuales se caracterizan por no estar capacitados específicamente para el cuidado de personas con discapacidad, además no reciben ningún tipo de remuneración económica por la labor realizada, presentan un elevado grado de compromiso con la persona cuidada por el afecto que sienten hacia ella y no tienen un horario limitado para ejercer sus labores (162).

1.5.2. Relación del cuidador con el paciente

Los pacientes con demencia son enfermos crónicos que reciben la mayor parte de los cuidados que necesitan de su entorno familiar. Dentro de la familia suele haber un miembro que asume la responsabilidad, la organización y que dedica más tiempo a proporcionar los cuidados. Estos familiares, considerados cuidadores informales (familiares), son especialmente importantes para las personas con demencia, ya que proporcionan asistencia directa y apoyo emocional.

Tradicionalmente una de las funciones esenciales de las mujeres ha sido la de cuidadores, tanto de sus propios hijos como de los familiares de edad avanzada, adquiriendo el rol de cuidador principal, pero hoy en día, aunque siguen siendo la mayoría, los hombres están asumiendo funciones de cuidado cada vez mayor, representando casi el 40% de los cuidadores en Canadá y Estados Unidos (163). La mayoría de los cuidadores en muchos países siguen siendo mujeres, con una media europea del 59% de mujeres cuidadoras (164). En un estudio español, el 77% de los cuidadores eran mujeres, el 61% cuidaba a uno de los progenitores y los hombres se convertían en cuidadores sólo de su cónyuge, en la vejez (165).

Los cuidadores informales juegan un papel esencial en el mantenimiento de los cuidados en casa del paciente con demencia, retrasando la transición a instituciones y contribuyen a mantener su calidad de vida. Debido a los cambios demográficos y socioculturales, los hijos adultos no suelen vivir con los padres, por lo que muchos cónyuges, en su mayoría mujeres, asumen las responsabilidades del cuidado del paciente. Estos pacientes presentan síntomas neuropsiquiátricos y conductuales, cuyo cuidado se hace particularmente estresante para el cuidador. Los ámbitos de la función del cuidador incluyen la ayuda con las tareas domésticas, con la movilidad, el autocuidado, la provisión de apoyo emocional y social, la atención sanitaria y médica (166).

Referente a los grados de parentesco de los cuidadores, las relaciones más frecuentes entre paciente y cuidador son las de cónyuge o hijo/a. Se aprecian diferencias fundamentales entre el cuidador cónyuge y el cuidador hijo/a. Por definición, pertenecen a generaciones diferentes con una distribución bimodal en edad: los cuidadores cónyuges tienden a ser mayores, de edad media similar a la del paciente, mientras que los cuidadores hijos suelen ser de mediana edad (167).

En España se ha definido un perfil característico del cuidador informal como una mujer, de un nivel cultural bajo, que dedica una media de cuatro horas al día al cuidado del enfermo, sin periodos de descanso ni percibir ayuda por parte de las instituciones.

Las características más frecuentemente observadas en el cuidador informal en la sociedad española son (168):

- El 83% de los cuidadores son mujeres.
- Entre las mujeres cuidadoras, la relación de parentesco con la persona cuidada es de hija en el 43%, esposa en el 22% y nuera en el 7,5%.
- El 77% de los cuidadores está casado y el 70% convive con la persona cuidada.

1.5.3. Papel del cuidador en la gestión de la medicación

Debido a la disminución de la función cognitiva de los pacientes y a su fragilidad, la colaboración entre pacientes y profesionales sanitarios se puede

interrumpir y hacerse complicada, por ese motivo se hace necesario el apoyo de un cuidador, que puede tener que asumir la responsabilidad de la gestión de la medicación, desempeñando un papel importante en el tratamiento de la demencia y demás comorbilidades, especialmente a medida que la enfermedad progresa (169).

En los pacientes ancianos con EA el deterioro cognitivo se convierte en el mayor predictor de la adherencia a la medicación estando también asociado a bajos niveles de educación, creencias negativas respecto al consumo de medicación y una mala relación paciente/médico (170).

Según los datos de un proyecto de investigación estadounidense "Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health" (REACH), aproximadamente el 54% de los cuidadores informales tenían responsabilidades diarias de gestión de la medicación de las personas con demencia, que aumentaban a más del 90% en las últimas fases de la demencia (171).

En un estudio que exploraba los factores que influyen en la adherencia a la medicación en personas mayores con demencia desde la perspectiva de los cuidadores, estos informaron que el deterioro cognitivo y de la memoria afectaban a la forma en que las personas con demencia tomaban sus medicamentos, ya que dejaban de ser capaces de reconocer los comprimidos y tomarlos de forma segura. También informaron de otras barreras para la administración eficaz de la medicación, como el ajetreo diario, el cual daba lugar a olvidos en la administración de la medicación, así como las dificultades para tragar en pacientes con enfermedad avanzada y efectos secundarios de la medicación (172).

Una revisión de estudios mixtos (173) incluyó las experiencias personales tanto de cuidadores informales, profesionales sanitarios como de otras personas relacionadas con la gestión de la medicación en pacientes con demencia en el ámbito comunitario. Se incluyeron nueve estudios realizados en diferentes países, Reino Unido, Australia, Estados Unidos, Canadá y Alemania, con muestras poblacionales muy dispares entre ellos. Tres artículos se centraron en la gestión de los medicamentos y sus cuidadores informales, dos artículos se centraron exclusivamente en los cuidadores informales, uno solamente en el manejo de la medicación por personas con demencia, dos artículos combinaron personas con

demencia, cuidadores informales y profesionales sanitarios para el control de la medicación y un artículo se centró en la atención de los farmacéuticos comunitarios hacia las personas con demencia. Esta revisión destacó la escasez de investigaciones realizadas en esta área y la necesidad de más estudios para comprender el papel de los cuidadores en la adherencia a la medicación junto con el nivel de apoyo que requieren prestar una atención individualizada.

La no adherencia a la medicación tiene un impacto sanitario y económico negativo en la EA, lo que enfatiza la importancia de los factores relacionados con el paciente, el cuidador y los profesionales sanitarios(174), existiendo pocos estudios que aborden el papel del cuidador en la adherencia a la medicación en pacientes con EA.

Por lo tanto, la adherencia al tratamiento depende de las habilidades de gestión del cuidador, de un buen conocimiento de la enfermedad y de la comprensión de la medicación (175).

1.6 SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO

Se puede definir como la evaluación por parte del paciente y/o cuidador sobre las características más relevantes y los resultados obtenidos de su experiencia con el tratamiento (176). Hace referencia a una conclusión que transmite el paciente y/o cuidador acerca de su propia perspectiva, lo cual no es sencillo de exponer, ya que involucra diversos elementos, por un lado la efectividad del tratamiento, por otro las expectativas que tiene la persona, la idoneidad del tratamiento (es decir, comprendería diferentes factores como la vía de administración, frecuencia de las dosis etc.), los posibles eventos adversos, así como, los resultados favorables que se pueden apreciar (177).

La satisfacción con el tratamiento se considera clave en la adherencia e influye en las elecciones sobre la salud e incluso en los resultados que se obtienen con la terapia (178,179).

Los pacientes con demencia son enfermos polimedicados que presentan multitud de tratamientos farmacológicos que incluyen vías de administración y pautas posológicas diversas lo que puede derivar en inconveniente para los

pacientes y cuidadores a la hora de su administración, considerando además que suelen ser tratamientos de por vida.

En la bibliografía se ha descrito que un elevado nivel de satisfacción con el tratamiento hace posible mejorar, incluso aumentar la adherencia, puesto que, si la satisfacción con el tratamiento recibido por parte del paciente y/o cuidador es nula o baja, bien sea porque no se obtienen los resultados esperados, aparecen efectos secundarios o la forma de administración no es la adecuada, va a condicionar el cumplimiento con el tratamiento, haciendo que éste sea mucho más difícil (180).

La carga del cuidador asociada al tratamiento no sólo tiene un impacto importante en su satisfacción personal, sino también en la adherencia al tratamiento en aproximadamente el 25% de los pacientes con EA (181).

1.6.1. Evaluación de la satisfacción con la medicación

Con el fin de medir la satisfacción al tratamiento, se han desarrollado diversas escalas, que asiduamente se han utilizado sin que previamente hayan sido evaluadas para una enfermedad en concreto.

La mayoría de estudios (95,150,181) evalúan la satisfacción del cuidador con respecto a la vía de administración oral versus transdérmica de los IChE, pero no valoran la satisfacción global del cuidador con respecto al tratamiento farmacológico del paciente.

En el estudio ENTERPRISE (93) se utilizó un cuestionario tipo ad hoc, similar al usado en el estudio KAPPA (182) con el objetivo de medir la satisfacción del cuidador habitual con el uso de parches de rivastigmina frente a la vía oral.

El cuestionario (Anexo 6) consta de cuatro preguntas que abordan la facilidad de uso del tratamiento, la facilidad para seguir el régimen de administración, la frecuencia con la que el tratamiento interfiere en la vida diaria del cuidador y la satisfacción general con el tratamiento. Las preguntas 1, 2 y 4 tenían 4 categorías de respuesta: 2 favorables como «muy fácil/muy satisfecho» y «fácil/satisfecho» y 2 desfavorables como «difícil/insatisfecho» y «muy difícil/muy insatisfecho». La pregunta 3 tenía 5 categorías de respuestas: «siempre», «la

mayoría de las veces», «algunas veces», «raras veces» y «nunca», siendo consideradas como desfavorables las 3 primeras categorías. Para la evaluación de la satisfacción del cuidador se agruparon las respuestas en favorables versus desfavorables.

1.7 POLIMEDIACIÓN EN EL PACIENTE CON DEMENCIA

El envejecimiento progresivo de la población junto con una mayor presencia de patologías crónicas entre las personas mayores se ha relacionado directamente con un aumento muy importante en el consumo de recursos sanitarios, entre ellos el de medicamentos (183).

Se ha observado que el uso de medicamentos aumenta con la edad, y las personas con demencia están expuestas con mayor frecuencia a la polimedicación en comparación con las personas que no padecen esta enfermedad (184). Un estudio transversal (185) donde utilizaron la encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria (NAMCS, por sus siglas en inglés) mostró que el número de medicamentos era significativamente mayor en los ancianos con demencia que en los que no la padecían.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con EA y otro tipo de demencias, en su mayoría son ancianos y suelen presentar múltiples comorbilidades, dos o más enfermedades crónicas (186–188), por lo que son particularmente vulnerables a la aparición y a los riesgos que presenta la polimedicación.

La polimedicación no tiene una definición generalmente aceptada, aunque en la literatura se han sugerido diversos criterios para ello, utilizando diferentes enfoques, incluidos métodos numéricos y descriptivos. En la mayoría de los casos, la polimedicación se define, literalmente, como la toma simultánea de muchos medicamentos. Algunos estudios han utilizado un método numérico, ya sea utilizando un punto de corte o un enfoque numérico continuo para definirla, por ejemplo, tomar más de cuatro, cinco o seis medicamentos al mismo tiempo (189). Sin embargo, la definición más frecuentemente utilizada, también por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de 2009 es “la toma de cinco o más medicamentos al mismo tiempo durante al menos 6 meses” (189–192).

Desde otra perspectiva, Rollason et al. (193), realizaron una revisión sistemática donde definieron tres posibles escenarios:

- Polimedicación adecuada: aquel donde el paciente ingiere muchos medicamentos, aunque todos ellos con indicación clínica. En este caso, la finalidad es mejorar la adecuación terapéutica.
- Polimedicación inadecuada: aquel donde el paciente ingiere más medicamentos de los que necesita. En este sentido, la finalidad sería suprimir la mayor cantidad de prescripciones inapropiadas.
- Pseudopolimedicación: aquel donde el historial farmacoterapéutico del paciente tiene registrado más medicación de la que realmente ingiere. En este escenario la finalidad consistiría en organizar entre los distintos profesionales sanitarios de los niveles asistenciales, primaria y hospitalización, la atención clínica y actualizar el tratamiento farmacológico del paciente.

La prevalencia de la polimedicación en mayores de 65 años descrita en la literatura varía entre el 4% y el 96% (194–196) según el grupo de edad, la definición utilizada y el entorno geográfico del estudio; alrededor del 87,7% de los adultos entre 62 y 85 años tienen prescrito algún medicamento, de los cuales el 35,8% tiene un uso concomitante de al menos cinco fármacos (197). En el caso de pacientes con EA la prevalencia oscila entre el 25-98% (184,198–205).

Según "Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly" (SIMPATY), un proyecto financiado por la Unión Europea (UE) cuyo objetivo es gestionar la polimedicación para 2030, establece que alrededor del 20% de las personas de entre 70-74 años tienen prescritos diez o más medicamentos y la tasa de polimedicación es significativamente mayor en la población más desfavorecida (206).

Un estudio transversal (185) indicó que una gran proporción de adultos con demencia que asistían a las consultas ambulatorias estaban afectados por la polimedicación, no solamente por la elevada prescripción de fármacos para el sistema nervioso central (SNC) sino por una amplia gama de medicamentos.

Entre las comorbilidades descritas con más frecuencia entre este grupo de población destaca la hipertensión arterial y la enfermedad osteoarticular, ambas

asociadas al proceso de envejecimiento, con elevado uso de fármacos antihipertensivos, analgésicos y antiinflamatorios (207,208).

El uso diario de un elevado número de medicamentos se asocia a un deterioro del estado nutricional, de la capacidad funcional y empeora la capacidad cognitiva del paciente, especialmente entre los pacientes con EA u otro tipo de demencia (209–212).

Lograr un uso óptimo de la medicación entre los pacientes con EA u otro tipo de demencia es un reto para los facultativos debido a que los adultos mayores con estas patologías experimentan una mayor sensibilidad a los efectos adversos de los medicamentos y la mayoría de las veces son excluidos de los ensayos clínicos, lo que limita la evidencia disponible para guiar de forma adecuada la prescripción médica (213).

Así mismo, la polimedicación se asocia con la presencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM), frecuentes entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (214), tales como reacciones adversas medicamentosas (RAM), interacciones farmacológicas, mal cumplimiento de la pauta posológica, uso de medicamentos inapropiados, mayor riesgo de hospitalización, aumento de morbilidad y mortalidad (215–223).

La OMS define las RAM como cualquier respuesta nociva o indeseable a un fármaco que ocurre a las dosis usualmente utilizadas para profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una patología. Aproximadamente el 30% de los ingresos hospitalarios de pacientes de edad avanzada pueden atribuirse a RAM (224).

Además de aumentar el riesgo de PRM, la polimedicación presenta múltiples consecuencias económicas. La aparición e incremento de RAM, interacciones, duplicidades, etc., produce un aumento del uso de recursos sanitarios, generando costes tanto directos como indirectos (Tabla 1).

Tabla 1. Costes asociados a la polimedicación

Costes directos sanitarios	Aumento del gasto farmacéutico, aumento de las demandas de consultas sanitarias, aumento de las pruebas diagnósticas.
Costes no directos sanitarios	Gastos de desplazamiento, aumento de la necesidad de cuidados, adaptaciones domésticas a las discapacidades producidas.
Costes indirectos	Derivados de la producción perdida por la morbilidad y/o mortalidad asociada a la patología.
Costes intangibles	Costes que suponen una pérdida del bienestar del individuo y una disminución de la calidad de vida de los pacientes.

El abordaje de la polimedicación no sólo produce resultados clínicos positivos, sino que puede producir ahorros sustanciales para el sistema sanitario. En pacientes polimedcados, las intervenciones farmacéuticas basadas en abordajes multidisciplinares han producido ahorros significativos de costes (225).

1.8 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En la práctica clínica habitual es frecuente encontrarnos con pacientes que deben de tomar varios fármacos de forma concomitante para una misma patología con el objetivo de alcanzar un adecuado tratamiento o porque éstos sufren diversas patologías.

En los pacientes con demencia se ha descrito previamente una elevada comorbilidad, de los cuales el 61% presenta tres o más comorbilidades, como son la hipertensión arterial, los trastornos musculoesqueléticos, cardiovasculares, metabólicos/endocrinos y gastrointestinales. Este escenario incrementa el riesgo de que se presente algún evento secundario o que éste aparezca como resultado de alguna interacción farmacológica (IF) (226–228).

1.8.1. Definición de interacción farmacológica

Las IF se refieren a la capacidad de un fármaco para alterar la acción o los efectos de otro fármaco administrado de manera sucesiva o simultánea, ocasionando cambios tanto cuantitativos como cualitativos en el fármaco afectado.

Las IF pueden ser beneficiosas, pero también perjudiciales para el paciente provocando efectos nocivos bien por abuso o por falta de la acción de un fármaco (229).

1.8.2. Clasificación de las interacciones farmacológicas

Existen tres tipos de interacciones farmacológicas, según su mecanismo de acción: farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. A veces, puede suceder que en una misma interacción coincidan mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

- Interacciones farmacéuticas: se originan cuando dos compuestos no son compatibles entre sí, física o químicamente. Cuando se combinan, la incompatibilidad física provoca cambios de turbidez, coloración o incluso precipitación, mientras que la incompatibilidad química causa una pérdida de actividad por degradación o inactivación (230).
- Interacciones farmacodinámicas: se refieren a la influencia que ejerce un compuesto sobre el efecto de otro en su lugar de acción. Estas interacciones se producen cuando dos sustancias comparten mecanismos de acción similares, dando lugar a efectos aditivos o sinérgicos que potencian los resultados terapéuticos o reducen los efectos tóxicos. Alternativamente, pueden producirse fenómenos antagónicos que disminuyen el efecto terapéutico (229). En pacientes con demencia los cambios farmacodinámicos suelen aumentar la sensibilidad a algunos fármacos, especialmente a los psicótrópos (231). Estas IF se clasifican como predecibles porque surgen de los efectos terapéuticos y los acontecimientos adversos causados por los fármacos implicados.

- Interacciones farmacocinéticas: surgen cuando el fármaco desencadenante modifica los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de otro fármaco, alterando así su efecto (229).

Nos encontramos que aquellos pacientes de edad avanzada presentan cambios fisiológicos asociados a la edad que provocan alteraciones a nivel tanto farmacocinético como farmacodinámico en el organismo.

Se produce retraso en la absorción de ciertos fármacos en el estómago, disminuye el volumen de distribución de los fármacos hidrófilos (p. ej. cimetidina, digoxina, litio) y aumenta el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos (p. ej. amiodarona, diazepam, verapamilo).

El metabolismo hepático se ve reducido por lo que en pacientes con déficits cognitivos o síntomas neuropsiquiátricos en los cuales se prescribe una gran variedad de fármacos, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y fármacos para la demencia, los cuales se metabolizan ampliamente en el hígado por las isoenzimas del citocromo p450, se reduce su eliminación a nivel hepático. Además, entre otros fármacos metabolizados a través de estas isoenzimas se encuentran, los antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y aspirina), los antiinflamatorios no esteroideos, el omeprazol, y los antidiabéticos orales (metformina).

Las personas de edad avanzada también presentan una disminución de la función renal, lo que implica una reducción en la eliminación de aquellos fármacos que se excretan por esta vía (por ejemplo, digoxina, espironolactona, simvastatina) (232–234).

Se ha observado que las personas mayores con demencia presentan una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica lo que aumenta la posibilidad de que los fármacos la atraviesen y lleguen al SNC (234–236), además de una alteración de los niveles de neurotransmisores endógenos, acetilcolina y dopamina (237), así como se ha encontrado también una asociación entre la disminución de los niveles de serotonina y la EA (238).

Esto puede alterar aún más la respuesta a los fármacos, incrementando la sensibilidad de los pacientes a los efectos neurológicos de los medicamentos. Así

pues, los pacientes mayores con demencia son extremadamente sensibles a la aparición de RAM.

1.8.3. Epidemiología de las IF en pacientes con demencia

Una revisión (239) halló que las IF eran responsables del 4,8% de los ingresos de ancianos en el hospital, mientras que otro estudio (240) encontró que representaban el 6,9% de las hospitalizaciones relacionadas con medicamentos en personas mayores con demencia o deterioro cognitivo. Otro estudio (241) halló que el 17% de las RAM causantes de hospitalización eran IF. Muchas de las hospitalizaciones causadas por IF podrían evitarse. Si el uso de fármacos no se controla adecuadamente, los pacientes mayores con demencia pueden enfrentarse a riesgos innecesarios debido a las interacciones farmacocinéticas, lo que conlleva un mayor riesgo de hemorragia, prolongación del intervalo QT e hiperpotasemia, entre otras posibles consecuencias.

Las IF pueden dar lugar a problemas en el tratamiento farmacológico del paciente. Es importante conocerlas y detectarlas, ya que ello permite llevar a cabo una adecuada actuación farmacéutica que mejore la calidad asistencial.

Existen múltiples elementos que respaldan la importancia de estudiar las IF dentro del entorno farmacoterapéutico del paciente, destacando:

- Determinar si la combinación de dos fármacos puede resultar en un efecto inesperado, ya sea beneficioso, adverso o de falta de eficacia.
- Fomentar la investigación de los mecanismos de las IF.
- Instaurar el posible riesgo potencial de que otros fármacos que estén relacionados causen IF.
- Crear opciones terapéuticas adicionales.
- Realizar un seguimiento de las IF entre medicamentos debido a mecanismos farmacocinéticos con el objetivo de prevenir eventos no deseados.
- Indagar en los factores que pueden influir en la magnitud de las IF, más allá del tiempo de administración o la dosis de los medicamentos involucrados.

Es necesario realizar un análisis de las IF detectadas para poder determinar su relevancia clínica, así como su probabilidad. De esta forma, será posible clasificar el tipo de IF y llevar a cabo, si es preciso, los correspondientes cambios en el tratamiento farmacológico del paciente.

1.8.4. Relevancia clínica de la interacción farmacológica

Para determinar la importancia clínica de una interacción farmacológica, es esencial comprender su probabilidad, evidencia y el efecto clínico resultante en el individuo, evaluado en términos de gravedad o severidad. Con base a esto, las IF pueden clasificarse en (242):

- Grave: puede provocar daño o lesión al paciente. Es decir, el efecto clínico nocivo ocasionado por el tratamiento farmacológico en el paciente puede dar lugar a la muerte, poner en riesgo la vida, inducir a la hospitalización, producir una incapacidad permanente o anomalías congénitas y malformaciones.
- Moderada: requiere realizar un seguimiento al paciente. El efecto clínico ocasionado puede provocar el cambio o interrupción del tratamiento farmacológico, o incluso necesitar nuevos fármacos para manejar el PRM.
- Leve: la IF no causa daño al paciente y el efecto clínico del tratamiento no requiere realizar cambios, interrupciones en la farmacoterapia o el uso de nuevos medicamentos para abordar el PRM.
- No determinado: no se conoce la gravedad y las consecuencias clínicas de la IF, es necesario obtener más evidencia al respecto, por tanto, no es posible realizar ningún tipo de recomendación.

Los modelos sueco y holandés clasifican la IF en categorías alfabéticas y han sido adoptados por organismos europeos en algunos casos. Estas categorías se dividen en cuatro, desde la categoría A, que representa una IF sin relevancia clínica, hasta la categoría D, que indica una IF con eventos adversos graves y cuya asociación está contraindicada (243).

La probabilidad de que ocurrencia de la IF se clasifica en tres grupos según la evidencia disponible:

- Definida: se basa en metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que pueden o no estar aleatorizados.
- Probable: se fundamenta en estudios analíticos o en la descripción de tres o más casos.
- Posible: se sustenta en la descripción de al menos tres casos o en recomendaciones de grupos de expertos.

Los niveles de relevancia clínica se dividen en cuatro grupos (242):

- Nivel I: riesgo muy elevado. La interacción provoca efectos que requieren hospitalización, pueden causar lesiones irreversibles, fracaso terapéutico e incluso la muerte del paciente. Su asociación está contraindicada.
- Nivel II: riesgo elevado. La interacción genera efectos graves debido a la falta de eficacia o toxicidad. Es necesario ajustar la dosificación de los medicamentos involucrados, evaluar los eventos no deseados y la eficacia.
- Nivel III: riesgo medio. La interacción produce efectos moderados o leves debido a falta de eficacia o toxicidad. Se requiere ajustar la dosificación de algunos medicamentos y evaluar los efectos negativos y la eficacia.
- Nivel IV: riesgo leve. Los efectos de la interacción se consideran tolerables y no se requiere intervención alguna.

1.8.5. Principales bases de datos de interacciones farmacológicas

En la actualidad, existen múltiples bases de datos de interacciones farmacológicas disponibles; sin embargo, hay escasa concordancia entre ellas en cuanto a la clasificación de la gravedad, la relevancia clínica y el nivel de evidencia. Estas bases de datos pueden ser de acceso gratuito o de pago, aunque su uso en la práctica clínica diaria es muy escaso.

En 2009, un grupo de trabajo conformado por farmacéuticos de hospital, atención primaria y del Servicio de suministros farmacéuticos del Servicio andaluz de Salud realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar diversas bases de datos de IF y evaluar su calidad estructural. Para ello, establecieron los siguientes criterios de exclusión: clasificación basada en el grado de gravedad, nivel de evidencia, disponibilidad de referencias bibliográficas de los datos y descripción del manejo clínico.

Se identificaron un total de cincuenta y cuatro bases de datos de interacciones farmacológicas, de las cuales treinta obedecían con todos los criterios de exclusión establecidos, mientras que quince no cumplían con los estándares mínimos de calidad establecidos. Los investigadores definieron once criterios adicionales para evaluar la relevancia ponderada, lo que permitió finalmente la evaluación de nueve bases de datos, que incluyen: Botplus® y Medinteract® (100%), Guía de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Lexi-Interact® y Medscape® (89%), Hansten (83%), Micromedex® y Stockley® (78%) y Drug Interactions Facts® (68%).

De estas bases de datos evaluadas, el 92% proporciona descripciones del mecanismo de acción, el 87% clasifica la información según el principio activo, el 75% no informa de conflictos de interés, y todas ellas clasifican las interacciones farmacológicas en función de su gravedad. Además, todas cuentan con soporte informático y ofrecen una búsqueda accesible y sencilla. Por otro lado, el 67% de las bases de datos son específicas, el 62% clasifica las interacciones farmacológicas según el nivel de evidencia e incluye referencias bibliográficas, y también describen el manejo clínico de las interacciones farmacológicas (244).

En el año 2007 un estudio (245) utilizó la guía Stockley® de interacción de medicamentos para comparar tres bases de datos (Lexi-Interact®, Micromedex® y Pharmavista®). El estudio concluyó que, a pesar de las similitudes entre ellas, Lexi-Interact® demostró tener una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo, seguida de las bases de datos Micromedex® y Pharmavista®.

Por otro lado, dos estudios (246,247) realizados en 2011 y 2017 compararon varias bases de datos: Micromedex®, Lexi-Interact® y Drug Interaction Checker®, usando la guía Stockley como referencia. Concluyeron que, en comparación con

las otras, la base de datos Micromedex[®] tenía una mayor sensibilidad y valor predictivo negativo, por mucho que entre ellas presentasen datos semejantes de especificidad y valor predictivo positivo.

En dos estudios (248,249) que evaluaron la prevalencia de posibles IF con Lexi-Interact[®] y Micromedex[®] la tasa de coincidencia en la detección de IF osciló entre el 18,9 y el 20,5%, en ambos estudios Lexi-Interact[®] identificó más IF, por lo tanto Micromedex[®] omitió un mayor número de pares de fármacos contraindicados.

La base de datos Lexi-Interact[®] es un software con una alta sensibilidad (87-100%) y especificidad (80-90%), aunque no tiene en cuenta la dosificación de los fármacos en la evaluación de las posibles IF. Su versión en línea se actualiza diariamente, a diferencia de otras bases de datos, como Pharmavista[®] y Drug Interaction Facts[®] que se actualizan mensualmente y Micromedex[®] cada tres meses.

Lexi-Interact[®] clasifica el riesgo en 5 niveles, en A, B, C, D y X (250). En general los niveles de riesgo A y B son de interés académico, pero no clínico. Los niveles C, D y X requieren de atención por parte del profesional sanitario, ver Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de riesgo de la IF según la base de datos Lexi-Interact® (250)

Riesgo	Acción	Descripción
A	No existe interacción	No se han encontrado evidencia de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los fármacos involucrados.
B	No es necesario ninguna acción	Los datos indican que los fármacos pueden interactuar entre sí, pero hay poca o nula evidencia de afectación clínica derivada del uso concomitante.
C	Monitorizar terapia	Los datos indican que los fármacos implicados pueden interactuar entre sí de forma clínicamente significativa. Los beneficios del uso concomitante generalmente superan los riesgos. Debe de realizarse un seguimiento adecuado para identificar posibles efectos negativos. En una minoría de pacientes puede ser necesario ajustar la dosis de uno o ambos fármacos.
D	Modificar régimen terapéutico	Los datos indican que ambos fármacos pueden interactuar entre sí de forma clínicamente significativa. Debe realizarse una evaluación específica del paciente para determinar si los beneficios del tratamiento concomitante superan los riesgos. Se deben tomar medidas específicas para obtener beneficio y/o minimizar la toxicidad resultante de la administración concomitante de ambos fármacos. Estas acciones pueden incluir cambios de dosificación, elección de fármacos alternativos.
X	Evitar combinación	Los datos indican que los fármacos implicados pueden interactuar entre sí de forma clínicamente significativa. Los riesgos asociados a su uso concomitante superan los beneficios. Su asociación se considera contraindicada.

1.9 PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA

Un fármaco es considerado apropiado y/o adecuado si se dispone de evidencia suficiente que apoye su utilización en una determinada indicación clínica, la gran parte de los pacientes lo tolera correctamente y su relación costo-efectividad es adecuada. Por otro lado, la prescripción adecuada para personas mayores debe considerar varios factores, como son la esperanza de vida del paciente (edad) y la relación beneficio/riesgo del fármaco.

Consideramos que un medicamento es inapropiado cuando se cumple alguno de los siguientes criterios (251):

- El riesgo de sufrir efectos adversos es superior al beneficio clínico, especialmente cuando hay evidencia de la existencia de alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces.
- El medicamento se utiliza con una frecuencia o duración mayor al tiempo prescrito.
- Existe riesgo nocivo de interacción farmacológica con otros medicamentos, enfermedades o condiciones clínicas.
- Existe duplicidad de principios activos dentro de la misma clase farmacológica.
- Se omiten prescripciones de fármacos beneficiosos para tratar o prevenir un problema de salud.

Los pacientes con demencia tienen una alta incidencia de prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI), estimada entre el 14 y el 74% (204,252,253). Las PPI son medicamentos, cuyos riesgos superan los beneficios asociados a su ingesta, es decir, podrían conducir a resultados adversos, como las RAM, por lo que la evaluación de su uso continuado se hace necesaria (254–256).

Los resultados adversos que sufren estos pacientes como consecuencia de las PPI se deben a los cambios fisiológicos asociados a la edad y al diferente comportamiento farmacodinámico y farmacocinético de los fármacos que experimentan en el organismo, haciendo que los pacientes ancianos con demencia sean aún más vulnerables. Estos pacientes presentan una disminución de la función colinérgica y, por lo tanto, son más sensibles a algunos medicamentos con acciones anticolinérgicas (231,257–260).

Los estudios que han investigado específicamente el uso inapropiado de medicamentos en pacientes con demencia son escasos, con un tamaño muestral pequeño y se han basado en los informes de uso de los medicamentos por parte de los cuidadores o de los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad (261–264).

Por todo ello y dada la alta proporción de pacientes con PPI en los últimos años se han desarrollado diversas herramientas para evaluar la adecuación del uso de la medicación en personas mayores optimizando así su tratamiento farmacológico. Estas herramientas se clasifican en métodos explícitos e implícitos (265).

Los métodos implícitos se basan en el juicio clínico, se evalúan cada uno de los medicamentos prescritos teniendo en cuenta las características del paciente y sus indicaciones médicas. Presentan algunas ventajas, entre ellas, la capacidad de individualizar, resultan ser muy fiables y no necesitan que los problemas estén predefinidos. Por el contrario, los estudios de este tipo requieren una considerable cantidad de tiempo, ya que son inherentemente complejos de realizar. Un sesgo significativo radica en la dependencia de los conocimientos del profesional de la salud que los implementa, lo que puede resultar en una menor consistencia y una mayor dificultad para obtener medidas efectivas y reproducibles.

Los métodos explícitos usan criterios preespecificados basados en información científica y directrices elaboradas por especialistas para definir aquellos medicamentos potencialmente inapropiados. Estos métodos tienen ventajas como su facilidad y simplicidad de uso, reproducibilidad, bajo costo de implementación, adaptabilidad a sistemas informáticos y capacidad para clasificar la detección de medicamentos potencialmente inapropiados. Sin embargo, una desventaja de estos métodos es que requieren actualizaciones periódicas y dependen de problemas predefinidos, lo que puede resultar en falsos positivos.

Dentro de los criterios explícitos más relevantes, presentados en orden cronológico según su fecha de publicación, se encuentran los criterios de Beers, el IPET (Improving Prescribing in the Elderly Tool) y los criterios STOPP/START. A continuación, se ofrece una breve reseña de cada uno de ellos.

1.9.1. Criterios de Beers

Los criterios de Beers, publicados por primera vez en 1991, han sido objeto de varias actualizaciones desde entonces (1997, 2003, 2012 y 2019). En su edición de 2012, éstos criterios fueron adoptados oficialmente por la American Geriatric Society (266). Disponen de dos listas de fármacos inadecuados en función de las comorbilidades y del diagnóstico del paciente, ambas independientes la una de la otra.

Son una herramienta ampliamente aceptada y de uso común para identificar PPI en adultos mayores. A pesar de su amplia difusión internacional, la aplicación de los criterios Beers en el ámbito europeo ha sido limitada debido a diversas razones. Estas incluyen la falta de consideración de ciertas interacciones entre medicamentos, la duplicidad terapéutica, la falta de fundamentos en sistemas fisiológicos y la falta de una estructura organizada. Además, estos criterios incluyen múltiples medicamentos que en la actualidad no están disponibles en Europa. Por ello surgió en Europa la necesidad de desarrollar criterios más acordes con las necesidades terapéuticas de ese continente.

1.9.2. Criterios STOPP/START

En 2008 Gallagher et al. (267) publicaron por primera vez en Irlanda los criterios STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/ Screening Tool to Alert to Right Treatment). Estos criterios han sido respaldados por la European Union Geriatric Medicine Society, validados en seis países europeos (268) y adaptados al contexto español en 2009 (251). La actualización de los criterios STOPP/START (Anexo 7) se llevó a cabo en el año 2014 (254) mediante el método Delphi, incluyendo expertos no solamente de Reino Unido e Irlanda, sino de un total de 13 países de Europa.

A diferencia de los Criterios Beers, éstos se clasifican por sistemas fisiológicos, permitiendo aplicarlos de forma sencilla y rápida (entre 5 y 15 min). Reúnen los errores más frecuentes en la prescripción médica, tanto en términos de terapia inadecuada como de omisión. Además, son muy sencillos de correlacionar con los diagnósticos del paciente. Se dividen en dos listas de indicadores, en la versión original de 2008 los criterios STOPP constaban de 65 ítems,

actualizándose a 87 en la versión de 2014, los cuales corresponden a fármacos a evitar; mientras que los criterios START pasaron de 22 a 34 indicadores que identifican potenciales omisiones de medicación según diferentes escenarios clínicos. La aplicación de los criterios STOPP/START combinada con la formación de médicos y farmacéuticos ha demostrado ser eficaz para optimizar la prescripción y minimizar la PPI en esta población (269).

Tanto los métodos implícitos como los explícitos se utilizan habitualmente por los farmacéuticos clínicos para la revisión de los tratamientos farmacológicos (270). Un estudio (271) identificó que tanto el STOPP/START como los criterios de Beers eran herramientas reconocidas internacionalmente y bien validadas, pero es posible que los criterios STOPP/START sean más útiles en el área clínica permitiendo una revisión exhaustiva de la medicación en comparación con otras herramientas como los criterios de Beers.

O'Mahony et al. (272) realizó un estudio en pacientes mayores en un hospital universitario irlandés donde comparó el número de PPI identificadas por los criterios STOPP y por los criterios de Beer. El estudio contó con la participación de 715 pacientes, de los cuales se identificaron 336 PPI utilizando los criterios STOPP, lo representó un 35% del total. De estos pacientes, aproximadamente un tercio presentó una reacción adversa asociada. Por otro lado, se identificaron 226 PPI utilizando los criterios de Beers, afectando al 25% de los pacientes, de los cuales el 43% presentó una reacción adversa medicamentosa.

Un estudio realizado en España por Úbeda et al. (273) en personas mayores institucionalizadas detectó un mayor número de PPI mediante los criterios STOPP en comparación con los criterios de Beers.

Con respecto a los estudios de pacientes mayores atendidos en atención primaria, los medicamentos con PPI más frecuentes fueron el uso extensivo de benzodiazepinas de vida media larga, la prescripción de ácido acetilsalicílico en pacientes sin indicación clínica y la utilización de otros fármacos del sistema cardiovascular y de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's). Por otro lado, se ha observado que los antiagregantes plaquetarios, las estatinas en los pacientes diabéticos e incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular, además del

calcio y la vitamina D en la osteoporosis son los medicamentos que más frecuentemente se omiten (START) (274,275).

Se puede argumentar que los criterios STOPP/START son una herramienta de calidad para la detección de PPI, al igual que resultan de utilidad para mejorar la calidad de la prescripción en personas mayores.

II – JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

La adherencia al tratamiento en personas con EA u otro tipo de demencia se ha analizado, en la mayoría de los estudios, para valorar la eficacia al tratamiento específico de la enfermedad, sin incluir las comorbilidades asociadas al paciente.

Teniendo en cuenta que, en general, este tipo de pacientes son pluripatológicos y polimedicados, más propensos a sufrir PRM con los medicamentos en necesario un equipo multidisciplinar para tratarlos y conseguir los objetivos terapéuticos.

Comprender los factores subyacentes de la falta de adherencia a la medicación en las personas mayores con demencia es fundamental para el desarrollo de intervenciones que puedan abordar estos factores y mejorar la adherencia en esta población. Dada la naturaleza de esta afección y la dependencia que impone a los cuidadores, también es importante estudiar la adherencia a la medicación en las personas mayores con demencia desde el papel de los cuidadores, especialmente teniendo en cuenta la escasa investigación que se ha realizado en esta población.

Como se ha comentado, las personas con demencia son pacientes mayores, con múltiples tratamientos farmacológicos derivados de sus comorbilidades lo que aumenta el riesgo de aparición de PRM, en especial de interacciones farmacológicas, así como de un mayor riesgo de presentar prescripciones potencialmente inapropiadas que conlleven a la aparición de eventos adversos relacionados con la medicación.

En este sentido el farmacéutico puede vigilar el cumplimiento de la prescripción del paciente, participar en la identificación de posibles PRM, como la selección inadecuada de medicamentos, la dosificación inapropiada, las reacciones adversas a los medicamentos y las interacciones farmacológicas, revisando cuidadosamente los regímenes de tratamiento, así como proporcionar información a los pacientes y a sus cuidadores. Algunos estudios han demostrado que la participación de un farmacéutico clínico en el tratamiento de los pacientes con demencia reduce los problemas relacionados con los fármacos.

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación ha sido evaluar el grado de adherencia al tratamiento en pacientes con EA u otro tipo de demencia a través de sus cuidadores, su satisfacción global con respecto al tratamiento farmacológico y analizar las IF y las PPI.

III – OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar el grado de adherencia al tratamiento a través del cuidador en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar el grado de satisfacción del cuidador sobre el tratamiento del paciente.
- Valorar el papel del cuidador en la adherencia.
- Determinar la prevalencia y frecuencia de interacciones farmacológicas (IF) en los tratamientos.
- Proporcionar una descripción de las interacciones farmacológicas más comunes y significativas en términos de gravedad.
- Valorar la adecuación de la prescripción de la medicación mediante criterios STOPP/START.
- Proponer, en caso necesario, medidas para mejorar la adherencia.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO

El presente estudio se realizó en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer u otro tipo de demencia, se efectuó mediante un estudio observacional, descriptivo, transversal en pacientes adscritos a la Asociación de Familiares de personas con enfermedades neurodegenerativas y prevención de envejecimiento patológico (AFA Levante).

Los datos se recogieron desde julio 2018 hasta marzo 2021. El periodo de recogida de datos se tuvo que alargar para poder alcanzar un tamaño muestral adecuado para valorar los objetivos del estudio, debido a que la incorporación de pacientes a tratar en la asociación se realiza de forma gradual y progresiva, incorporándose según disponibilidad de las instalaciones del centro.

AFA Levante es una asociación sin ánimo de lucro que nació el 15 de febrero de 1995 para dar apoyo a los familiares y cuidadores de personas con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas. Está formado por un equipo multidisciplinar que incluye a profesionales de la fisioterapia, psicología, terapia ocupacional y trabajo social, para prestar un tratamiento no farmacológico en el desarrollo de la enfermedad. AFA Levante cuenta con varias sedes repartidas en Cartagena, Los Alcázares, Fuente Álamo, San Javier y Torre Pacheco.

Su misión consiste, por un lado, en mejorar la calidad de vida de los mayores y de las personas con deterioro cognitivo o funcional a través del tratamiento de su enfermedad, de la investigación, el desarrollo y la innovación; consolidar el apoyo a los familiares y cuidadores directamente implicados en el cuidado de las personas afectadas, así como, formar y sensibilizar a la sociedad para aumentar la red de apoyo a las personas mayores y al envejecimiento patológico. Página web: [AFA LEVANTE | Terapias de ayuda ante la enfermedad de Alzheimer](#).

4.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

La población diana del estudio lo constituían pacientes con demencia que tuvieran un cuidador que constituyese su informador fiable. Dentro de la población diana se seleccionaron para el estudio aquellos que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente, hombre o mujer, con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (EA) u otro tipo de demencia según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-V)(276).
- Edad mayor de 40 años.
- Paciente con un cuidador/familiar que otorguen su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.
- Paciente inscrito en la asociación.

Asimismo, se excluyeron los pacientes que satisfacían alguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Paciente con diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa distinta a EA u otro tipo de demencia.
- Paciente cuyo cuidador/familiar no estuviera capacitado para llevar a cabo la entrevista y/o dar el consentimiento informado.

4.2 VARIABLES DE ESTUDIO

Para satisfacer los objetivos del estudio se evaluaron cuatro variables dependientes: adherencia al tratamiento (variable principal), grado de satisfacción del cuidador, interacciones farmacológicas y finalmente adecuación de la prescripción.

Asimismo, se evaluaron varias variables independientes por su posible carácter predictor de la adherencia incluyendo características sociodemográficas del paciente, del cuidador o familiar, variables clínicas del paciente y variables relacionadas con el tratamiento del paciente. A continuación, se detalla cada una de ellas.

4.2.1. Variables dependientes o de resultados

Las variables dependientes recogen las observaciones sobre la población. Son categóricas o continuas en función del tipo de información recogida:

- Adherencia al tratamiento: Variable cualitativa dicotómica resultando en el agrupamiento de los pacientes en un grupo de pacientes adherentes al tratamiento o pacientes no adherentes a la medicación y, por tanto, constituye la principal variable del estudio. Se valoró mediante el Test Morisky-Green (Anexo 5) que es un método indirecto para valorar la adherencia terapéutica, validado para la población española y empleado con frecuencia en diversas enfermedades crónicas (157). Consta de cuatro preguntas con respuesta dicotómica (si/no) que pretende valorar si el paciente, en nuestro estudio a través del cuidador/familiar, actúa de forma adecuada en relación con la administración del tratamiento. Se considera cumplidor si responde de forma correcta las cuatro preguntas, es decir no/si/no/no para las preguntas 1 a 4 respectivamente.
- Grado de satisfacción del cuidador con el tratamiento prescrito al paciente. Se analiza mediante un cuestionario elaborado ad hoc a semejanza del utilizado en el estudio ENTERPRISE (93) (Anexo 6) Se trata de un cuestionario de cuatro preguntas sobre la facilidad de uso del tratamiento, la facilidad de seguimiento de la pauta de administración, la frecuencia con la que el tratamiento interfiere en la vida diaria del cuidador y la satisfacción global con el tratamiento. La respuesta es una variable categórica múltiple policotómica de 4 niveles.
- Interacciones farmacológicas. La detección de la posible presencia de interacciones farmacológicas se valoró en la base de datos Lexi-Interact® (Lexicomp UpToDate®) (277). De este análisis se obtiene una variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Adecuación de la prescripción. La adecuación de la prescripción se evaluó según los criterios STOPP/START (278) (Anexo 7). El resultado de este análisis es una variable cualitativa dicotómica: prescripción adecuada/prescripción inadecuada.

4.2.2. Variables sociodemográficas del paciente

Se recogieron cuatro variables sociodemográficas relacionadas con el paciente:

- Edad. Variable cuantitativa continua, medida en años.
- Sexo. Variable cualitativa dicotómica: hombre/mujer.
- Estado civil. Variable cualitativa policotómica que incluye cuatro niveles de respuesta: soltero, casado, divorciado/separado, viudo.
- Nivel de estudios. Variable cualitativa policotómica que incluye cuatro niveles de respuesta: sin estudios, estudios primarios (básicos), secundarios, superiores/universitarios.

4.2.3. Variables sociodemográficas del cuidador/familiar

Junto con las variables sociodemográficas del paciente, se recogió también la información sobre posibles factores relacionados con el cuidador que pudieran tener influencia en la adherencia. Estos factores fueron:

- Sexo. Variable cualitativa dicotómica: hombre/mujer.
- Tipo de cuidador. Variable cualitativa dicotómica: familiar de primer grado (cónyuge y/o hijo/a) o bien otro familiar/cuidador (hermano/sobrino/cuidador formal).
- Nivel de estudios. Variable cualitativa policotómica con cuatro niveles de respuesta: sin estudios, estudios primarios, secundarios o superiores/universitarios.

4.2.4. Variables clínicas

- Tipo de demencia. Variable cualitativa policotómica la cual agrupa los pacientes según el tipo de demencia en base al Manual Diagnóstico de Trastornos Mentales (5^a Edición) (276) obteniendo cinco clasificaciones: Enfermedad de Alzheimer (EA), demencia fronto-temporal, enfermedad vascular, demencia mixta (EA + vascular) y otros tipos de demencia (éstas incluyen: demencia por cuerpos de Lewy y demencia por Enfermedad de Parkinson).

- Comorbilidades. Variable cuantitativa discreta. Número total de patologías asociadas que presenta el paciente.
- Patologías. Variable cualitativa dicotómica con respuesta afirmativa o negativa (Sí/No) en función de si el paciente presentaba alguna de las siguientes patologías: HTA, Diabetes Mellitus tipo II (DM II), dislipemia, cardiopatía isquémica, hipotiroidismo.

4.2.5. Variables relacionadas con el tratamiento

- Número total de fármacos. Variable cuantitativa discreta. Todos los medicamentos que estaba tomando el paciente en el momento de hacer el estudio, ya sea prescrito por el médico o no. Se establecieron cuatro intervalos (279): <5, [5-7], [8-10] y >10. Las asociaciones de fármacos se consideraron como un único medicamento.
- Paciente polimedicado. Variable cualitativa dicotómica con respuesta afirmativa o negativa (Si/No), que valora si el paciente presenta un consumo de 5 o más fármacos de forma concomitante (280,281).
- Medicación usada para el tratamiento de la demencia. Variable cualitativa policotómica que incluye dos grupos de fármacos (282,283): inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAChE) y antagonista del receptor NMDA.
- Número de fármacos para la demencia. Variable cuantitativa discreta. Se midieron el número total de medicamentos para el tratamiento de la demencia (91,282,283).
- Número total de interacciones farmacológicas. Variable cuantitativa discreta. Se cuantificaron el total de IF (Nivel de severidad grave, moderado y leve) obtenidas tras el análisis del tratamiento farmacológico del paciente en la base de datos Lexi-Interact®.
- Nivel de riesgo de la interacción farmacológica. Variable cualitativa policotómica que incluye tres niveles de respuesta según la calificación de riesgo asignada por la base de datos Lexi-Interact®. Cada letra representa un nivel diferente de urgencia en la respuesta a las interacciones identificadas: X, D y C. Tabla 2 (250).

- Nivel de severidad de la interacción farmacológica. Variable cualitativa policotómica que incluye tres niveles de respuesta según la calificación de severidad asignada por la base de datos Lexi-Interact[®]: grave, moderada y leve. Tabla 3.

Tabla 3. Clasificación IF según nivel de severidad de la base de datos Lexi-Interact[®]. (277)

Nivel de severidad
Grave: La interacción presenta riesgo vital o puede provocar lesión permanente.
Moderado: La interacción puede empeorar la condición del paciente, lo que puede implicar cuidados adicionales o una hospitalización prolongada.
Leve: Se trata de una interacción incómoda o molesta, pero que no representa ningún perjuicio médico.

- Nivel de evidencia de la interacción farmacológica. Variable cualitativa policotómica que incluye cuatro niveles de respuesta según la calificación del nivel de evidencia asignando por la base de datos Lexi-Interact[®], este indicador proporciona información sobre la naturaleza de los informes (volumen y credibilidad) disponibles para apoyar la interacción: Excelente, buena, poca, justa. Tabla 4.
- Mecanismo de la interacción farmacológica. Variable cualitativa policotómica con tres niveles de respuesta: farmacodinámico, farmacocinético y mixto (farmacocinético y farmacodinámico).
- Descripción de la interacción farmacológica. La respuesta es una variable categórica múltiple policotómica que provee información de la IF.
- Número de interacciones farmacológicas con nivel de riesgo X, D y C. Variable cuantitativa discreta. Se midieron el total de IF calificadas para cada uno de los niveles de riesgo detectados por la base de datos Lexi-Interact[®].
- Número de interacciones farmacológicas con nivel de severidad grave, moderado y leve. Variable cuantitativa discreta. Se midieron el total de IF calificadas para cada uno de los niveles de severidad detectados por la base de datos Lexi-Interact[®].

- Número de interacciones farmacológicas con nivel de evidencia excelente, buena, poca y justa. Variable cuantitativa discreta. Se midieron el total de IF calificadas para cada uno de los niveles de evidencia detectados por la base de datos Lexi-Interact®.
- Número de interacciones farmacológicas con mecanismo de acción farmacocinético, farmacodinámico y mixto. Variable cuantitativa discreta. Se midieron el total de IF con los distintos mecanismos de acción detectados por la base de datos Lexi-Interact®.
- Prevalencia de IF totales (graves y moderadas). Variable cuantitativa discreta. Se obtiene del número de tratamientos con alguna IF entre el número total de tratamientos.
- Prevalencia de IF con nivel de severidad grave. Variable cuantitativa discreta. Se obtiene del número de tratamientos con alguna IF tipo grave entre el número total de tratamientos.
- Prevalencia de IF con nivel de severidad moderado. Variable cuantitativa discreta. Se obtiene del número de tratamientos con alguna IF tipo moderada entre el número total de tratamientos.
- Presencia criterios STOPP. Variable cualitativa dicotómica con respuesta afirmativa o negativa (Si/No), que valora si el paciente presenta algún criterio STOPP en su tratamiento farmacológico.
- Presencia criterios START. Variable cualitativa dicotómica con respuesta afirmativa o negativa (Si/No) que valora si el paciente presenta algún criterio START en su tratamiento farmacológico.
- Descripción criterios STOPP/START. Variable cualitativa policotómica de respuesta múltiple, que informa de los criterios STOPP y START detectados.

Tabla 4. Clasificación IF según nivel de evidencia de la base de datos Lexi-Interact®. (277)

Nivel de evidencia
Excelente: Basado en numerosos estudios controlados, no hay evidencia contradictoria o, en caso de existir, se trata de casos anecdóticos.
Buena: Se ha documentado de al menos un ensayo clínico controlado o se considera una interacción factible respaldada por una sólida evidencia de estudios no controlados. La evidencia a favor de la interacción supera ampliamente la evidencia en contra.
Poca: Se plantea una posible interacción basada en la farmacología del compuesto, cumpliendo uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">- Se ha comunicado en uno o más casos clínicos o series, estudios retrospectivos, estudios piloto, datos de seguimiento de seguridad u otras fuentes no definidas científicamente.- Ha sido documentada o estudiada, pero sólo se encuentra descrita en la ficha técnica.- Existe una interacción factible, pero los resultados de los estudios son contradictorios.- Se anticipa una interacción según las características farmacocinéticas y farmacodinámicas y/o datos in vitro o en animales.
Justa: Se plantea una posible interacción potencial, cumpliendo uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">- Se ha reportado un caso único reportado con un mecanismo de base cuestionable.- Es una interacción teórica sin respaldo de datos clínicos.- La evidencia en contra de la interacción supera con creces a la evidencia a favor.

4.3 RECOGIDA DE DATOS

Con el propósito de asegurar un adecuado tamaño muestral y debido a que la incorporación y disponibilidad de pacientes en AFA Levante se realizaba de forma gradual según la capacidad del centro para atender a los pacientes, se procedió a realizar cuatro cortes transversales entre julio de 2018 y marzo de 2021.

Aquellos pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se preseleccionaron para el estudio. Tras la selección inicial se explicó de forma detallada al familiar y/o cuidador principal la naturaleza del estudio, haciéndoles entrega de la hoja informativa (Anexo 8), tras lo cual se les invitaba a participar voluntariamente. En caso afirmativo, se solicitaba al familiar y/o cuidador principal del paciente la autorización para participar en el estudio, haciéndoles entrega del consentimiento informado (Anexo 9).

En los cortes transversales efectuados en 2018, 2019 y 2020, se realizó a los familiares/cuidadores que aceptaron participar en el estudio, una entrevista personal en la cual se recopilaba toda la información necesaria sobre el paciente, incluyendo tanto datos sociodemográficos (del paciente y del familiar/cuidador) como clínicos.

Por motivos de la pandemia causada por la COVID-19, en el corte transversal realizado en el año 2021 la actividad presencial quedó limitada siendo el gerente de la asociación el que se encargaba de explicar a los familiares/cuidadores la naturaleza del estudio y obtener el consentimiento informado (Anexo 10), para posteriormente realizar la entrevista vía telefónica.

En la entrevista se incluyó la realización de dos cuestionarios, por un lado, el test de Morisky-Green (Anexo 5) para valorar si se adoptaban actitudes correctas en relación al cumplimiento del tratamiento farmacológico y, en segundo lugar, el cuestionario de satisfacción del cuidador con respecto al tratamiento que recibía el paciente.

Se solicitaba al familiar/cuidador principal que aportase en el momento de realizar la entrevista, ya fuese presencial o vía telefónica la receta electrónica actualizada y los últimos informes clínicos disponibles del paciente, con el

objetivo de disponer de los datos referentes al tratamiento farmacológico y al historial médico del paciente.

Posteriormente, tras haber obtenido la información necesaria durante la entrevista, se procedió a la revisión de los datos mediante las siguientes evaluaciones:

- Valoración de la adherencia al tratamiento con los resultados obtenidos del Test Morisky-Green.
- Valoración de los resultados obtenidos de la encuesta de satisfacción del cuidador con respecto al tratamiento.
- Análisis del tratamiento farmacológico para la detección de posibles interacciones farmacológicas mediante la base de datos Lexi-Interact[®] (277).
- Registro de todas las interacciones farmacológicas identificadas por Lexi-Interact[®] con niveles de riesgo X, D y C, su grado de severidad, evidencia, mecanismo de acción y descripción de la interacción.
- Revisión del tratamiento farmacológico según los criterios STOPP/START (278) para la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se incluyeron en una base de datos encriptada todas las variables y anonimizada para asegurar la protección y privacidad de los datos individuales. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de los datos incluidas en el estudio y previamente mencionados.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes. Las variables cuantitativas se representaron como media \pm desviación estándar (DE).

Se comprobó la normalidad de todos los datos mediante el uso de Kolgomorov-Smirnoff y la homocistecidad mediante el uso de la prueba de Levene.

La relación de las variables en estudio con las variables dependientes se analizó mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson para las variables cualitativas y la prueba T-student para analizar las variables cuantitativas.

Se realizó un modelo de regresión logística de todas las variables con la variable dependiente adherencia (resultados del Test de Morisky-Green).

Para evaluar las diferencias estadísticas se utilizó la odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%). El nivel de significación se estableció en un valor de $p < 0,05$. Los datos se procesaron con el programa SPSS 23.0 para Windows®.

Se estableció la prevalencia de las interacciones farmacológicas mediante la base de datos Lexi-Interact®.

- Prevalencia de IF totales: N° tratamientos con alguna IF/N° total de tratamientos.
- Prevalencia de IF con nivel de severidad grave: N° tratamientos con alguna IF severidad grave/ N° total de tratamientos.
- Prevalencia de IF con nivel de severidad moderada: N° tratamientos con alguna IF severidad moderada/ N° total de tratamientos.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (CE041808) (Anexo 11).

El manejo, la comunicación y la transferencia de los datos personales de todos los participantes se realizó de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos personales y el Real Decreto 1720/2007, que la desarrolla.

V – RESULTADOS

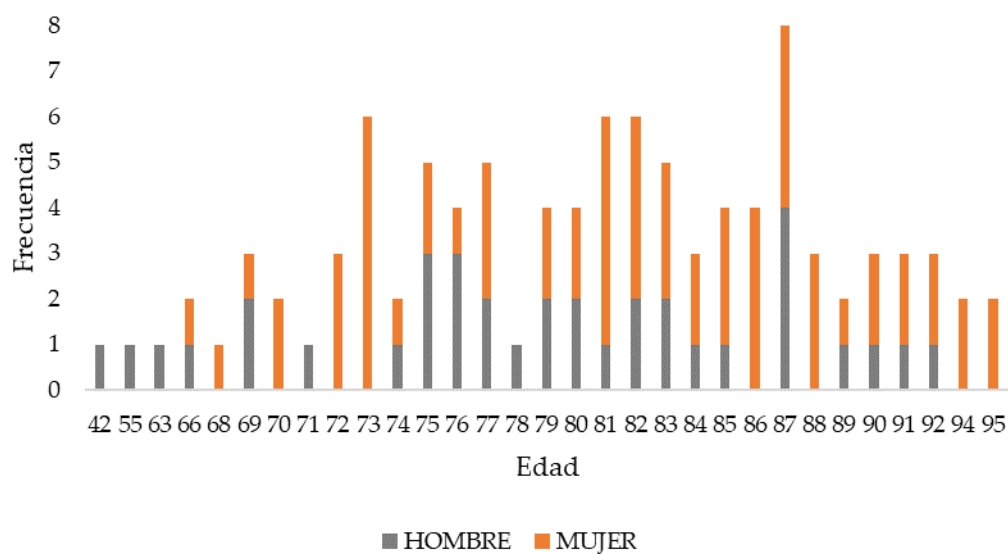
V - RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

5.1.1. Características sociodemográficas y de la enfermedad

El número de pacientes incorporados al estudio fue de 100. La edad media de los pacientes fue de $80,2 \pm 8,6$ años (Figura 11) y su distribución por sexos fue de 64% mujeres y 36% hombres con una edad media de 81.56 ± 7.41 y 77.83 ± 10.14 años respectivamente, los cuales se agruparon en dos categorías: mayores o menores de 80 años, en base a la mediana obtenida.

Figura 11. Distribución de la población según la edad.



En la Tabla 5 se recogen las principales características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. El estado civil de casi todos los pacientes, el 48% y el 46%, era casado/a o viudo/a respectivamente. Presentaban un nivel educativo variado: la mayoría disponía de estudios primarios (59%), un 16% disponía de

educación secundaria, un 9% tenía un nivel educativo universitario, mientras que un 16% carecía de educación reglada.

En relación con el tipo de demencia predominante entre los pacientes del estudio, el 61% tenía diagnosticado demencia tipo Enfermedad de Alzheimer (EA), el 10% demencia frontotemporal, el 9% demencia mixta (consistente en EA y vascular), y el 8% demencia vascular, mientras que un 12% de los pacientes presentaban otro tipo de demencias.

Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

Variables	Descriptor	Valores
Edad	<i>Valor medio</i>	80,2 ± 8,6
Sexo	<i>Femenino</i>	64%
	<i>Masculino</i>	36%
Estado civil	<i>Soltero/a</i>	5%
	<i>Casado/a</i>	48%
	<i>Viudo/a</i>	46%
	<i>Divorciado/a</i>	1%
Nivel educativo	<i>Sin estudios</i>	16%
	<i>Estudios primarios</i>	59%
	<i>Estudios secundarios</i>	16%
	<i>Universitarios</i>	9%
Tipo de Demencia	<i>Enfermedad de Alzheimer</i>	61%
	<i>Demencia frontotemporal</i>	10%
	<i>Demencia mixta</i>	9%
	<i>Demencia vascular</i>	8%
	<i>Otras demencias</i>	12%

En cuanto a la presencia de comorbilidades como se puede observar en la Tabla 6 que un 36% de los pacientes presentaban más de 6 patologías asociadas, y solamente un 4% no tenía ningún tipo de comorbilidad. El valor medio de comorbilidades obtenido por paciente fue de 5,05 ± 2,5. Las principales comorbilidades presentes en la población estudiada fueron la hipertensión arterial (HTA) y el síndrome depresivo en un 64% y 61% respectivamente.

Tabla 6. Comorbilidades de los pacientes.

Comorbilidades		Valores
Nº de comorbilidades	<i>Valor medio</i>	5,05 ± 2,5
	1-3	33%
	4-5	27%
	≥6	36%
	<i>Sin comorbilidades</i>	4%
Tipos de comorbilidades	<i>Hipertensión arterial</i>	64%
	<i>Síndrome depresivo</i>	61%
	<i>Dislipemia</i>	52%
	<i>Cardiopatía isquémica</i>	32%
	<i>Diabetes Mellitus II</i>	29%
	<i>Hipotiroidismo</i>	20%

5.1.2. Características sociodemográficas del cuidador

Los datos referentes a los cuidadores descritos en la Tabla 7, indicaron que un 77% de los pacientes tenían un cuidador del sexo femenino y en el 81% de pacientes era un familiar de primer grado (en un 52% el hijo o la hija y en un 29% el cónyuge), el 13% tenían un cuidador formado y en el 6% era otro familiar. A diferencia de los pacientes, el nivel de estudios de los cuidadores era superior, donde un 30% disponía de estudios universitarios, aunque la mayoría (39%) tenían un nivel de estudios primarios.

Tabla 7. Características de los cuidadores.

Variables	Descriptor	Valores
Sexo cuidador	<i>Femenino</i>	77%
	<i>Masculino</i>	23%
Tipo cuidador	<i>Hijo</i>	14%
	<i>Hija</i>	38%
	<i>Marido</i>	9%
	<i>Esposa</i>	20%
	<i>Cuidador formal</i>	13%
	<i>Otro familiar</i>	6%
Nivel educativo	<i>Sin estudios</i>	7%
	<i>Estudios primarios</i>	39%
	<i>Estudios secundarios</i>	23%
	<i>Universitarios</i>	30%
	<i>No responde</i>	1%

5.1.3. Tratamiento

El número medio de fármacos que tenían prescritos los pacientes en su tratamiento crónico fue de $7,7 \pm 3,3$ (rango 2-17). En la Tabla 8 se muestra la media de fármacos por paciente según el tipo de demencia diagnosticada.

Tabla 8. Número medio de fármacos por paciente según tipo de demencia.

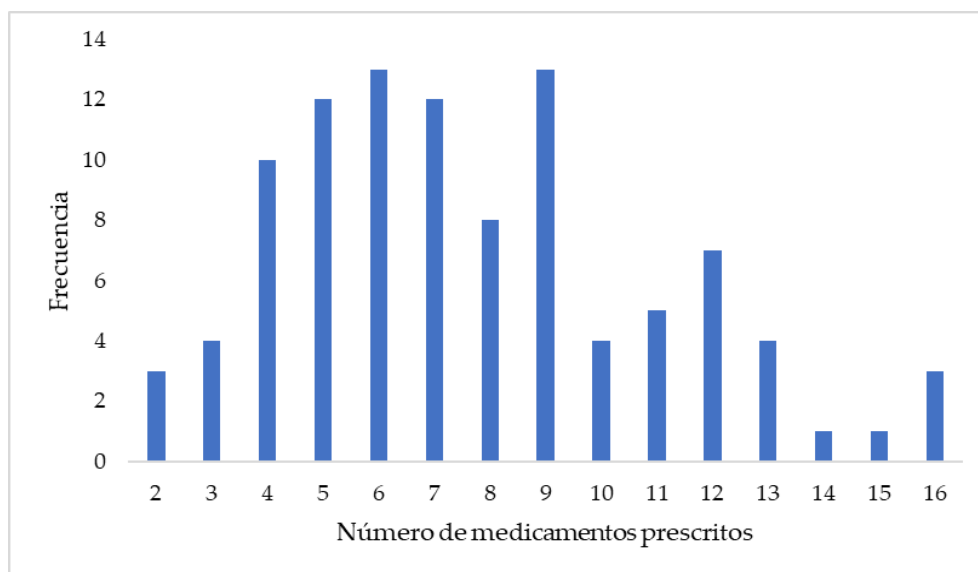
Variables	EA (n= 61)	DFT (n=10)	DM (n=9)	DV (n=8)	Otro tipo de demencias (n=12)	Total
Número de fármacos	$7,7 \pm 3,4$	$7,2 \pm 4,4$	$9,3 \pm 2,1$	$9,3 \pm 2,7$	$5,8 \pm 2,4$	$7,7 \pm 3,3$

El 83% de los pacientes estaban polimedicados (≥ 5 fármacos) y el 19% tenían prescritos más de 10 fármacos diferentes en su tratamiento farmacológico (Figura 12). De los pacientes polimedicados el 63,9% eran mujeres y el 36,1% hombres.

El 14% de los pacientes no tenía prescrito ningún tratamiento para la demencia. Por otro lado, de los pacientes con tratamiento específico para la demencia (n=86), el 60% tenía prescrito un fármaco, mientras que el 26% tenía pautado dos fármacos.

De los fármacos usados para el tratamiento específico de la demencia un 68% de pacientes tenía pautado inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHe), en monoterapia (42%) o de forma concomitante con otros fármacos (antagonista del receptor NMDA o psicoestimulantes). De la misma forma, un 39% de los pacientes tenía prescrito memantina (antagonista del receptor NMDA), de los cuales un 13% era en monoterapia.

Figura 12. Distribución número de medicamentos prescrito.



El inhibidor de la acetilcolinesterasa (IACHe) prescrito con más frecuencia fue donepezilo (37%), seguido de rivastigmina y galantamina (Tabla 9).

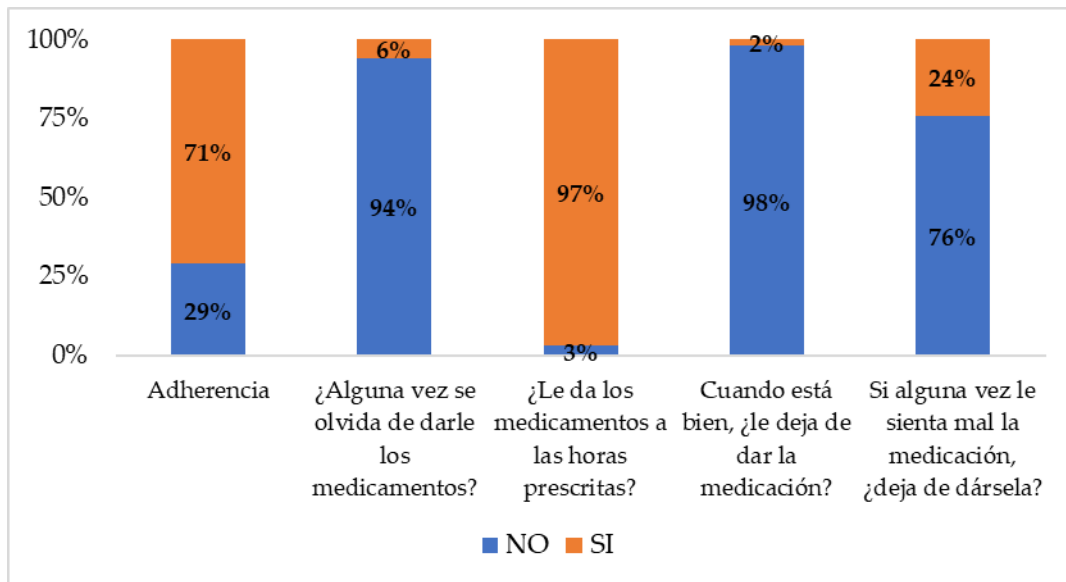
Tabla 9. Fármacos con indicación para el tratamiento de la demencia.

Tratamiento demencia	Descriptor	Pacientes (%)
IACHe	<i>Total pacientes</i>	68%
	<i>Donepezilo</i>	37%
	<i>Rivastigmina</i>	26%
	<i>Galantamina</i>	5%
Antagonista receptor NMDA	<i>Memantina</i>	39%

5.2 EVALUACIÓN ADHERENCIA

La adherencia al tratamiento fue evaluada con el test de Morisky-Green (157). El nivel de adherencia al tratamiento medido a través del cuidador fue del 71% con un 29% de los pacientes presentando incumplimiento terapéutico con proporciones semejantes entre varones y mujeres (Figura 13).

Figura 13. Resultados del test Morisky-Green.



Los resultados indicaron que el 97% de los cuidadores administraban la medicación a la hora prescrita, el 98% de los cuidadores no dejaban de dársela si el paciente se sentía bien y el 76% de los cuidadores afirmaban que, aunque el

paciente se sintiera mal, nunca dejaban de dársela. Por otro lado, hay que destacar que, el 6% de los cuidadores encuestados se olvidaban de dar la medicación al paciente. En los pacientes con incumplimiento terapéutico (n=29) se observó que el 79,3% de los cuidadores dejaban de administrar la medicación cuando el paciente se encontraba mal.

Se evaluaron los factores relacionados al paciente y al cuidador que pueden afectar a la adherencia al tratamiento. Los factores más importantes relacionados al paciente (Tabla 10) que mostraron una fuerte asociación con la adherencia fueron el estado civil del paciente, con una mayor adherencia ($p < 0.024$) en los pacientes cuyo estado civil era casado o viudo (49.3%) así como con el tipo de demencia ($p < 0.05$). Sin embargo, no se encontró ninguna asociación con el sexo ($p = 0.263$), la edad ($p = 0.301$) o el nivel educativo del paciente ($p = 0.685$). Tampoco se observó que influyesen en la adherencia terapéutica las variables clínicas como el número de fármacos crónicos utilizados de forma concomitante ($p = 0.727$), el número de comorbilidades ($p = 0.553$) o el ser paciente polimedicado ($p = 0.655$).

En cuanto a los factores que promocionan la adherencia asociados al cuidador (Tabla 11) destaca el tipo de cuidador donde se identificó una mayor adherencia (85.9%) si el cuidador es un familiar de primer grado (hijo/a o cónyuge) frente a otro tipo de cuidador ($p < 0.05$). Asimismo, se observó una tendencia a una mayor adherencia al tratamiento entre aquellos pacientes cuyo cuidador era una mujer ($p = 0.081$). No se encontró ninguna diferencia estadística en cuanto al nivel educativo del cuidador ($p = 0.546$).

Tabla 10. Factores de los pacientes relacionados con la adherencia según los resultados del Test de Morisky-Green.

Variables		Adherencia		p
		Si (n=71)	No (n=29)	
Sexo del paciente	<i>Hombre</i>	39.4% (28)	27.6% (8)	0.263
	<i>Mujer</i>	60.6% (43)	72.4% (21)	
Edad	<i>≤ 80 años</i>	49.3% (35)	37.9% (11)	0.301
	<i>> 80 años</i>	50.7% (36)	62.1% (18)	
Estado civil del paciente	<i>Soltero/a</i>	1.4% (1)	13.8% (4)	0.024
	<i>Casado/a</i>	49.3% (35)	44.8% (13)	
	<i>Divorciado/a</i>	0% (0)	3.4% (1)	
	<i>Viudo/a</i>	49.3% (35)	37.9% (11)	
Nivel educativo del paciente	<i>Sin estudios</i>	15.5% (11)	17.2% (5)	0.685
	<i>Estudios primarios</i>	62% (44)	51.7% (15)	
	<i>Estudios medios</i>	15.5% (11)	17.2% (5)	
	<i>Estudios universitarios</i>	7% (5)	13.8% (4)	
Demencia	<i>Enfermedad de Alzheimer</i>	54.9% (39)	75.9% (22)	0.050
	<i>Fronto-temporal</i>	12.7% (9)	3.4% (1)	
	<i>Vascular</i>	9.9% (7)	3.4% (1)	
	<i>Mixta (EA+ Vascular)</i>	9.9% (7)	6.9% (2)	
	<i>Otras</i>	12.7% (9)	10.3% (3)	
Nº total de fármacos		7.77 ± 3.32	7.55 ± 3.32	0.562 ⁺
Paciente polimedicado	<i>Si</i>	83.1% (59)	79.3% (23)	0.655
	<i>No</i>	16.9% (12)	20.7% (6)	

⁺ t-Student

Tabla 11. Factores del cuidador relacionados con la adherencia según los resultados del test de Morisky Green.

Variables		Adherencia		p
		Si (n=71)	No (n=29)	
Tipo de cuidador	<i>Familiar de primer grado</i>	85.9% (61)	69% (20)	0.050
	<i>Otro tipo de cuidador</i>	14.1% (10)	31% (9)	
Sexo del cuidador	<i>Hombre</i>	18.3% (13)	34.5% (10)	0.081
	<i>Mujer</i>	81.7% (58)	65.5% (19)	
Nivel educativo del cuidador⁺	<i>Sin estudios</i>	5.6% (4)	10.3% (3)	0.546
	<i>Estudios primarios</i>	43.7% (31)	27.6% (8)	
	<i>Estudios medios</i>	21.1% (15)	27.6% (8)	
	<i>Estudios universitarios</i>	28.2% (20)	34.5% (10)	
	<i>No responde</i>	1.4% (1)	0% (0)	

⁺ n=70 para el grupo adherente, ya que se eliminó una persona que no respondió.

Finalmente, se realizó un análisis multivariante (Tabla 12) con las variables que mostraban un nivel de asociación con significación $p < 0.2$ para evaluar el impacto de cada factor en la adherencia (284,285). Este análisis identificó que tanto factores como el sexo masculino del cuidador, como el principal factor (OR = 3.512), seguidos del tipo de demencia (EA), el estado civil del paciente (soltero y/o divorciado) y el hecho de que el cuidador no fuese un familiar de primer grado resultaron ser variables predictoras de una posible falta de adherencia terapéutica.

Tabla 12. Modelo de regresión logística para la adherencia terapéutica.

Variable	Regresión Logística Binaria	
	OR Ajustado (IC 95%)	<i>p</i>
Sexo del cuidador	3.512 (1.124 - 10.973)	0.031
Enfermedad de Alzheimer [†]	3.065 (1.019 - 9.819)	0.046
Estado civil	2.011 (1.155 - 3.501)	0.014
Tipo de cuidador	0.190 (0.054 - 0.672)	0.010
Edad del paciente	0.325 (0.100 - 1.059)	0.062

[†]EA vs Otras demencias

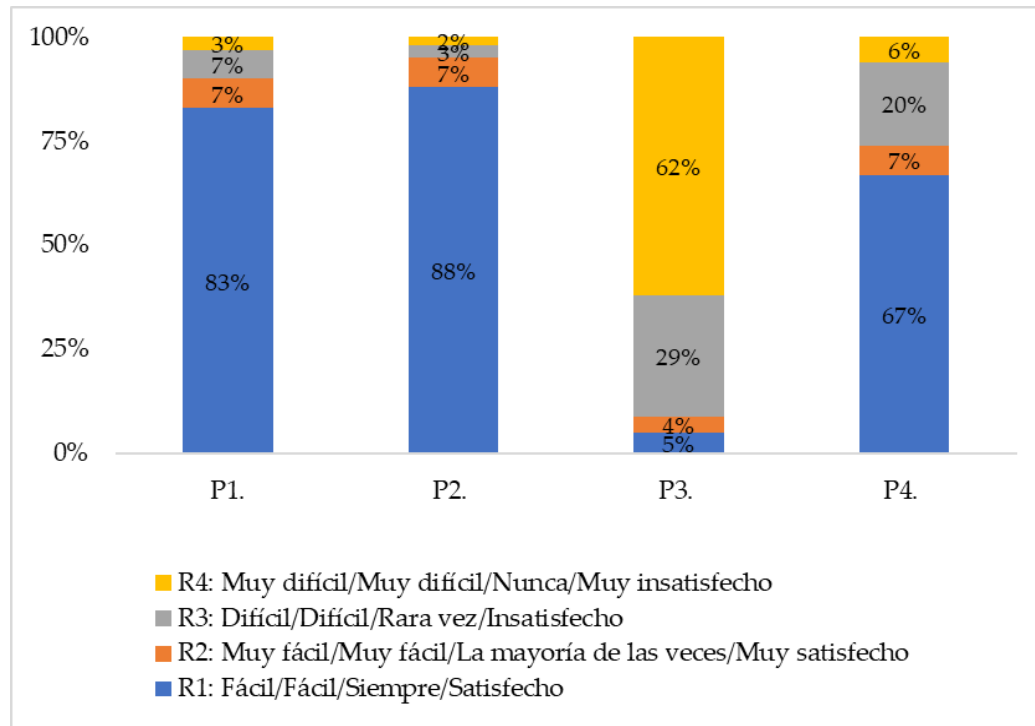
5.3 EVALUACIÓN DE LA SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO

La encuesta de satisfacción con el tratamiento realizada a los cuidadores mostró que el 90% consideraron fácil o muy fácil utilizar la medicación (Pregunta 1), el 95% consideraron fácil o muy fácil seguir el régimen de tratamiento (Pregunta 2), el 91% indicaron que la administración del tratamiento nunca o rara vez afectaba o interfería en su vida diaria (Pregunta 3) y el 74% indicaron que estaban satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento recibido para el paciente (Pregunta 4).

Respecto a la distribución de los resultados de la encuesta puede verse en la Figura 14 como cada columna representa una pregunta de la encuesta de satisfacción y los valores asignados a sus respuestas: R1 (Fácil/Fácil/Siempre/Satisfecho), R2 (Muy fácil/Muy fácil/La mayoría de veces/Muy satisfecho), R3 (Difícil/Difícil/Rara vez/Insatisfecho) y R4 (Muy difícil/Muy difícil/Nunca/Muy insatisfecho) se corresponden, por orden, a las respuestas específicas de cada pregunta, respectivamente.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre el sexo del cuidador (mujer) y la satisfacción con el tratamiento recibido por el paciente ($p < 0,025$).

Figura 14. Resultados encuesta de satisfacción al cuidador.



5.4 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

5.4.1. Prescripciones e identificación de interacciones farmacológicas

Se analizaron en la base de datos Lexi-Interact[®] los tratamientos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio obteniendo un total de 769 medicamentos prescritos englobados en 190 principios activos diferentes. En la Tabla 13 se muestran los fármacos prescritos con mayor frecuencia.

Tabla 13. Fármacos prescritos con mayor frecuencia.

Fármaco	N*	Código ATC	GRUPO ATC
Memantina	39	N06DX	Otros fármacos anti-demencia.
Donepezilo	37	N06DA	Anticolinesterasas.
Ácido Acetilsalicílico	35	B01AC	Inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina excl.
Omeprazol	34	A02BC	Inhibidores de la bomba de protones.
Quetiapina	28	N05AH	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas.
Atorvastatina	27	C10AA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
Rivastigmina	26	N06DA	Anticolinesterasas.
Lorazepam	17	N05BA	Derivados de la benzodiazepina.
Bisoprolol	17	C07AB	Agentes β -bloqueantes selectivos.
Citicolina	17	N06BX	Otros psicoestimulantes y nootrópicos.
Paracetamol	15	N02BE	Anilidas.
Levotiroxina	14	H03AA	Hormonas tiroideas.
Sertralina	14	N06AB	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
Metformina	13	A10BA	Biguanidas.
Escitalopram	12	N06AB	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
Pantoprazol	12	A02BC	Inhibidores de la bomba de protones.
Trazodona	10	N06AX	Otros antidepresivos
Furosemida	10	C03CA	Sulfonamidas, monofármacos.
Simvastatina	9	C10AA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
Venlafaxina	8	N06AX	Otros antidepresivos.

*N: número de veces que se prescribe el fármaco en un tratamiento.

ATC: Sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química.

Asimismo, el análisis realizado en la base de datos Lexi-Interact[®] encontró interacciones en un 87% de los pacientes, de ellos el 63,2% eran mujeres y el 36,8% hombres. El 32% de la población presentaba al menos una interacción con nivel de riesgo X o D, es decir, que está contraindicada la combinación de fármacos o que se debe considerar modificar el tratamiento, respectivamente.

Además, el 5,8% de los pacientes que presentaban interacciones tomaban plantas medicinales (Ginkgo biloba). En la Tabla 14 se detallan las combinaciones de fármacos con interacciones que se observan con mayor frecuencia.

Tabla 14. Parejas de fármacos con IF detectadas con mayor frecuencia.

Pareja IF	N	Código ATC	GRUPO ATC
Donepezilo- Quetiapina	18	N06DA- N05AH	Anticolinesterasas - Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas
Rivastigmina- Quetiapina	16	N06DA- N05AH	Anticolinesterasas - Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas
Quetiapina- Trazodona	16	N05AH- N06AX	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas - Otros antidepresivos
Bisoprolol- Donepezilo	12	C07AB- N06DA	Agentes β -bloqueantes selectivos - Anticolinesterasas
Escitalopram- Quetiapina	8	N06AB- N05AH	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina - Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas
Ác. Acetilsalicílico- Metformina	7	B01AC- A10BA	Inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina excl. - Biguanidas
Escitalopram- Omeprazol	7	N06AB- A02BC	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina - Inhibidores de la bomba de protones
Lorazepam- Quetiapina	6	N05BA- N05AH	Derivados de la benzodiazepina - Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas
Tramadol- Trazodona	6	N02AX- N06AX	Otros opioides - Otros antidepresivos
Ác. Acetilsalicílico- Sertralina	5	B01AC- N06AB	Inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina excl. - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Ác. Acetilsalicílico- Venlafaxina	5	B01AC- N06AX	Inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina excl. - Otros antidepresivos
Ác. Acetilsalicílico- Furosemida	4	B01AC- C03CA	Inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina excl. - Sulfonamidas, monofármacos

Amlodipino- Dutasterida/ Tamsulosina	4	C08CA- G04CA	Derivados de la dihidropiridina - Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos
Rivastigmina- Olanzapina	4	N06DA- N05AH	Anticolinesterasas - Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas
Quetiapina- Bisoprolol	4	N05AH- C07AB	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas - Agentes β - bloqueantes selectivos
Galantamina- Quetiapina	4	N06DA- N05AH	Anticolinesterasas - Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas
Quetiapina- Mirtazapina	4	N05AH- N06AX	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas - Otros antidepresivos
Quetiapina- Sertralina	4	N05AH- N06AB	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Quetiapina- Telmisartan/ Hidroclorotiazida	4	N05AH- C09DA	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas - Antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos
Rivastigmina- Risperidona	4	N06DA- N05AH	Anticolinesterasas - Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas

*N: número de veces que se detecta la IF en un tratamiento/paciente.

ATC: Sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química.

5.4.2. Características de las interacciones farmacológicas

Se encontraron un total de 689 de IF, organizadas en 448 pares de fármacos, obteniendo una media de $6,89 \pm 7,13$ (rango 0 - 31) IF por paciente. De todas las IF detectadas, se tomaron en cuenta las que son clínicamente relevantes, es decir, aquellas con un nivel de severidad grave y moderado, sin importar el nivel de evidencia o el grado de significación. En total, se encontraron 680 IF, las cuales se organizaron en 441 pares de fármacos.

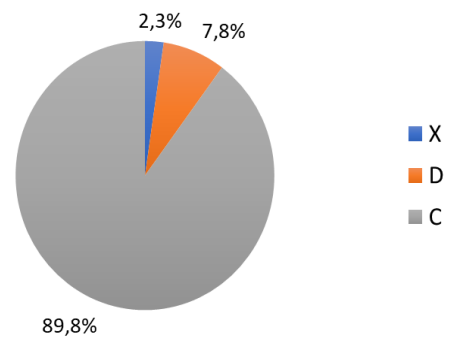
El total de interacciones identificadas por la base de datos Lexi-Interact[®] se encuentran compilados en el Anexo 12. En base a ello, se extraen los resultados y se analizan en detalle los datos obtenidos de las IF, clasificándolas en función del

tipo de interacción, nivel de riesgo, severidad, evidencia y evaluando su descripción.

Del total de IF detectadas y teniendo en cuenta el nivel de riesgo (Figura 15), severidad (Figura 16), el mecanismo de acción (Figura 17) y el nivel de evidencia (Figura 18), se observó la siguiente distribución de las IF y sus combinaciones binarias (parejas):

- En función del nivel de riesgo:
 - X: 16 IF (2,3%). 13 parejas
 - D: 54 IF (7,8%). 42 parejas
 - C: 619 IF (89,8%). 393 parejas

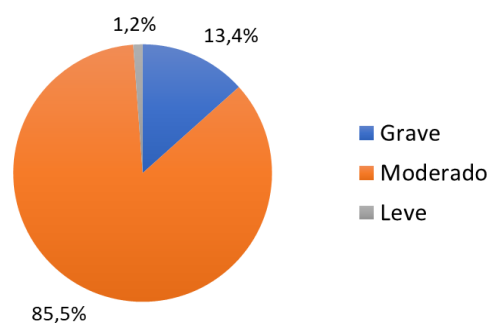
Figura 15. Distribución IF nivel de riesgo.



- En función del nivel de severidad:

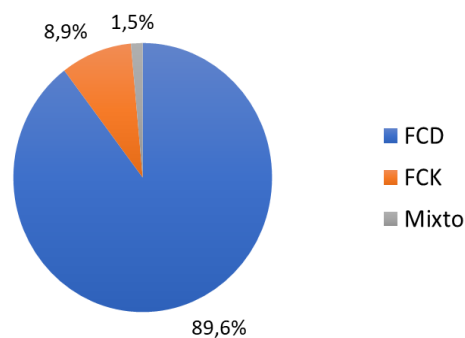
- Grave: 92 IF (13,4%). 69 parejas.
- Moderado: 589 IF (85,5%). 373 parejas.
- Leve: 8 IF (1,2%). 7 parejas.

Figura 16. Distribución IF nivel de severidad.



- En función del mecanismo de acción: *Figura 17. Distribución IF mecanismo de acción.*

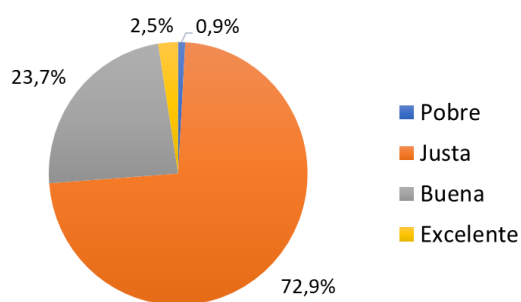
- Farmacodinámico: 618 IF (89,6%). 395 parejas.
- Farmacocinético: 61 IF (8,9%). 47 parejas.
- Mixto: 10 IF (1,5%). 6 parejas.



- En función del nivel de evidencia:

- Pobre 6 IF (0,9%)
6 parejas
- Justa: 502 IF (72,9%)
327 parejas
- Buena: 163 IF (23,7%)
108 parejas
- Excelente: 17 IF (2,5%)
7 parejas

Figura 18. Distribución IF nivel de evidencia.



En la Tabla 15 se describen las parejas de IF detectadas con mayor frecuencia indicando su nivel de riesgo, nivel de severidad, mecanismo de acción, relevancia y descripción de la interacción.

En el 24,5% de las parejas de interacciones identificadas por la base de datos Lexi-Interact®, quetiapina fue el fármaco involucrado con mayor frecuencia (N05AH: Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas), seguido del ácido acetilsalicílico (B01AC: Inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina excl.) con un 10%.

Se observó que donepezilo y rivastigmina, fueron los IChE que interaccionaban con mayor frecuencia con quetiapina, dando lugar a dos tipos de IF de severidad moderada, cuyo mecanismo de acción fue farmacodinámico y en las cuales se describió la posibilidad de potenciar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, así como disminuir el efecto terapéutico de los fármacos anticolinérgicos.

Se detectó que los antidepresivos, sertralina (N06AB: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y trazodona (N06AX: Otros antidepresivos) podían potenciar los efectos adversos y/o tóxicos de los antipsicóticos como quetiapina (N05AH: Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas).

De las 20 parejas de IF más frecuentes solamente una, compuesta por escitalopram (N06AB: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y omeprazol (A02BC: Inhibidores de la bomba de protones), poseía mecanismo de acción farmacocinético, relevancia excelente e indicaba la posibilidad de que omeprazol produjese un aumento de la concentración sérica de quetiapina con el consiguiente riesgo de aparición de eventos adversos

Tabla 15. IF detectadas con mayor frecuencia.

Combinación	N	Riesgo	Severidad	Mec. Acción	Relevancia	Descripción interacción
Quetiapina +						
Donepezilo	9	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
	9	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Trazodona	8	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.

Trazodona	8	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
	8	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Rivastigmina	8	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Lorazepam	6	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.

Sertralina	4	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Bisoprolol	4	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
	4	C	Moderada	FCD	Justa	Los antipsicóticos que causan prolongación del intervalo QT son capaces de intensificar el efecto de prolongación del QT de los fármacos antidepresivos que también lo prolongan.
Escitalopram	4	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.

Dutasterida/ Tamsulosina	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Ácido Acetilsalicílico +						
Metformina	7	C	Moderada	FCD	Justa	Los salicilatos son capaces de aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que disminuyen los niveles de glucosa en sangre.
Venlafaxina	5	C	Grave	FCD	Justa	Los ISRSN son capaces de intensificar la actividad antiplaquetaria de la aspirina.
Sertralina	5	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS son capaces de intensificar la actividad antiplaquetaria de la aspirina.
Furosemida	4	C	Moderada	FCD/ FCK	Justa	Los salicilatos pueden reducir la capacidad diurética de los diuréticos de asa. A su vez, los diuréticos de asa son capaces de incrementar los niveles en sangre de salicilatos.
Ginkgo Biloba	3	D	Grave	FCD	Justa	El ginkgo biloba puede aumentar la actividad anticoagulante de los salicilatos.
Bisoprolol + Donepezilo	6	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
	6	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.

Escitalopram + Omeprazol	7	C	Moderada	FCK	Excelente	El omeprazol tiene la capacidad de aumentar los niveles en sangre de escitalopram.
-------------------------------------	---	---	----------	-----	-----------	--

FCD: Farmacodinámico; FCK: Farmacocinético; IChE: Inhibidor de la Acetilcolinesterasa; ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ISRSN: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.; SNC: Sistema Nervioso Central.

Relevancia: Excelente (la presencia de la interacción se ha constatado mediante estudios controlados); Buena (la información disponible indica fuertemente la existencia de la interacción, aunque no se dispone de estudios bien controlados); Justa (la información existente es limitada, sin embargo, aspectos farmacológicos han llevado a los clínicos a sospechar que la interacción existe; o la documentación es sólida para un medicamento farmacológicamente similar). La información se basa en los datos obtenidos a través de la base de datos Lexi-Interact®

Agrupando las IF en función del tipo de descripción se obtuvieron un total de 157 de IF. Los veinte tipos de IF más frecuentes representaron el 60,7% del total de interacciones farmacológicas identificadas por la base de datos Lexi-Interact®, los cuales se recogen en la Tabla 16.

El 10,4% de las IF descritas presentaban una relevancia buena, un nivel de severidad moderado y describían la probabilidad de que la combinación de fármacos con propiedades depresoras del SNC son capaces de intensificar los efectos adversos y/o tóxicos de otros fármacos con actividad depresora del SNC.

Las IF que incluyeron a algún IChE constituyeron el 9,6% de las IF descritas, con una relevancia justa y un nivel de severidad moderado.

Se observó que el 58,5% de las IF descritas presentaban un nivel de severidad moderado, el 46,9% un nivel de relevancia justo, siendo el mecanismo de acción farmacodinámico el predominante en las IF descritas (59,1%).

Tabla 16. Descripción de las IF más frecuentes.

Frecuencia N (%)	Nivel de riesgo	Severidad	Mec. Acción	Relevancia	Descripción interacción
72 (10,4%)	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
46 (6,7%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
35 (5,1%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHÉ pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHÉ.
31 (4,5%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHÉ tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
31 (4,5%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos

					serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
29 (4,2%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que se asocian con niveles elevados de glucemia son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
22 (3,2%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que disminuyen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos que están asociados con bajos niveles de presión arterial.
22 (3,2%)	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
15 (2,2%)	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
15 (2,2%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS son capaces de aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos que reducen los niveles de glucemia.
14 (2%)	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
12 (1,7%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS son capaces de intensificar la actividad antiplaquetaria de la aspirina.

11 (1,6%)	C	Moderada	FCK	Justa	Los fármacos anticolinérgicos tienen la capacidad de elevar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y fármacos similares.
11 (1,6%)	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lormetazepam puede aumentar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
10 (1,5%)	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
9 (1,3%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHÉ pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
9 (1,3%)	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y fármacos similares tienen la capacidad de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
8 (1,2%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos con actividad antiplaquetaria tienen la capacidad de aumentar la actividad antiplaquetaria de otros fármacos con la misma acción.
8 (1,2%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos antidiabéticos pueden intensificar el efecto hipoglucémico de los fármacos que están asociados a la hipoglucemia.
8 (1,2%)	C	Moderada	FCD	Justa	Los salicilatos tienen la capacidad de aumentar la toxicidad de los IECA. Además, pueden reducir su respuesta clínica.

FCD: Farmacodinámico; FCK: Farmacocinético; IChE: Inhibidor de la Acetilcolinesterasa; IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; SNC: Sistema Nervioso Central.

Relevancia: Buena (la información disponible indica fuertemente la existencia de la interacción, aunque no se dispone de estudios bien controlados); Justa (la información existente es limitada, sin embargo, aspectos farmacológicos han llevado a los clínicos a sospechar que la interacción existe; o la documentación es sólida para un medicamento farmacológicamente similar). La información se basa en los datos obtenidos a través de la base de datos Lexi-Interact®

Se analizaron los tratamientos de todos aquellos pacientes que tenían prescrito en su tratamiento farmacológico un IChE y/o memantina (antagonista del receptor NMDA) para evaluar la aparición de posibles IF entre ellos y el resto de los fármacos concomitantes del tratamiento.

Al analizar los tratamientos en la base de datos Lexi-Interact[®], se obtuvieron un total de 97 interacciones farmacológicas entre los IChE y el resto de los fármacos administrados de forma concomitante, las cuales se recogen en la Tabla 17.

Del mismo modo, al analizar los tratamientos de aquellos pacientes que estaban en tratamiento con memantina se observó que no existían IF entre memantina (antagonista receptor NMDA) y el resto de los fármacos concomitantes.

De los IChE, donepezilo fue el fármaco que presentó mayor número de IF con el resto de los fármacos concomitantes, seguido de rivastigmina y galantamina, con un 51,5%, 41,3% y un 7,2% de IF respectivamente.

Tabla 17. IF entre IChE y el resto de los fármacos.

Combinación	N ⁺	Nivel de riesgo	Severidad	Mec. Acción	Relevancia	Descripción interacción
Donepezilo +						
Quetiapina	9	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
	9	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Bisoprolol	6	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
	6	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Aripiprazol	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.

Solifenacina	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.
Biperideno	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.
Carvedilol	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Fentanilo	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Nebivolol	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la

						capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Sulpirida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Haloperidol	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los antipsicóticos que tienen la capacidad de prolongar el intervalo QT pueden aumentar el efecto de prolongación del intervalo QT del haloperidol.
Levomepromazina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos

pacientes.

Rivastigmina +

Quetiapina	8	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Quetiapina	8	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Bisoprolol	2	X	Moderada	FCD	Justa	La rivastigmina puede aumentar la acción bradicárdica de los β -bloqueantes.
Carvedilol	2	X	Moderada	FCD	Justa	La rivastigmina puede aumentar la acción bradicárdica de los β -bloqueantes.
Diltiazem	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Olanzapina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto

						neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Risperidona	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Amitriptilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Clomipramina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Fluticasona/ umeclidinio/ vilanterol	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Haloperidol	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la

						capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Ipratropio/ Salbutamol-	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Metoclopramida	1	X	Grave	FCD	Justa	La rivastigmina puede potenciar los efectos adversos o tóxicos de la metoclopramida. Esta combinación, puede aumentar el riesgo de desarrollar reacciones adversas extrapiramidales.
Propranolol	1	X	Moderada	FCD	Justa	La rivastigmina puede aumentar la acción bradicárdica de los β -bloqueantes.
Solifenacina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Timolol	1	X	Moderada	FCD	Justa	La rivastigmina puede aumentar la acción bradicárdica de los β -bloqueantes.
Sulpirida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría

						dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Galantamina +						
Quetiapina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Atenolol	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Paroxetina	1	C	Menor	FCK	Buena	Los fármacos que inhiben el CYP2D6 tienen la capacidad de elevar los niveles en sangre de galantamina.

*FCD: Farmacodinámico; *FCK: Farmacocinético; IChE: Inhibidor de la Acetilcolinesterasa.

N⁺: Frecuencia de IF.

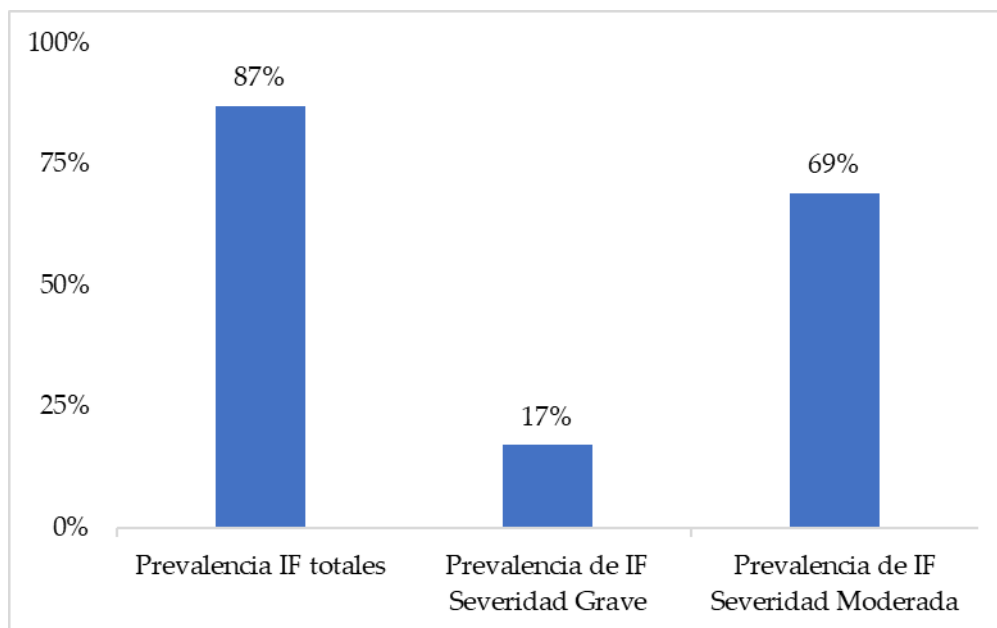
Relevancia: Excelente (la presencia de la interacción se ha constatado mediante estudios controlados); Buena (la información disponible indica fuertemente la existencia de la interacción, aunque no se dispone de estudios bien controlados); Justa (la información existente es limitada, sin embargo, aspectos farmacológicos han llevado a los clínicos a sospechar que la interacción existe; o la documentación es sólida para un medicamento farmacológicamente similar). La información se basa en los datos obtenidos a través de la base de datos Lexi-Interact[®]

5.4.3. Prevalencia de las interacciones farmacológicas.

Se analizó la prevalencia de todas las interacciones farmacológicas, como de las clínicamente relevantes, según los niveles de severidad grave y moderada (Figura 19):

- Prevalencia de IF totales (niveles de severidad): 87%
- Prevalencia de IF nivel de severidad grave: 17%
- Prevalencia de IF nivel de severidad moderado: 69%

Figura 19. Prevalencia de Interacciones Farmacológicas.



En la Tabla 18 y en la Tabla 19 se muestran las interacciones farmacológicas de nivel de severidad grave y moderado más frecuentes, respectivamente.

Tabla 18. IF más frecuentes con nivel de severidad grave.

Pareja de IF	N°	Nivel de riesgo	Mec. Acción	Relevancia	Descripción interacción
AAS-Venlafaxina	5	C	FCD	Buena	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS-Ginkgo biloba	3	D	FCD	Justa	El ginkgo biloba puede potenciar la actividad anticoagulante de los salicilatos.
Tramadol-Trazodona	3	D	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Tramadol-Trazodona	3	D	FCD	Buena	Los fármacos no opioides con propiedades serotoninérgicas depresoras sobre el SNC pueden intensificar tanto la actividad depresora del SNC como la actividad serotoninérgica de los opioides serotoninérgicos, lo que puede desencadenar un síndrome serotoninérgico.
AAS-Duloxetina	2	C	FCD	Justa	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
Zolpidem-Gabapentina	2	D	FCD	Justa	Los fármacos con propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC del zolpidem.
Tramadol-Lormetazepam	2	D	FCD	Justa	Los fármacos con propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.

AAS- Amitriptilina	2	C	FCD	Justa	Los antidepresivos tricíclicos son capaces de potenciar la actividad antiplaquetaria del AAS.
Olanzapina- Sulpirida	2	X	FCD	Justa	Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar los efectos adversos o tóxicos de sulpirida.
Zolpidem- Quetiapina	2	D	FCD	Justa	Los fármacos con propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC del zolpidem.

N: Frecuencia de IF.*

Relevancia: Excelente (la presencia de la interacción se ha constatado mediante estudios controlados); Buena (la información disponible indica fuertemente la existencia de la interacción, aunque no se dispone de estudios bien controlados); Justa (la información existente es limitada, sin embargo, aspectos farmacológicos han llevado a los clínicos a sospechar que la interacción existe; o la documentación es sólida para un medicamento farmacológicamente similar). La información se basa en los datos obtenidos a través de la base de datos Lexi-Interact®

Tabla 19. IF más frecuentes con nivel de severidad moderado.

Pareja de IF	N ⁺	Nivel de riesgo	Mec. Acción	Relevancia	Descripción interacción
Donepezilo- Quetiapina	9	C	FCD	Justa	Los IACHe tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Donepezilo- Quetiapina	9	C	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.
Quetiapina- Trazodona	8	C	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Quetiapina- Trazodona	8	C	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Quetiapina- Rivastigmina	8	C	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.
Quetiapina-	8	C	FCD	Justa	Los IACHe tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar

Rivastigmina					lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Escitalopram- Omeprazol	7	C	FCK	Excelente	El omeprazol puede elevar los niveles séricos de escitalopram.
AAS- Metformina	7	C	FCD	Justa	Los salicilatos pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los medicamentos que reducen los niveles de glucosa en sangre.
Bisoprolol- Donepezilo	6	C	FCD	Justa	Los IChE pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
Bisoprolol- Donepezilo	6	C	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.

N⁺: Frecuencia de IF.

Relevancia: Excelente (la presencia de la interacción se ha constatado mediante estudios controlados); Buena (la información disponible indica fuertemente la existencia de la interacción, aunque no se dispone de estudios bien controlados); Justa (la información existente es limitada, sin embargo, aspectos farmacológicos han llevado a los clínicos a sospechar que la interacción existe; o la documentación es sólida para un medicamento farmacológicamente similar). La información se basa en los datos obtenidos a través de la base de datos Lexi-Interact®

En el análisis univariante de las variables asociadas con la presencia de interacciones, se consideró la variable dependiente expresada como una variable categórica dicotómica, es decir, la presencia o ausencia de interacciones, evaluando el total de interacciones según el nivel de riesgo.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de interacciones y el uso de IChE ($p < 0,01$), así como con el número total de fármacos prescritos ($p < 0,014$). Por otro lado, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, se observó una relación entre la presencia de interacciones y el número de comorbilidades del paciente. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 20.

Tabla 20. Descripción de las variables según la presencia de IF.

Variables		Presencia IF		p
		Si (n=87)	No (n=13)	
Sexo paciente	Hombre	36,8% (32)	30,8% (4)	0.177
	Mujer	63,2% (55)	69,2% (9)	
Edad		80,6 ± 8,8	77,4 ± 7	0.455
Uso de IChE	Si	67,8% (59)	69,2% (9)	0.010
	No	32,2% (28)	30,8% (4)	
Nº total de fármacos prescritos		8,2 ± 3,2	4,4 ± 1,7	0.014 ⁺
Nº total de comorbilidades		5,2 ± 2,6	3,8 ± 1,8	0.076 ⁺

⁺ T-Student

5.5 PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA

De los 100 pacientes que participaron en el estudio, se excluyeron 3 de ellos para la revisión del tratamiento utilizando los criterios STOPP/START a causa de que su edad era inferior a 65 años. De los 97 pacientes, 89 (91,8%) presentaron alguna prescripción potencialmente inapropiada (PPI) frente a únicamente 8 pacientes cuya prescripción se consideró correcta (Tabla 21).

Tabla 21. Prevalencia de Prescripciones Potencialmente Inapropiadas (PPI).

		N	%
PPI	Prescripción correcta	8	8,2
	Error prescripción	97	91,8

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo ($p < 0,047$) en la prevalencia de PPI. Siendo mayor las PPI en mujeres respecto a los hombres. En los pacientes con comorbilidades como dislipemia ($p < 0,023$) (Figura 20) y diabetes mellitus tipo II ($p < 0,035$) (Figura 21) se observó que presentaban una mayor proporción de PPI que aquellos pacientes que no tenían diagnosticada dicha patología, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Figura 20. PPI en pacientes con dislipemia.

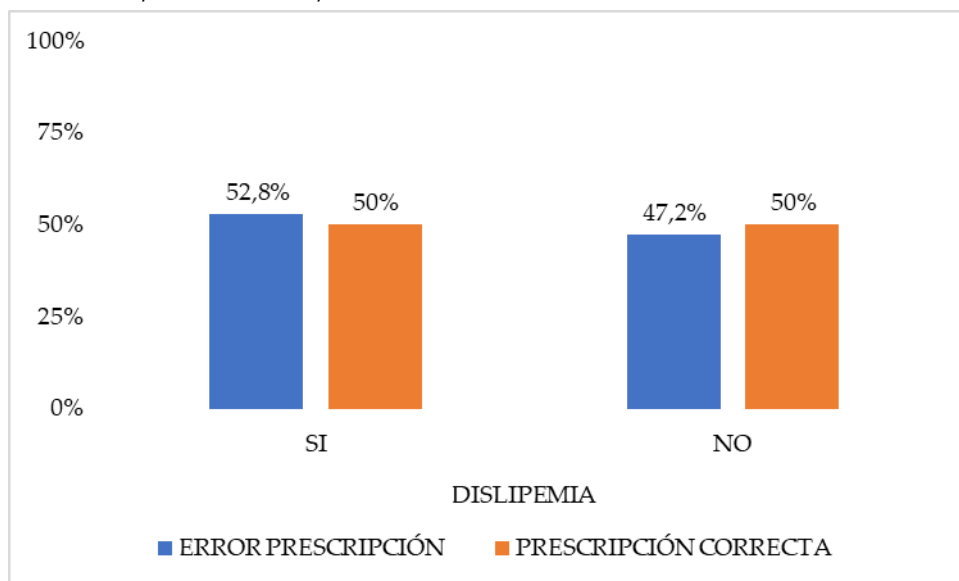
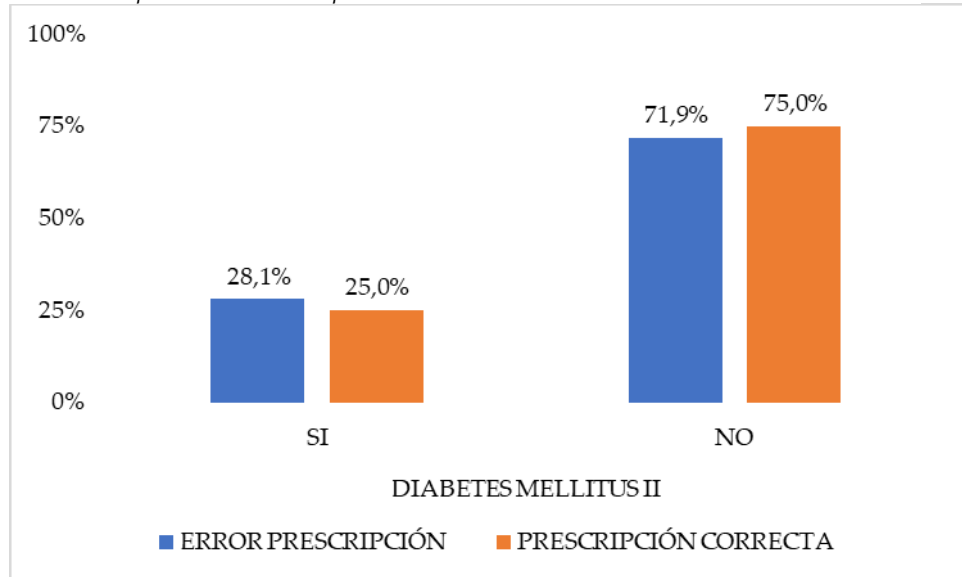


Figura 21. PPI en pacientes con DM tipo II.



Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de PPI y la edad, el nº comorbilidades, la HTA ni la presencia de cardiopatía isquémica. En la Tabla 22 se expresan las variables relacionadas con la PPI.

Tabla 22. Descripción de la variable PPI.

Variables		PPI		p
		Si (n=89)	No (n=8)	
Sexo paciente	Hombre	33,7% (30)	37,5% (3)	0.047
	Mujer	66,3% (59)	62,5% (5)	
Edad		80,8 ± 6,9	83,8 ± 9,6	0.151
Nº comorbilidades		5,22 ± 2,53	3,75 ± 2,25	0.463
HTA	Si	65,2% (58)	50% (4)	0.732
	No	34,8% (31)	50% (4)	
Dislipemia	Si	52,8% (47)	50% (4)	0.023
	No	47,2% (42)	50% (4)	
Cardiopatía isquémica	Si	33,7% (30)	25% (2)	0.252
	No	66,3% (59)	75% (6)	
DM tipo II	Si	28,1% (25)	25% (2)	0.035
	No	71,9% (64)	75% (6)	

La prevalencia de PPI según los criterios STOPP fue del 78,4%, con respecto a los criterios START, donde se obtuvo que un 59,8% de los pacientes presentaban error de prescripción por omisión de fármaco (Tabla 23)

Tabla 23. Descripción de pacientes con criterios STOPP/START.

		N	%
Criterios STOPP	Prescripción correcta	21	21,6
	Error prescripción	76	78,4
Criterios START	Prescripción correcta	39	40,2
	Error prescripción	58	59,8

Se observa una proporción de errores de prescripción más elevada por tener alguna prescripción inadecuada (Criterios STOPP) que por omitir la administración del fármaco correcto en una patología concreta (Criterios START).

Se observó que las mujeres presentaban un porcentaje de errores de prescripción muy elevada según los criterios STOPP, en comparación con los hombres ($p < 0,006$), así como los pacientes cuya edad era ≥ 80 años ($p < 0,024$).

Los pacientes con patologías asociadas, como la cardiopatía isquémica (Figura 22) y el hipotiroidismo (Figura 23), presentaron una proporción significativamente mayor de errores de prescripción según los criterios STOPP en comparación con aquellos pacientes que no tenían estas patologías asociadas, $p < 0,001$ y $p < 0,04$ respectivamente (Tabla 24).

Figura 22. Criterios STOPP en pacientes con cardiopatía isquémica.

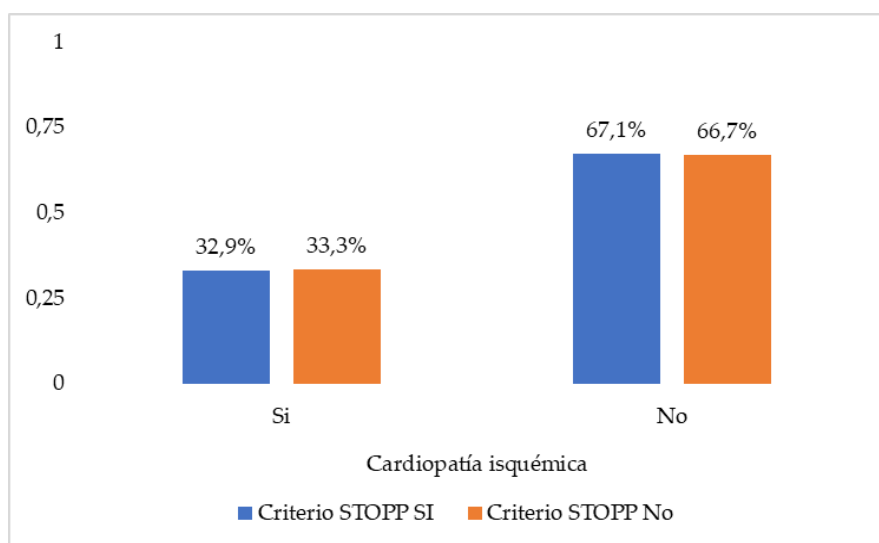


Figura 23. Criterios STOPP en pacientes con hipotiroidismo.

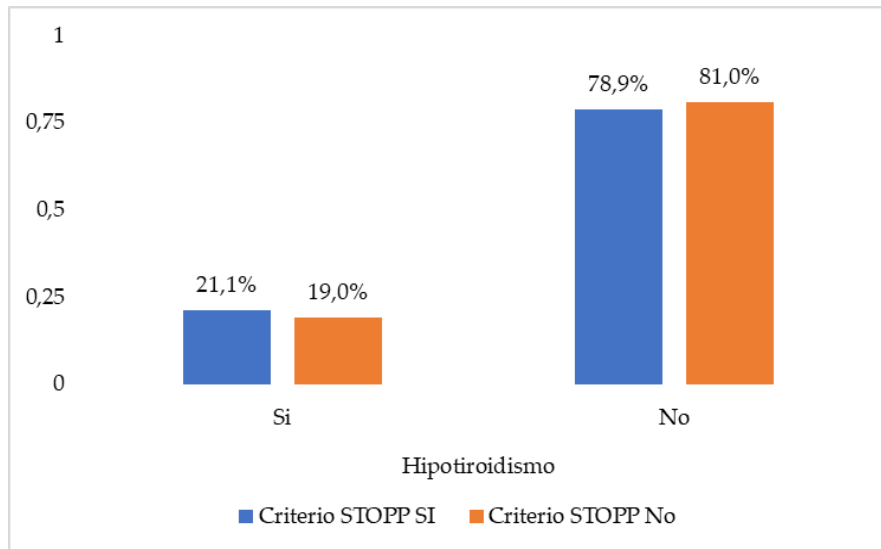


Tabla 24. Prevalencia de errores de prescripción tipo STOPP.

Variables		Criterios STOPP		p
		Si (n=76)	No (n=21)	
Sexo paciente	Hombre	34,2% (26)	33,3% (7)	0.006
	Mujer	65,8% (50)	66,7% (14)	
Edad	≤ 80 años	44,7% (34)	42,9% (9)	0.024
	> 80 años	55,3% (42)	57,1% (12)	
Nº comorbilidades		5,22 ± 2,49	4,67 ± 2,67	0.912
Dislipemia	Si	53,9% (41)	47,6% (10)	0.264
	No	46,1% (35)	52,4% (11)	
Cardiopatía isquémica	Si	32,9% (25)	33,3% (7)	0.001
	No	67,1% (51)	66,7% (14)	
Hipotiroidismo	Si	21,1% (16)	19% (4)	0.040
	No	78,9% (60)	81% (17)	

Sin llegar a obtener significación estadística, los pacientes cuya edad fue superior a 80 años presentaron mayores errores de prescripción según criterios START ($p < 0,088$). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas

en las demás variables mencionadas en la población estudiada con los criterios START (Tabla 25).

Tabla 25. Prevalencia de errores de prescripción tipo START.

Variables		Criterios START		p
		Si (n=58)	No (n=39)	
Sexo paciente	Hombre	32,8% (19)	35,9% (14)	0.102
	Mujer	67,2% (25)	64,1% (25)	
Edad	≤ 80 años	43,1% (25)	46,2% (18)	0.088
	> 80 años	56,9% (33)	53,8% (21)	
Nº comorbilidades		5,43 ± 2,33	4,62 ± 2,75	
HTA	Si	69% (40)	56,4% (22)	1.594
	No	31% (18)	43,6% (17)	
Depresión	Si	60,3% (35)	64,1% (25)	0.140
	No	39,7% (23)	35,9% (14)	
Dislipemia	Si	48,3% (28)	59% (23)	1.070
	No	51,7% (30)	41% (16)	
DM II	Si	25,9% (15)	30,8% (12)	0.280
	No	74,1% (43)	69,2% (27)	
Hipotiroidismo	Si	22,4% (13)	17,9% (7)	0.284
	No	77,6% (45)	82,1% (32)	

Los criterios STOPP detectados con mayor frecuencia fueron los siguientes:

- STOPP A1. (39,5%) Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica.
- STOPP D4. (39,5%) Benzodiazepinas durante ≥ 4 semanas (no hay indicación para tratamientos más prolongados; riesgo de sedación prolongada, confusión, pérdida de equilibrio, caídas, accidentes de tráfico; todas las benzodiazepinas deberían suspenderse de forma gradual si el tratamiento ha superado las 4 semanas, ya que al suspenderse de forma brusca existe riesgo de síndrome de abstinencia).

- STOPP K1. (39,5%) Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio).
- STOPP A2. (34,2%) Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento esté bien definida.

A continuación, se muestran todos los criterios STOPP detectados en los tratamientos farmacológicos (Tabla 26).

Tabla 26. Descripción criterios STOPP detectados.

CRITERIOS STOPP	N	%
Sección A. Indicación de medicación		
A1. Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica.	30	39,5
A2. Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento esté bien definida.	26	34,2
A3. Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase, como dos AINE; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de fármacos antes de considerar un nuevo fármaco).	5	6,6
Sección B. Sistema cardiovascular		
B3. Diuréticos tiazídicos cuando existe hipopotasemia (potasio sérico < 3,0 mmol/l), hiponatremia (sodio sérico < 130 mmol/l) o hipercalcemia (calcio sérico corregido > 2,65 mmol/l) significativas o con antecedentes de gota (las tiazidas pueden producir hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia y gota).	3	3,9
B9. Diuréticos de asa para el tratamiento de la hipertensión cuando existe incontinencia urinaria (pueden empeorar la incontinencia).	2	2,6
B11. Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem (riesgo de bloqueo cardíaco).	1	1,3
Sección C. Antiagregantes/anticoagulantes		
C1. AAS a dosis superiores a 160 mg/día (aumento del riesgo de sangrado sin mayor eficacia).	1	1,3

Sección D. Sistema nervioso central y psicótopos		
D1. Antidepresivos tricíclicos (ATC) en presencia de demencia, glaucoma de ángulo estrecho, trastornos en la conducción cardiaca, prostatismo o antecedentes de retención urinaria (riesgo de empeoramiento de estas enfermedades).	2	2,6
D2. Introducción de ATC como tratamiento antidepresivo de primera línea (mayor riesgo de efectos secundarios con ATC que con ISRS o ISRN).	1	1,3
D4. Benzodiazepinas durante ≥ 4 semanas (no hay indicación para tratamientos más prolongados; riesgo de sedación prolongada, confusión, pérdida de equilibrio, caídas, accidentes de tráfico; todas las benzodiazepinas deberían suspenderse de forma gradual si el tratamiento ha superado las 4 semanas, ya que al suspenderse de forma brusca existe riesgo de síndrome de abstinencia).	30	39,5
D5. Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o enfermedad demencia por cuerpos de Lewy (riesgo de efectos extrapiramidales graves).	1	1,3
D6. Anticolinérgicos/antimuscarínicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica).	1	1,3
D8. Anticolinérgicos/antimuscarínicos en pacientes con delirium o demencia (riesgo de empeoramiento de la cognición).	5	6,6
D7. Neurolépticos en pacientes con síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, salvo que estos sean graves y no respondan a otros tratamientos no farmacológicos (aumento del riesgo de ictus).	5	6,6
D9. Neurolépticos como hipnóticos, salvo que el trastorno del sueño se deba a psicosis o demencia (riesgo de confusión, hipotensión, efectos secundarios extrapiramidales, caídas).	1	1,3
Sección F. Sistema gastrointestinal		
F2. Medicamentos que suelen causar estreñimiento (p. ej., fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos, hierro oral, opioides, verapamilo, antiácidos con aluminio) en pacientes con estreñimiento crónico cuando existan alternativas que no estriñen (riesgo de exacerbar el estreñimiento).	1	1,3
F3. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica no complicada o la esofagitis péptica erosiva a dosis terapéuticas plenas durante > 8 semanas (está indicada	2	2,6

la disminución previa de la dosis o la retirada).		
F4. Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo (riesgo de empeoramiento de los síntomas parkinsonianos).	1	1,3
Sección G. Sistema respiratorio		
G5. Teofilina como monoterapia para la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (existen alternativas más seguras y efectivas; riesgo de efectos adversos por el estrecho margen terapéutico).	1	1,3
Sección H. Sistema musculoesquelético		
H1. AINE (exceptuando los inhibidores selectivos de la COX-2) con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de un IBP o un antagonista H2 (riesgo de reaparición de enfermedad ulcerosa).	1	1,3
H2. AINE con hipertensión grave (riesgo de exacerbación de la hipertensión) o con insuficiencia cardíaca grave (riesgo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca).	2	2,6
H7. Corticosteroides a largo plazo (> 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide (riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides).	1	1,3
Sección I. Sistema urogenital		
I2. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos selectivos en pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope miccional (riesgo de recurrencia del síncope).	2	2,6
Sección J. Sistema endocrino		
J6. Betabloqueantes en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia (riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia).	4	5,3
Sección K. Fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores.		
K1. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio).	30	39,5
K2. Neurolépticos (pueden producir dispraxia en la marcha, parkinsonismo).	7	9,2
K3. Vasodilatadores (bloqueantes alfa 1 adrenérgicos, antagonistas del calcio, nitratos de acción prolongada, IECA, ARA-II) en pacientes con hipotensión postural persistente (descenso recurrente	1	1,3

superior a 20 mmHg de presión sistólica, riesgo de síncope y caídas).		
K4. Hipnóticos-Z (p. ej., zopiclona, zolpidem, zaleplón) (pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia).	2	2,6
Sección L. Analgésicos		
L1. Uso de opioides potentes orales o transdérmicos (morfina, oxicodona, fentanilo, buprenorfina, diamorfina, metadona, tramadol, petidina, pentazocina) como tratamiento de primera línea para el dolor leve (inobservancia de la escala analgésica de la OMS).	5	6,6
L2. Uso de opioides pautados (no a demanda) sin asociar laxantes (riesgo de estreñimiento grave).	5	6,6
Sección N. Carga antimuscarínica/anticolinérgica		
N1. Uso concomitante de 2 o más fármacos con propiedades antimuscarínicas/anticolinérgicas (p. ej., antiespasmódicos vesicales, antiespasmódicos intestinales, ATC, antihistamínicos de primera generación) (riesgo de toxicidad antimuscarínica/anticolinérgica).	7	9,2

N: Número de veces que se detecta el criterio.

Los criterios START que se identificaron con mayor frecuencia fueron los siguientes:

- START E3. (34,5%) Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos.
- START E5. (20,7%) Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia.
- START C3. (17,2%) Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada o la demencia por cuerpos de Lewy (rivastigmina).
- START C2. (15,5%) Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes.

A continuación, se muestran todos los criterios START detectados en los tratamientos farmacológicos (Tabla 27).

Tabla 27. Descripción criterios START detectados.

CRITERIOS START	N	%
Sección A. Sistema cardiovascular		
A1. Antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de fibrilación auricular crónica.	1	1,7
A3. Antiagregantes (AAS, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica.	7	12,1
A5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica, salvo que el paciente esté en situación de final de vida o su edad sea > 85 años.	6	10,3
Sección B. Sistema respiratorio		
B3. Agonista beta-2 o antimuscarínico (p. ej., ipratropio, tiotropio) inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada.	1	1,7
Sección C. Sistema nervioso central y ojos		
C2. Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes.	9	15,5
C3. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada o la demencia por cuerpos de Lewy (rivastigmina).	10	17,2
Sección D. Sistema gastrointestinal		
D1. Suplementos de fibra (p. ej., salvado, ispaghula, metilcelulosa, sterculia) en la diverticulosis con antecedentes de estreñimiento.	1	1,7
Sección E. Sistema musculoesquelético		
E1. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide activa incapacitante.	2	3,4
E2. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T inferiores a -2,5 en múltiples puntos).	20	34,5
E4. Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia (densidad mineral ósea con T < -1,0 pero no	12	20,7

< -2,5 en múltiples puntos).		
E5. Inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., alopurinol, febuxostat) en pacientes con antecedentes de episodios de gota recurrentes.	1	1,7
Sección G. Sistema genitourinario		
G1. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía.	1	1,7
G2. Inhibidores de la 5-alfa reductasa para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía.	2	3,4
Sección H. Analgésicos		
H1. Opioides potentes en el dolor moderado o severo cuando el paracetamol, los AINE o los opioides de baja potencia no son apropiados para la gravedad del dolor o se han demostrado ineficaces.	3	5,2
H2. Laxantes en pacientes que reciben opioides de forma regular.	5	8,6

N: Número de veces que se detecta el criterio.

VI – DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos que hay disponibles sobre la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer y otro tipo de demencias, se centran en el tratamiento específico para la demencia, concretamente en los IChE, sin tener en cuenta el resto de medicación concomitante que tiene prescrito el paciente, siendo escasa la bibliografía disponible sobre ello. Además, el estudio de las IF, su clasificación y gravedad, en pacientes polimedicados con enfermedades neurodegenerativas es limitado.

Este estudio es significativo dado que se enfoca en la adherencia al tratamiento global del paciente a través de su cuidador principal y analiza la presencia de IF aportando información sobre la gravedad de estas, en un contexto clínico que ha sido limitadamente estudiado.

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

En cuanto a las características sociodemográficas de la muestra la proporción de hombres y mujeres se mantuvo en concordancia con la distribución habitual por sexos que se encuentra en otros estudios (93,150–152,286–289), siendo el sexo femenino el doble de participantes que de hombres.

La edad promedio fue de $80,2 \pm 8,6$ años, similar a la reportada en otros estudios (149,287,289,290). Con estas características nos encontramos con una muestra poblacional muy similar a la observada para la población española de más de 65 años (291). El estado civil de los sujetos, en su mayoría casado/a y/o viudo/a, coincide con la población de otros estudios (288).

Los datos que hacen referencia al nivel académico mostraron que la población estudiada tenía características similares a las observadas en sujetos con EA en otros estudios (149,151,152,290), presentando un bajo nivel educativo. La mayor parte de los pacientes incluidos en nuestro estudio nacieron entre los años

30 y 40, por lo que, debido a las circunstancias políticas y económicas de aquel momento tras la postguerra, su infancia debió desarrollarse en un contexto en el que las tasas de escolarización eran muy bajas, lo que se ajusta al bajo nivel educativo observado en este estudio.

En cuanto a las comorbilidades, los sujetos del estudio presentaron un promedio de $5,05 \pm 2,5$ problemas de salud por paciente, el 63% de los pacientes presentaba 4 o más patologías asociadas. La hipertensión arterial, el síndrome depresivo y la dislipemia fueron las patologías que presentaron mayor prevalencia. A parte de la demencia, los problemas de salud concordaban con patologías características de personas de edad avanzada, como pueden ser enfermedades del sistema cardiovascular. La prevalencia de HTA en los pacientes se sitúa en un 64%, por encima del indicado en otros estudios (133,169).

La depresión, por su parte, es una comorbilidad frecuente en las personas con EA (292), el tratamiento utilizado actualmente para ello son los ISRS. En nuestro estudio los ISRS más utilizados fueron, sertralina y escitalopram, ambos sin indicación incluida en ficha técnica para el tratamiento del síndrome depresivo en personas con EA u otras demencias. El efecto de los ISRS como tratamiento de la depresión en estos pacientes debería ser analizado, ya que puede ser que los síntomas depresivos reflejen la progresión de la demencia, más que la depresión clínica, consecuencia de una neurodegeneración más grave (293).

Un elevado número de comorbilidades, por lo general, conlleva una mayor ingesta asociada de medicación. En nuestro estudio se obtuvo un promedio de $7,7 \pm 3,3$ medicamentos por paciente, en donde el 19% tenían prescritos más de 10 fármacos, destacando el alto porcentaje de pacientes polimedicados (87%).

Los grupos terapéuticos prescritos con mayor frecuencia en la población estudiada, excluyendo los IChE fueron: A02BC Inhibidores de la bomba de protones (IBP) (52%), C10AA Inhibidores de la enzima HMG CoA reductasa (estatinas) (45%), B01AC Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparinas (38%), N06AX Otros antidepresivos (37%) y N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (32%). Investigaciones adicionales sobre el uso concomitante de fármacos indican que entre los grupos terapéuticos con más número de prescripciones se encuentran los fármacos antihipertensivos 71,4% (294,295), 41,8% (281), fármacos antiulcerosos (IBP)

utilizados como protección gástrica cuando se emplean medicamentos lesivos de la mucosa intestinal (AAS, AINE etc.) 66,7% (294); 50,6% (275), fármacos hipolipemiantes (estatinas) 48,6% (294); 45,3%(275) y las benzodiazepinas 27,7% (294); 17,4% (281).

Respecto a los fármacos antihipertensivos, en el que se incluyen gran variedad de grupos terapéuticos, éstos presentan una amplia prescripción en nuestra población (67%), cifra similar a la reportada en otros estudios (294).

Los datos sociodemográficos respecto a los cuidadores principales mostraron que la población estudiada, presentaban características similares a las observadas en sujetos de otros estudios (93,289): más de tres cuartas partes de los cuidadores eran mujeres (77%), en su mayoría hijas o esposas (58%) y solamente un 13% eran cuidadores formados, con un nivel educativo medio. Ello está en concordancia con lo observado en los países evaluados por la organización Alzheimer's Disease International (296).

La prevalencia de EA en los sujetos de estudio es similar a la indicada por el informe de "Alzheimer & Dementia The Journal of the Alzheimer's Association" de 2021 Datos y Cifras sobre la Enfermedad de Alzheimer(81).

La DFT es la tercera causa de demencia neurodegenerativa, donde el 60% de los pacientes son menores de 60 años con una prevalencia global del 3%. En nuestro estudio representa el 10% de los sujetos con una media de edad que se sitúa en los $73,3 \pm 9,68$ años, encontrándonos con una prevalencia y una media de edad superior a la reportada en otros estudios (19,114,117).

Es frecuente que personas con demencia presenten cambios cerebrales asociados a más de una causa de demencia, como ocurre en aquellos pacientes diagnosticados con demencia mixta, la cual es común en edades avanzadas, donde los mayores de 85 años tienen más probabilidades de presentar dos o más causas de demencia que los menores de 85 años. En nuestro estudio este tipo de demencia alcanza una prevalencia (9%) y una edad media de $82 \pm 5,79$ años superior al de otros estudios (13). Sin duda esta diferencia de prevalencia en los distintos tipos de demencia donde ésta es superior radica en que nuestros datos se refieren a una muestra local y en un lugar específico, la asociación de pacientes con demencia, lo cual puede no ser una representación exacta de la población en general.

Respecto a los fármacos para la EA, la memantina es el fármaco que más número de prescripciones tiene (39%), y en el 66,7% de los casos se prescribe concomitantemente con uno de los IChE, de manera que se potencia el efecto, beneficiándose de que la memantina posee un mecanismo de acción distinto y que ha demostrado tener efectos sinérgicos con los IChE (297).

De los tres IChE, donepezilo fue el fármaco más utilizado (37%), bien en monoterapia (21%) o combinado con memantina (16%), posiblemente es IChE más estudiado (92), su efectividad es semejante a rivastigmina y galantamina pero en diversos estudios ha demostrado poseer mejor perfil de eventos adversos y mayor tolerancia (298), lo cual concuerda con los datos aportados por Carracedo et al (299) donde donepezilo fue el fármaco más empleado en monoterapia (29%) y de forma concomitante con memantina (13%).

6.2 ADHERENCIA Y FIGURA DEL CUIDADOR

En general, los resultados muestran una falta de adherencia al tratamiento del 29%, similar a los valores encontrados en otros estudios, que oscilan del 10,7% al 42% (161,174,175,290,300,301). Existen varias revisiones bibliográficas sobre la adherencia al tratamiento en pacientes ancianos con demencia (151,152,300–302) aunque la mayoría se centran en la adherencia a la farmacoterapia y la duración del tratamiento específico más que en los factores que pudieran incrementar la adherencia (151), a diferencia del presente estudio, centrado en la adherencia.

Los resultados encontrados en nuestro estudio para la asociación entre demencia o deterioro cognitivo y el incumplimiento de la medicación concuerdan con sus hallados por El-Saifi et al. (301). De forma similar, se identificaron los factores que contribuyen a la falta de adherencia a la medicación, incluidos los relacionados con el tratamiento, el paciente, los profesionales sanitarios, la propia enfermedad, así como factores socioeconómicos. Además, en el presente estudio se observó que los pacientes con demencia de tipo EA presentaban una menor adherencia al tratamiento en comparación con los pacientes con otros tipos de demencia como, por ejemplo, la DV o DFT, que no fue analizado por El-Saifi et al. (287).

Esta baja adherencia puede estar asociada con la prescripción de un mayor número de fármacos específicos (por ejemplo, IChE, antagonistas de los receptores NMDA) y la polimedicación, con la consiguiente posible mayor incidencia de efectos adversos (303). Ambas situaciones, junto con el deterioro de la función cognitiva (304,305) han demostrado ser factores de falta de adherencia al tratamiento (306–308).

Otro aspecto evaluado en el presente estudio muestra que la administración de la medicación no afectaba a la vida del cuidador y no actuaba como barrera para la adherencia. En la revisión llevada a cabo por Campbell et al. (152) centrada en las principales barreras para la adherencia en pacientes con deterioro cognitivo, independientemente del grado de deterioro, así como en las intervenciones dirigidas a mejorar el cumplimiento terapéutico, identificó una amplia variedad de barreras a la adherencia a la medicación. Por un lado, barreras que afectaban tanto a pacientes con y sin deterioro cognitivo, tales como, la memoria, el conocimiento del paciente sobre la medicación, la alfabetización sanitaria, la preocupación por la aparición de eventos adversos y el coste del tratamiento. Por otro lado, también identificó barreras relativas específicamente a pacientes con deterioro cognitivo, como pueden ser, la comprensión de nuevas instrucciones para la toma de medicación, vivir solo en comunidad, factores relacionados con la relación con el cuidador, la preocupación del cuidador por administrar medicación cuando el paciente está agitado o poco colaborador y la carga del cuidador.

Los resultados indicaron una amplia variedad de obstáculos para el cumplimiento terapéutico, como una comunicación inadecuada con los profesionales sanitarios, relaciones deficientes entre el paciente y el cuidador y dificultades para programar la logística dentro de las rutinas asistenciales. Sin embargo, se observó que la administración de la medicación no afectaba a la vida del cuidador y no actuaba como barrera para la adherencia.

En conjunto, los resultados de nuestro estudio mostraron que el 71% de los pacientes presentaban una adherencia satisfactoria al tratamiento en comparación con otros estudios que midieron la adherencia terapéutica también a través del cuidador principal del paciente (95,161). En un estudio multicéntrico, observacional, transversal (95) se encontró una adherencia al tratamiento del 63%,

aunque evaluaron el grado de adherencia a la formulación transdérmica frente a la formulación oral de rivastigmina, un objetivo diferente del estudio actual, pero con valores similares de adherencia. Otro estudio similar (161) observó un grado de adherencia del 70,2% a fármacos para la demencia antes y después de una intervención farmacéutica en un ambulatorio geriátrico.

Los hallazgos concuerdan con estudios anteriores, e identifican posibles factores que pueden mejorar la adherencia al tratamiento, en particular los relacionados con el cuidador. De hecho, se ha sugerido que un apoyo social elevado, y especialmente familiar, mejora la adherencia al tratamiento (309).

Así, cuando se analizó el papel del cuidador para mejorar la adherencia al tratamiento, se observó un mayor grado de adherencia cuando el cuidador era una mujer y/o un familiar de primer grado (Tabla 10), en especial el cónyuge, probablemente asociado a una mayor dedicación y afectividad debido a una alta afinidad personal, que parece tener un papel en el seguimiento de la medicación del paciente proporcionando una alta calidad (174). Esto contrasta con otros estudios (302,310,311) en los que la relación paciente-cuidador o el género del cuidador no son factores determinantes de una mejor adherencia al tratamiento o se consideraron incluidos en los grupos con menor adherencia.

De forma similar, el estudio de Smith et al. (286) demuestra que la presencia de un cuidador, especialmente cuando el cuidador es un familiar de primer grado, mejora la adherencia al tratamiento (85,9%) en pacientes con múltiples patologías y polimedicados. Igualmente, otros factores relacionados con el cuidador que han demostrado ser fuertes determinantes de la adherencia a la medicación (300) son un bajo nivel cognitivo del cuidador, la autoeficacia, los conocimientos sanitarios y la relación paciente-cuidador, fueron características significativas en el grupo de menor adherencia (286), en contraste con el presente trabajo, donde el grado de parentesco se asocia a una mejor adherencia.

Un resultado similar se encontró en el estudio de Galindo-Ocaña et al. (312) que relacionó la presencia de un cuidador con una mejor adherencia terapéutica (83% frente a 65%; $p = 0,005$).

Cabe señalar que estos resultados respecto a la adherencia se obtuvieron de forma diferente. En el presente estudio, la adherencia al tratamiento se evaluó mediante la prueba de Morisky-Green-Levine, a diferencia del estudio que

analizó la adherencia a la medicación en pacientes con múltiples patologías utilizando un cuestionario validado (313) para la identificación de PRM en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario (312). Así pues, utilizando diferentes formas de medición se puede concluir que la presencia y el soporte proporcionado de un cuidador puede ser crucial para alcanzar alrededor del 80% de adherencia al tratamiento. Asimismo, Aggarwal et al. observó (314) que los pacientes con un cuidador tenían un 40% menos de probabilidades de no cumplir la medicación en comparación con los pacientes sin cuidador, aunque los estudios no se realizaron con pacientes con demencia, sino con pacientes cardíacos, por lo que el papel del cuidador puede ser diferente. Por otro lado, Galindo-Ocaña et al. (312) definía como adherente a un paciente cuando éste tomaba más del 80% de todas las dosis de la medicación prescrita en la última semana, un criterio diferente al usado en nuestro estudio.

Por el contrario, en el presente trabajo, el análisis multivariante identificó como variables predictoras de una posible falta de adherencia terapéutica el sexo masculino del cuidador, tener un cuidador que no es un familiar de primer grado (Tabla 10), el tipo de demencia de la enfermedad de Alzheimer y el estado civil soltero y/o divorciado (Tabla 11).

Esta diferencia entre sexos también se ha señalado en el estudio de Laghari et al. (315) donde se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la no adherencia al tratamiento y los cuidadores varones de niños en tratamiento antituberculoso utilizando también un análisis multivariante. Además, estos resultados, al igual que en el estudio de Sink et al. (311), pueden apoyar la hipótesis de que ciertas características del cuidador, como el sexo masculino o el grado de parentesco con el paciente pueden contribuir a un cumplimiento reducido y deficiente por parte del paciente.

6.3 SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO

Los resultados muestran una mayor satisfacción con el tratamiento que recibe el paciente por parte de las mujeres cuidadoras. Además, los cuidadores de primer grado consideran fácil el uso de los tratamientos prescritos al paciente. Aproximadamente tres cuartas partes de los cuidadores están satisfechos con el

tratamiento recibido por los pacientes y el 95% de ellos consideran fácil o muy fácil seguir el régimen de tratamiento prescrito.

Un metaanálisis realizado por Barbosa et al. (316) suscita que una alta satisfacción con el tratamiento farmacológico se asocia con una mayor adherencia terapéutica, lo cual se cumple en el presente estudio, ya que se observa una mayor proporción de pacientes adherentes entre aquellos cuyo cuidador principal es del sexo femenino quienes a su vez muestran una mayor satisfacción con el tratamiento.

Varios estudios (95,150,169), a pesar de centrarse únicamente en la medicación antidemencia, compararon el cumplimiento terapéutico del paciente y la satisfacción de los cuidadores respecto a las formulaciones orales y transdérmicas de los IChE, en concreto del fármaco rivastigmina. Los resultados mostraron que los cuidadores de aquellos pacientes tratados con la formulación transdérmica estaban más satisfechos con el tratamiento y los pacientes presentaban un mayor nivel de cumplimiento que aquellos que recibían medicación oral.

Este factor parece ser intrínseco al cuidador, como se indica en un estudio centrado en la adherencia y la satisfacción en pacientes con hipertensión (317). Además, la demencia es una enfermedad que afecta al bienestar de los cuidadores (318), y la inclusión de la perspectiva de los cuidadores es necesaria para comprender mejor la experiencia de las personas que viven con demencia incluidos en el estudio.

Valorando los datos presentados, podemos considerar que la relación entre el sexo femenino del cuidador y la satisfacción global con el tratamiento que recibe el paciente pudo contribuir a una mejor adherencia terapéutica de los pacientes.

6.4 POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE CON DEMENCIA

El presente estudio pone de manifiesto el alto porcentaje de pacientes ancianos con demencia que están polimedicados (83%). En general, el uso concomitante de múltiples fármacos es muy común entre la población anciana en los países desarrollados; no obstante, los datos de prevalencia de polimedicación

reportados en la literatura varían ampliamente entre estudios (184,185,199,205,319) oscilando entre el 29,6-91,7%. Esta variabilidad puede ser debida a la diferencia de localización geográfica de los estudios, de corte transversal, que han sido realizados en diferentes países de la Unión Europea y Estados Unidos.

Así en un estudio (203) longitudinal de cohortes noruego se analizó la asociación entre el número de fármacos prescritos con el declive funcional de la demencia por EA y por DCL durante un periodo de cinco años. Observaron que el número de medicamentos prescritos al inicio del estudio comparado con el quinto año de seguimiento había aumentado de 3,92 + 2,51 en EA y de 4,52 + 2,7 en DCL a 7,28 + 4,42 en EA y 8,11 + 5,16 para la DCL, asociando un mayor deterioro de la enfermedad cuantos más fármacos usaba el paciente. En nuestro estudio podemos observar una media de fármacos en pacientes con EA (7,7 ± 3,3) similar a la reportada en el estudio anterior.

La gran proporción de pacientes polimedificados también fue descrita en un estudio (185) transversal llevado a cabo a nivel nacional en los Estados Unidos (174). Se demostró la gran proporción de adultos mayores con demencia que acudían a las consultas ambulatorias afectados por polimedicación, no solamente por fármacos con acción en el SNC, sino por una amplia gama de medicamentos. Estos datos reportan información que concuerda con la obtenida en nuestro estudio, donde los pacientes tienen prescritos una alta proporción de fármacos pertenecientes a grupos terapéuticos que no actúan a nivel del SNC.

Puede inferirse que la polimedicación se ha constituido como un problema de salud pública de primer orden, no solo por su prevalencia entre los ancianos frágiles o muy ancianos, o por sus consecuencias, sino también por ser un fenómeno creciente. Un estudio (319) transversal sobre la asociación entre polimedicación, la función cognitiva y las comorbilidades relacionadas (depresión, HTA y/o diabetes) en pacientes mayores, evidenció que aquellos mayores polimedificados presentaban 3,71 veces más probabilidades de sufrir deterioro cognitivo que aquellos que no estaban polimedificados. De forma similar, los estudios de Brunet et al. (320) y Von-Renteln Kruse et al. (321) indicaron que entre el 82% y el 98% de las personas mayores hospitalizadas con demencia estaban polimedificadas.

Aunque varios estudios (322,323) han mostrado una correlación negativa entre pacientes polimedicados y la adherencia terapéutica, siendo ésta peor cuando mayor es el número de medicamentos, en nuestro estudio, no se obtuvo correlación entre el número de fármacos prescritos o si el paciente era polimedicado con una peor adherencia terapéutica, a pesar de que la prevalencia de pacientes polimedicados y el número medio de fármacos por paciente fuese similar a lo reportado en la literatura.

Hay que tener muy presente la importancia de la polimedicación, ya que es un potencial problema de salud en la población actual, comprendida sobre todo por personas de edad avanzada, pluripatológicos y cuyo cuidador principal, en muchas ocasiones, suele ser su pareja, la cual puede presentar dificultades parecidas, donde al paciente se le prescribe un gran número de medicamentos. En esta línea es necesario un seguimiento farmacoterapéutico estricto por parte del farmacéutico y una adecuada atención sanitaria desde un enfoque multidisciplinar.

6.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Este estudio observacional proporciona información adicional sobre la epidemiología y gravedad potencial de las IF en pacientes adultos con demencia, destacando su elevada prevalencia en la población (87%).

La comparación de los resultados obtenidos con otros estudios resulta compleja por las diferentes metodologías y escenarios analizados. En la literatura científica se encuentran estudios sobre IF en pacientes adultos con demencia, tanto a nivel hospitalario (287,324,325) como ambulatorio (295,326). Sin embargo, desde la perspectiva demográfica de la población estudiada, la distribución de sexos y la edad media de los pacientes incluidos en el presente estudio, éstos fueron similares a la reportada en los estudios encontrados en este ámbito, cuyos valores de edad expresados como la media están comprendidos entre 80,1-83,2 años (287,324,325), o como mediana entre 76-77 años (rangos 71-81) (295,326). Por otra parte, también se observa una prevalencia superior del sexo femenino (50,8-68,5%) frente al masculino en todos los estudios (287,295,324-326), como ocurre en nuestro estudio.

Normalmente, los estudios sobre IF en pacientes con demencia muestran unas prevalencias muy altas, no obstante, hay heterogeneidad entre ellas (43,2-76%) (287,324,325). Esto puede ocurrir debido a las diversas metodologías empleadas (diseño, variables recopiladas, bases de datos etc.). En este estudio se ha observado una alta prevalencia de interacciones potencialmente relevantes, lo que destaca la importancia de evaluarlas en el ámbito clínico y la relevancia del problema que las interacciones causan en el día a día.

Un aspecto relevante que influye en los resultados es la base de datos utilizada. En un escenario similar al nuestro a pesar de no incluir pacientes en todos los estadios de demencia para la detección de IF, Oesterhus et al. (326) estudiaron el uso de psicofármacos entre pacientes ambulatorios con demencia leve con el objetivo de identificar PPI e IF. Emplearon una base de datos de la Agencia Noruega de Medicamentos que emplea una escala de 3 puntos para clasificar las IF en categorías de gravedad/severidad creciente: 1- IF sólo de interés académico, 2- IF para la cual los médicos deben tomar precauciones y 3- los fármacos no deben combinarse por causar daño permanente al paciente. Su escala de gravedad se asemeja a la utilizada en nuestro estudio mediante la base de datos Lexi-Interact[®] con los niveles de severidad y riesgo. Cabe destacar que, para un escenario similar, utilizando la base de datos Lexi-Interact[®], la prevalencia observada fue del 87%, superior a la descrita en el estudio (41%).

En cambio Trevisan et al.(295), mediante un estudio multicéntrico italiano, investigaron la asociación entre la progresión del deterioro cognitivo y el régimen de tratamiento farmacológico, y su posible asociación con las IF. Para el estudio incluyeron pacientes geriátricos con demencia mayores de 65 años, a diferencia de nuestro estudio, donde sí se incluyeron pacientes con una edad inferior a 65 años y con demencia de inicio precoz. Utilizaron la base de datos INTERcheck[®] Computerized Prescription Support System, desarrollada por el Instituto Mario Negri de Investigación Farmacológica, que, a diferencia de nuestro estudio, medía además la carga anticolinérgica de los fármacos administrados. Asimismo, la clasificación de las IF empleada por la base de datos es similar a la utilizada en nuestro estudio, realizada en base al impacto clínico y empleando cuatro clases de severidad (leve, moderado, grave y severa). En cuanto a la prevalencia detectada, ésta es inferior (45%) a la reportada en nuestro estudio (87%).

Por otra parte, Sönnnerstam et al. (325) y Bogetti-Salazar et al. (324) estudiaron la prevalencia de IF en pacientes ancianos con demencia en un entorno hospitalario, distinto al presente estudio, analizando el perfil de IF mediante diferentes bases de datos: Micromedex Drug® y la base de datos de interacciones Janusmed® (antes llamada Sfinx), respectivamente.

Sin embargo, el perfil de interacciones varía bastante según la base de datos utilizada. Diversos autores han manifestado la variabilidad que existe entre las distintas bases de datos, con discrepancias significativas en la obtención de la prevalencia de la interacción en una muestra similar cuando es evaluada por distantes bases de datos (327,328).

La media de fármacos utilizados por paciente en el presente estudio fue de $7,7 \pm 3,3$, similar al estudio de Sönnnerstam et al.(325) y superior a los datos del estudio de Bogetti-Salazar et al (324).

La mayoría de IF detectadas se produjeron entre los fármacos para el tratamiento de la demencia, en concreto donepezilo y rivastigmina, y los destinados al tratamiento de las comorbilidades, entre ellos: antipsicóticos, antidepresivos y antihipertensivos. En este resultado influye el contexto de estudio, con una alta utilización de fármacos de soporte para el manejo de los síntomas conductuales del paciente, en nuestro estudio quetiapina fue el fármaco antipsicótico involucrado con más frecuencia en las IF. Se ha descrito previamente una tendencia similar en el uso de estos fármacos, como describen Ruangritchankul et al (287) y Bogetti-Salazar et al (324).

Uno de los tratamientos más utilizados para la depresión son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ISRS se recomiendan actualmente como tratamiento de primera línea para la depresión en adultos mayores según varias guías clínicas (329). Este grupo de antidepresivos debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Sertralina fue el ISRS involucrado con más frecuencia en las IF con antipsicóticos, pudiendo potenciar los efectos adversos y/o tóxicos de éstos. Es por tanto necesario realizar estudios clínicos para confirmar estos hallazgos.

El perfil de prescripciones coincide con el descrito previamente en la misma población, con semejanzas tanto en los fármacos más prescritos como en el número de fármacos por tratamiento.

En este estudio, más de un tercio de los pacientes ancianos con demencia estaban expuestos a una IF potencial lo que coincide con los estudios de Ruangritchankul et al. (287) y Bogetti-Salazar et al. (324). Al igual que en otros estudios (326), entre las IF más frecuentes con nivel de severidad moderada se encuentra la combinación de β -bloqueantes con IChE, interacción que puede incrementar el riesgo de bradicardia en el paciente.

Entre los pacientes con demencia o con inicio de deterioro cognitivo es frecuente el uso de plantas medicinales (330,331), especialmente Ginkgo biloba, por sus propiedades neuroprotectoras y antioxidantes (332). En nuestro estudio el 5,8% de los pacientes que presentaban interacciones tomaban plantas medicinales. Entre las IF causadas por Ginkgo biloba con nivel de severidad grave cabe destacar la IF con AAS aumentando el riesgo de hemorragia al incrementar el efecto anticoagulante de los salicilatos, datos similares con fármacos anticoagulantes (warfarina) se observan en otros estudios (326).

A diferencia de otros estudios (287,295,324,325), en el presente estudio se analizó el tipo de interacción según su mecanismo de acción. Entre las interacciones detectadas, predominaron en general, aquellas con mecanismo de acción farmacodinámico.

Se procedió a analizar las IF con mecanismo de acción farmacodinámico en base al tipo de descripción que presentaban, siendo las más frecuentes aquellas causadas principalmente por fármacos que deprimen el SNC, los cuales pueden aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos depresores; seguidas de aquellas en donde los fármacos con efecto hipotensor pueden aumentar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos y aquellas con riesgo de disminuir el efecto terapéutico tanto de fármacos anticolinérgicos como de los IChE cuando éstos se administran conjuntamente. Todo ello permite, a diferencia de otros estudios (287,295,324,325), obtener información relevante de aquellas combinaciones de fármacos que se usan con más frecuencia en la práctica clínica diaria y pueden producir eventos

secundarios en el paciente derivados de la IF, que ayude a mejorar el abordaje terapéutico por parte de los profesionales sanitarios.

Un factor para tener en cuenta es el hecho de que la evidencia y/o relevancia que soportan las IF detectadas según la base de datos Lexi-Interact® es “Justa” en el 73% de los tratamientos analizados y “Buena” en el 23,5%, datos importantes a tener en cuenta, ya que añaden valor a la evaluación de la IF y que en otros estudios no se relata, a excepción del estudio de Bogetti-Salazar et al.(324) que menciona la relevancia de la documentación de las IF graves y contraindicadas más frecuentes, sin indicar la proporción de las mismas.

Los resultados del estudio ahondan en la dificultad para valorar las IF en la práctica clínica, en cuanto a gravedad potencial y repercusión en la terapia, así como en la necesidad de usar y comparar distintas bases de datos para la toma de decisiones.

Los resultados obtenidos en el análisis multivariante demostraron una asociación entre el riesgo de experimentar una interacción farmacológica y la cantidad de medicamentos administrados, de igual modo que el estudio de Oosterhus et al. (326) donde la cantidad de medicamentos se asoció significativamente con la presencia de IF.

6.6 PRESCRIPCIÓN POTENCIALMENTE INAPROPIADA

Actualmente, el aumento constante en la tendencia hacia una prescripción farmacológica más adecuada se observa no solamente en los estudios que se realizan sobre la adherencia, sino en la detección de PPI mediante la aplicación de diferentes criterios (STOPP/START, Beers, etc.) a pacientes adultos mayores, concretamente pacientes ancianos pluripatológicos, con enfermedades crónicas y polimedicados. Está demostrado que, a mayor número de fármacos prescritos, aunque estos fuesen apropiados, mayor es la posibilidad de que haya alguno no necesario y de que aparezcan efectos adversos prevenibles (333).

La población descrita en nuestro estudio presenta un perfil de alto riesgo de PPI al tratarse de personas con una edad media alta, polimedicados y pluripatológicos, coincidiendo con lo observado en otros estudios que evalúan la utilización de estos criterios en población con múltiples patologías (271–273,334).

Los resultados obtenidos indican que el 91,8% de los pacientes tienen, al menos, una PPI según los criterios STOPP/START, bien por exceso o por defecto. Los grupos terapéuticos más implicados en los criterios STOPP son las benzodiazepinas. Para los criterios START, encontramos los suplementos de calcio y vitamina D para el tratamiento de la osteoporosis.

Estudios previos informaron de una menor prevalencia de PPI (15-47%) entre pacientes con demencia en el ámbito ambulatorio, usando, a diferencia de nuestro estudio, los criterios de Beers o la lista PRISCUS. El presente estudio evidenció una prevalencia superior (91,8%) a la publicada en otros estudios (58,1-73,5%) en los cuales utilizaron los criterios STOPP/START para su evaluación, (252,275,334,335). La presencia de demencia en el presente estudio pudo haber contribuido a aumentar la prevalencia de PPI.

Recientemente, un estudio de cohortes en Inglaterra encontró una prevalencia del 73,5% de PPI entre personas con demencia en el ámbito de atención primaria. Utilizaron los criterios de la Herramienta de detección de Prescripciones para personas mayores, basados en la versión 2 de los criterios STOPP (254). Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de optimizar la medicación en los pacientes con demencia, especialmente en aquellos con comorbilidades (336).

En cuanto a los criterios STOPP, el porcentaje global de PPI obtenido (78,4%) es similar al publicado en varios estudios (335,336) y superior al estudio de Barry et al. (252). Aunque cabe señalar que, en muestras reducidas de pacientes ancianos ambulatorios, la prevalencia de PPI oscila entre el 21,4% y el 51,4% (279,337).

Entre los criterios STOPP más frecuentes detectados en el presente estudio se encuentran el criterio A1 (39,5%) y A2 (34,2%), que hacen referencia a cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia científica y cualquier medicamento con una duración superior a la indicada, respectivamente.

El grupo de fármacos más prevalente de las PPI según los criterios STOPP son las benzodiazepinas de semivida de eliminación larga durante más de un mes (criterio STOPP D4). Estos datos coinciden con resultados de otros estudios (275,326,334,335) realizados con los criterios STOPP/START en atención primaria, en los que este grupo de fármacos ocuparon los primeros lugares de PPI.

El uso de benzodiazepinas de semivida de eliminación larga en pacientes ancianos, los cuales presentan una reducción del aclaramiento renal y una mayor sensibilidad a medicamentos que afectan al SNC, pueden favorecer la aparición de eventos adversos, como aumento de la sedación diurna y ataxia. Además, aumentan el riesgo de caídas y fracturas en el paciente, así como potencian el deterioro cognitivo y la confusión, especialmente en pacientes con demencia, ya que estos fármacos se han postulado como un factor de riesgo para la enfermedad (338). Por ello los pacientes ancianos precisan de menor dosis y duración de tratamiento, recomendándose aquellas benzodiazepinas de acción corta que no experimentan metabolismo oxidativo (234,339).

En el análisis multivariante realizado en este estudio utilizando los criterios STOPP, se observó que las mujeres presentaban un porcentaje de errores de prescripción más elevado en comparación con los hombres, los pacientes con más de 80 años, así como aquellos pacientes con cardiopatía isquémica coronaria e hipotiroidismo tuvieron diferencias estadísticamente significativas con mayor número de errores de prescripción. En el estudio de Delgado et al. (336) podemos encontrar similitudes con respecto a las comorbilidades asociadas a una mayor prevalencia de PPI, como en el caso de pacientes con cardiopatía isquémica coronaria ($p < 0,01$).

Con respecto a los criterios START, más de la mitad (59,8%) de los pacientes presentaron algún error de prescripción por omisión, siendo los suplementos de calcio y vitamina D el grupo más afectado, seguido por la ausencia de IACHÉ en pacientes con demencia por EA o DCL y antidepresivos no tricíclicos. Otros estudios han encontrado también estos grupos de fármacos como las omisiones más frecuentes (273,275,335). Con estos resultados, se ha puesto de manifiesto una ingesta deficiente de calcio y vitamina D en el tratamiento de pacientes con osteoporosis y en aquellos que por sus características no pueden salir de su hogar.

De la misma forma, las PPI aumentan con la edad, el número de medicamentos, comorbilidades y cuantos más prescriptores diferentes tenga el paciente, variables que se asocian a una mayor morbilidad.

En nuestro estudio aquellos pacientes diagnosticados de DM tipo II y dislipemia presentaban una mayor proporción de PPI.

VII – CONCLUSIONES

VII CONCLUSIONES

En base al análisis de los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que:

1. Los pacientes con diagnóstico de EA y otro tipo de demencia presentaron un nivel de adherencia terapéutica alta medido a través del cuidador. A pesar de ello, se encuentra un porcentaje relevante de pacientes que no cumplen con el tratamiento farmacológico prescrito. Esta falta de adherencia estaría relacionada con el tipo de demencia, siendo menor para pacientes con Enfermedad de Alzheimer, y que tienen un cuidador del sexo masculino.
2. La satisfacción del cuidador sobre el tratamiento farmacológico del paciente es muy elevada, especialmente entre las mujeres cuidadoras, pudiendo ello contribuir a una mejor adherencia terapéutica.
3. El papel del cuidador ha demostrado ser determinante para una adecuada adherencia terapéutica. Observando que la relación paciente-cuidador influye estrechamente en ella, siendo mayor entre pacientes cuyos cuidadores son familiares de primer grado.
4. La prevalencia global de interacciones farmacológicas y su frecuencia de aparición fue muy elevada (87%). Lo cual pone de relieve la gran importancia del problema que causan las interacciones farmacológicas en la práctica clínica diaria.
5. Entre las interacciones farmacológicas identificadas, destacaron tanto por su frecuencia como por su gravedad aquellas que involucraron a los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa y a los fármacos depresores

del sistema nervioso central, especialmente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antipsicóticos. Siendo donepezilo, quetiapina y sertralina los fármacos implicados con mayor frecuencia en las interacciones farmacológicas.

6. Existe una elevada prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP/START entre los pacientes con EA y otro tipo de demencias. Las más frecuentes se dieron en pacientes diagnosticados con dislipemia y diabetes mellitus tipo II. Como resultado, se recomienda la deprescripción de al menos un fármaco en tres de cada cuatro pacientes, así como la prescripción de un fármaco adicional en dos de cada cuatro pacientes.

7. El papel del farmacéutico en este tipo de pacientes se hace indispensable para optimizar la farmacoterapia, siendo necesaria la revisión y validación de las prescripciones farmacológicas para ayudar a minimizar y evitar en la medida de lo posible problemas de salud relacionados con la medicación, así como, promocionar un uso adecuado de los medicamentos que ayude a aumentar la adherencia, mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes.

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Queremos destacar algunas limitaciones que deben tomarse en consideración a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, la existencia de un posible sesgo de selección, ya que no han sido incluidos todos los pacientes atendidos en la asociación, al haber excluido a aquellos que rechazaron formar parte del estudio y aquellos otros en los que no se pudo contactar con el cuidador principal.

En segundo lugar, un posible sesgo del informador, al ofrecer este todos los datos relativos a los diferentes cuidadores y/o familiares. Una muestra relativamente pequeña del grupo de pacientes, lo que limitaría la extrapolación de los resultados a la población general.

Como este es un estudio transversal, sería importante realizar más investigaciones que examinen la asociación longitudinal entre la carga del cuidador y factores que influyan en la adherencia y en los efectos negativos que puede sufrir el paciente como consecuencia de interacciones farmacológicas.

Asimismo, como el objetivo de nuestro trabajo ha sido a través de la red de cuidadores, no hemos considerado aquellos aspectos económicos ni tampoco hemos realizado una descripción exhaustiva de la patología física o psicológica derivadas de la labor de cuidado que podrían enriquecer más los resultados.

El aumento de la esperanza de vida dará lugar a un mayor envejecimiento de la población, con un aumento de los casos de demencia, muy probablemente con múltiples patologías y, por tanto, polimedicados. Estos factores pueden contribuir a la falta de adherencia al tratamiento convirtiéndose en un grave problema de salud pública y un reto para los sistemas de salud a la hora de un tratamiento óptimo. Además, habrá que tener en cuenta la creciente carga física y emocional de los cuidadores, de quienes depende, en la mayoría de los casos, de proporcionar el tratamiento farmacológico correcto al paciente en el día a día, abriendo nuevos retos para asegurar la adherencia al tratamiento.

Por lo tanto, es necesario destacar aquellos factores que predicen la falta de adherencia en este tipo de pacientes y así aumentar la atención a ellos y a sus

cuidadores, para que puedan recibir más ayuda sobre la calidad y seguridad del tratamiento farmacológico. Esto, a su vez, puede conducir a un mayor enfoque centrado en el paciente, lo que garantizaría un enfoque del tipo y el sexo del cuidador (por ejemplo, un familiar de primer grado frente a otros tipos de relación y sexo femenino).

Así como desarrollar futuras hipótesis de trabajo para comprender y mejorar su atención, tanto de los pacientes como de los cuidadores.

De especial interés sería abordar las necesidades y características de los cuidadores, ya sean formales o informales, para mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante estudios longitudinales e intervencionistas a lo largo del curso de la patología, que podrían prolongarse varios años a medida que lo permita la esperanza de vida.

De la misma forma, abordar todos los PRM en este tipo de pacientes sería de gran interés para la salud pública, permitiendo realizar estudios longitudinales multidisciplinarios en donde se realicen intervenciones farmacéuticas que ayuden a minimizar los PRM y las PPI, estudiando el impacto de la intervención en la calidad de vida del paciente y evaluando la colaboración entre los distintos niveles asistenciales y profesionales sanitarios.

Por otra parte, debido a la amplia variedad de bases de datos de interacciones farmacológicas que hay disponibles (Lexi-Interact®, Micromedex® y Pharmavista®), sería de gran utilidad estudiar y comparar entre ellas su valor predictivo y la sensibilidad de cada una de las bases de datos en este tipo de pacientes, para poder consolidar la información, además de validar y verificar su utilidad en la práctica clínica.

Así como, sería de gran utilidad, la creación de una aplicación informática, rápida y sencilla de manejar, para los profesionales sanitarios, que recopilase todas las interacciones farmacológicas de los fármacos más comúnmente utilizados en la práctica clínica diaria, según diversas fuentes bibliográficas y bases de datos, para el seguimiento diario del paciente y la mejora de la atención sanitaria.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maresova P, Javanmardi E, Barakovic S, Barakovic Husic J, Tomsone S, Krejcar O, et al. Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age – a scoping review. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1431.
2. Eurostat. Ageing Europe Looking of Lives for Older People in the EU European Union Maastricht, The Netherlands, 2019.
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(1):63.
4. European Commission. Statistical Office of the European Union. - 2020 - Ageing Europe looking at the lives of older people.pdf [Internet]. [citado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/11478057/KS-02-20-655-EN-N.pdf/9b09606c-d4e8-4c33-63d2-3b20d5c19c91?t=1604055531000>
5. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia [Internet]. Alzheimer's Disease International; 2021 sep p. 314. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>
6. O'Connor D. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia [Internet]. Alzheimer's Disease International; 2019 sep. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019-Spanish-Summary.pdf>
7. El mundo no está abordando el reto de la demencia [Internet]. [citado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge>
8. Sen APM. La mortalidad por Alzheimer y otras demencias se ha duplicado en los últimos 15 años [Internet]. Sociedad Española de Neurología; 2018. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link249.pdf>

9. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005;366(9503):2112-7.
10. Fiest KM, Jetté N, Roberts JL, Maxwell CJ, Smith EE, Black SE, et al. The prevalence and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(S1):S3-50.
11. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*. 2008;7(9):812-26.
12. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: The PRATICON Study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):224-34.
13. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortega-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B, et al. Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMINVALL Study. Ikram MA, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77688.
14. Gavrilá D, Antúnez C, Tormo MJ, Carles R, García Santos JM, Parrilla G, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;120(5):300-7.
15. De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009;9(1):55.
16. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C, Ventura T, et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(4):299-307.
17. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523-32.

18. Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, et al. The prevalence and incidence of dementia with lewy bodies: a systematic review. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(S1):S83-95.
19. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(S1):S96-109.
20. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, et al. The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's Disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(S1):S51-82.
21. Lobo A, Lopez-Anton R, Santabárbara J, de-la-Cámara C, Ventura T, Quintanilla MA, et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population: Incidence and LTR of dementia and AD. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2011;124(5):372-83.
22. Maestre GE, Mena LJ, Melgarejo JD, Aguirre-Acevedo DC, Pino-Ramírez G, Urribarrí M, et al. Incidence of dementia in elderly Latin Americans: Results of the Maracaibo Aging Study. *Alzheimer's & Dementia.* 2018;14(2):140-7.
23. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence of dementia with lewy bodies and Parkinson Disease Dementia. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1396.
24. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology.* 2008;71(19):1496-9.
25. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology.* 2005;64(9):1525-30.
26. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2013;5(Suppl 1):S2.
27. Ritchie CW, Russ TC, Banerjee S, Barber B, Boaden A, Fox NC, et al. The Edinburgh consensus: preparing for the advent of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy.* 2017;9(1):85.

28. Dementia WHO [Internet]. [citado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
29. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's Disease. En: Harris JR, editor. Protein aggregation and fibrillogenesis in cerebral and systemic amyloid disease [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012 [citado 22 de agosto de 2022]. p. 329-52. (Subcellular Biochemistry; vol. 65). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-5416-4_14
30. ADI - Alois Alzheimer [Internet]. [citado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/types-of-dementia/alzheimers-disease/alois-alzheimer/>
31. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2003;5(1):101-8.
32. Hoja para el paciente: Enfermedad de Alzheimer [Internet]. [citado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <https://sites.jamanetwork.com/spanish-patient-pages/2015/hoja-para-el-paciente-de-jama-150414.pdf>
33. Overk CR, Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):508-16.
34. Lleó A, Núñez-Llaves R, Alcolea D, Chiva C, Balateu-Paños D, Colom-Cadena M, et al. Changes in synaptic proteins precede neurodegeneration markers in preclinical Alzheimer's Disease cerebrospinal fluid. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2019;18(3):546-60.
35. Tarawneh R, D'Angelo G, Crimmins D, Herries E, Griest T, Fagan AM, et al. Diagnostic and prognostic utility of the synaptic marker neurogranin in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):561.
36. Alzheimer Europe Dementia in Europe Yearbook 2019.
37. Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiologic Reviews*. 2008;30(1):15-34.
38. Martínez Sánchez C. Obtención de receptores muscarínicos de acetilcolina recombinantes involucrados en patologías neurodegenerativas [Internet]. 2014 [citado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2099.1/21484>

39. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 25 de enero de 2006 [citado 6 de septiembre de 2022];2016(3). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005593>
40. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):33.
41. Monczor M. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Med Chem.* 2005;5(1):5-13.
42. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018;141(7):1917-33.
43. Villegas S. Enfermedad de Alzheimer: nuevas estrategias terapéuticas. *Medicina Clínica.* 2015;145(2):76-83.
44. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 10 de abril de 1992;256(5054):184-5.
45. Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding the amyloid hypothesis in Alzheimer's Disease. Solfrizzi V, editor. *JAD.* 2019;68(2):493-510.
46. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:25.
47. Ricciarelli R, Fedele E. The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's Disease: It's time to change our mind. *CN* [Internet]. 2017 [citado 26 de noviembre de 2022];15(6). Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/149303/article>
48. A. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica.* 2019;57(2):87-105.
49. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res.* 2013;36(4):375-99.

50. National Institute on Aging [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2022]. What Causes Alzheimer's Disease? Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/what-causes-alzheimers-disease>
51. Guerreiro R, Bras J. The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med.* 2015;7(1):106.
52. Toh WH, Gleeson PA. Dysregulation of intracellular trafficking and endosomal sorting in Alzheimer's disease: controversies and unanswered questions. *Biochemical Journal.* 2016;473(14):1977-93.
53. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011;121(5):571-87.
54. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine.* 2016;18(5):421-30.
55. Khanahmadi M, Farhud DD, Malmir M. Genetic of Alzheimer's Disease: A narrative review article. *Iran J Public Health.* 2015;44:10.
56. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *The Lancet.* 2014;383(9919):828-40.
57. Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and Apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2012;2(3):a006312-a006312.
58. Michaelson DM. APOE ε4: the most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement.* 2014;6:861-8.
59. Green RC. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer Disease. *JAMA.* 2002;287(3):329.
60. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology.* 1996;46(3):641-50.

61. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, van Duijn CM, Hofman A, Ikram MK, et al. Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology*. 2017;88(17):1642-9.
62. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
63. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(10):587-97.
64. Samieri C, Perier MC, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues JF, et al. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident Dementia. *JAMA*. 2018;320(7):657.
65. Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yoshida D, Mukai N, et al. Midlife and late-life smoking and Risk of Dementia in the community: The hisayama study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2332-9.
66. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(4):367-78.
67. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14(1):643.
68. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Invest*. 2013;4(6):640-50.
69. Vagelatos NT, Esllick GD. Type 2 Diabetes as a risk factor for Alzheimer's Disease: The confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiologic Reviews*. 2013;35(1):152-60.
70. Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J, Nyberg ST, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(5):601-9.

71. Loef M, Walach H. Midlife obesity and dementia: Meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the united states and china: Midlife Obesity and Dementia. *Obesity*. 2013;21(1):E51-5.
72. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1246.
73. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3119-25.
74. Meng XF, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Wang C, Tan CC, et al. Midlife vascular risk factors and the risk of Alzheimer's Disease: A systematic review and meta-analysis. *JAD*. 2014;42(4):1295-310.
75. Alzforum: AlzRisk AD Epidemiology Database [Internet]. [citado 22 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.alzrisk.org/>
76. Najar J, Östling S, Gudmundsson P, Sundh V, Johansson L, Kern S, et al. Cognitive and physical activity and dementia: A 44-year longitudinal population study of women. *Neurology*. 2019;92(12):e1322-30.
77. Ogino E, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Gu Y. Current and past leisure time physical activity in relation to risk of Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(12):1603-11.
78. Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. Adherence to a mediterranean-style diet and effects on cognition in adults: A qualitative evaluation and systematic review of longitudinal and prospective trials. *Front Nutr* [Internet]. 22 de julio de 2016 [citado 22 de diciembre de 2022];3. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnut.2016.00022/abstract>
79. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND Diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(9):1007-14.

80. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, et al. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):52.
81. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia.* marzo de 2021;17(3):327-406.
82. Enfermedad de Alzheimer [Internet]. Clínica Josefina Arregui. [citado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <http://https%253A%252F%252Fwww.josefinaarregui.com%252Fes%252Fenfermedades-y-tratamientos%252Fenfermedad-de-alzheimer%252F>
83. Pichot P, López-Ibor Aliño JJ, Valdés Miyar M. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV. Barcelona: Masson; 2001.
84. User S. Criterios CIE-10 para el diagnóstico de la demencia [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://demencias.sen.es/index.php/noticias-destacadas/125-documentos-de-interes/criterios-diagnosticos/220-criterios-cie-10-para-el-diagnostico-de-la-demencia>
85. User S. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de la demencia [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://demencias.sen.es/index.php/noticias-destacadas/125-documentos-de-interes/criterios-diagnosticos/217-criterios-dsm-iv-para-el-diagnostico-de-la-demencia>
86. User S. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://demencias.sen.es/index.php/noticias-destacadas/125-documentos-de-interes/criterios-diagnosticos/215-criterios-nincds-adrda-para-el-diagnostico-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
87. User S. Criterios de la SEN para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://demencias.sen.es/index.php/noticias-destacadas/125-documentos-de-interes/criterios-diagnosticos/219-criterios-de-la-sen-para-el-diagnostico-clinico-de-la-enfermedad-de-alzheimer>

88. Ladera V, Perea MV. Rastreo Cognitivo en Demencia. revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 2012;12(1):133-50.
89. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021;397(10284):1577-90.
90. Falco AD, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Alzheimer's Disease: Etiological hypotheses and treatment perspectives. *Química Nova* [Internet]. 2015 [citado 21 de junio de 2023]; Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0100-4042.20150152>
91. Calhoun A, King C, Khoury R, Grossberg GT. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018;19(15):1711-7.
92. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 18 de junio de 2018 [citado 18 de agosto de 2022];2018(6). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
93. Cruz Jentoft AJ, Hernández B. Manejo terapéutico con rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave en condiciones de práctica clínica habitual. *Estudio ENTERPRISE. Neurología*. 2014;29(1):1-10.
94. Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2018;9(3):171-8.
95. Boada M, Arranz FJ. Transdermal is better than oral: observational research of the satisfaction of caregivers of patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2013;35(1-2):23-33.
96. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's Disease: causes and treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789.
97. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its

- current and future applications. Perry G, Avila J, Tabaton M, Zhu X, editores. JAD. 2018;62(3):1223-40.
98. Companys-Aleman J, Turcu AL, Bellver-Sanchis A, Loza MI, Brea JM, Canudas AM, et al. A Novel NMDA receptor antagonist protects against cognitive decline presented by senescent mice. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):284.
99. Demencia por Cuerpos de Lewy [Internet]. Clínica Josefina Arregui. [citado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <http://https%253A%252F%252Fwww.josefinaarregui.com%252Fes%252Fenfermedades-y-tratamientos%252Fdemencia-por-cuerpos-de-lewy%252F>
100. McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the Consortium on DLB International Workshop. JAD. 2006;9(s3):417-23.
101. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A, Barker SAH, Taylor JP, Thomas AJ, et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alz Res Therapy*. 2018;10(1):19.
102. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44(4):673-83.
103. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
104. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004;3(1):19-28.
105. Broadstock M, Ballard C, Corbett A. Latest treatment options for Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15(13):1797-810.
106. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707.
107. Wang H, Yu J, Tang S, Jiang T, Tan C, Meng X, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in

- Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):135-43.
108. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of Lewy Body dementia: A systematic review and meta-analysis. *AJP*. 2015;172(8):731-42.
109. Overview | Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 7 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>
110. CIMAVet :: FICHA TECNICA EXELON 1,5 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 25 de junio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemp.es/cima/dohtml/ft/98066002/FT_98066002.html
111. Demencia Fronto Temporal [Internet]. Clínica Josefina Arregui. [citado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <http://https%253A%252F%252Fwww.josefinaarregui.com%252Fes%252Fenfermedades-y-tratamientos%252Fdemencia-fronto-temporal%252F>
112. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical Review. Frontotemporal dementia. *BMJ*. 2013;347:f4827.
113. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr*. 1892;(17):165-7.
114. Rosso SM. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003;126(9):2016-22.
115. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;(11):1615-21.
116. Vieira RT. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *CPEMH*. 2013;9(1):88-95.
117. National Institute on Aging [Internet]. [citado 7 de enero de 2023]. What Are Frontotemporal Disorders? Causes, Symptoms, and Treatment. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-frontotemporal-disorders>

118. Weder ND, Aziz R, Wilkins K, Tampi RR. Frontotemporal dementias: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2007;6(1):15.
119. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(4):416-8.
120. Gregory CA, Hodges JR. Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1996;(47):103-23.
121. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
122. McKhann GM. Clinical and pathological diagnosis of Frontotemporal dementia: report of the work group on Frontotemporal dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. 2001;58(11):1803.
123. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(4):355-9.
124. Asmal L, Flegar S, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD006625.
125. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with Frontotemporal dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;15(1):84-7.
126. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):149-56.
127. Demencia Vascolar [Internet]. Clínica Josefina Arregui. [citado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <http://https%253A%252F%252Fwww.josefinaarregui.com%252Fes%252Fenfermedades-y-tratamientos%252Fdemencia-vascular%252F>

128. Korczyn AD. Mixed dementia-the most common cause of dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;977(1):129-34.
129. Brenowitz WD, Hubbard RA, Keene CD, Hawes SE, Longstreth WT, Woltjer RL, et al. Mixed neuropathologies and estimated rates of clinical progression in a large autopsy sample. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(6):654-62.
130. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol*. 2017;134(2):171-86.
131. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
132. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular dementia: nosology in a time of epimics. *ATVB*. 2019;39(8):1542-9.
133. Hébert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia: incidence and risk factors in the canadian study of health and aging. *Stroke*. 2000;31(7):1487-93.
134. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani M, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:752-9.
135. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart Association/American Stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713.
136. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V*. Arlington County, VA. En American Psychiatric Association; 2013. p. 947.
137. Gupta M, Dasgupta A, Khwaja GA, Chowdhury D, Patidar Y, Batra A. Behavioural and psychological symptoms in poststroke vascular cognitive impairment. *Behavioural Neurology*. 2014;2014:1-5.
138. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094.

139. Kim JO, Lee SJ, Pyo JS. Effect of acetylcholinesterase inhibitors on post-stroke cognitive impairment and vascular dementia: A meta-analysis. Ginsberg SD, editor. PLoS ONE. 2020;15(2):e0227820.
140. Chen Y dan, Zhang J, Wang Y, Yuan J liang, Hu W li. Efficacy of cholinesterase inhibitors in Vascular dementia: an updated Meta-analysis. Eur Neurol. 2016;75(3-4):132-41.
141. Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular cognitive impairment. CNS Drugs. 2017;31(9):759-76.
142. Kandiah N, Pai MC, Senanarong V, Looi I, Ampil E, Park KW, et al. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinsons disease dementia. CIA. 2017;Volume 12:697-707.
143. Olivares D, K. Deshpande V, Shi Y, K. Lahiri D, H. Greig N, T. Rogers J, et al. N-Methyl D-Aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's Disease, Vascular dementia and Parkinson's Disease. CAR. 2012;9(6):746-58.
144. Sabaté E, World Health Organization, editores. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
145. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. Atención Primaria. 2009;41(6):342-8.
146. Hayes TL, Cobbinah K, Dishongh T, Kaye JA, Kimel J, Labhard M, et al. A study of medication-taking and unobtrusive, intelligent reminding. Telemedicine and e-Health. 2009;15(8):770-6.
147. Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. Current Medical Research and Opinion. 2010;26(8):1957-65.
148. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. J GEN INTERN MED. 2010;25(4):284-90.

149. Campbell NL, Dexter P, Perkins AJ, Gao S, Li L, Skaar TC, et al. Medication adherence and tolerability of Alzheimer's disease medications: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:1-9.
150. Adler G, Mueller B, Articus K. The transdermal formulation of rivastigmine improves caregiver burden and treatment adherence of patients with Alzheimer's disease under daily practice conditions. *International Journal of Clinical Practice*. 2014;68(4):465-70.
151. Maxwell CJ, Stock K, Seitz D, Herrmann N. Persistence and adherence with dementia pharmacotherapy: relevance of patient, provider, and system factors. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2014;59(12):624-31.
152. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: A systematic evidence-based review. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2012;10(3):165-77.
153. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. *Euromedice Vivactis*; 2017.
154. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm*. 2018;59(3):163-72.
155. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: An overview. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-12.
156. Rincón Rincón JR, Jaimes Fernández DA, García Casallas JC, Beltrán A, Téllez A, Fernández-Ávila DG, et al. Métodos para la medición de la adherencia a medicamentos modificadores de la enfermedad orales en artritis reumatoide y factores asociados con baja adherencia farmacológica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2018;25(4):261-70.
157. Morisky DE, Green LW LDM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care Vol. 24*. 1986. p. 67-74.
158. Brown C, Battista DR, Bruhlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Medical Care*. 2005;43(12):1203-7.

159. Copeland LA, Zeber JE, Salloum IM, Pincus HA, Fine MJ, Kilbourne AM. Treatment adherence and illness Insight in veterans with bipolar disorder. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2008;196(1):16-21.
160. Gray R, Leese M, Bindman J, Becker T, Burti L, David A, et al. Adherence therapy for people with schizophrenia: European multicentre randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 2006;189(6):508-14.
161. Balli FN, Unsal P, Halil MG, Dogu BB, Cankurtaran M, Demirkan K. Effect of clinical pharmacists' interventions on dementia treatment adherence and caregivers' knowledge. *Geriatrics & Gerontology International*. 2021;1-6.
162. Washington KT, Meadows SE, Elliott SG, Koopman RJ. Information needs of informal caregivers of older adults with chronic health conditions. *Patient Education and Counseling*. 2011;83(1):37-44.
163. Robinson KM, Buckwalter K, Reed D. Differences between dementia caregivers who are users and nonusers of community services. *Public Health Nurs*. 2013;30(6):501-10.
164. Riedel M, Kraus M. Informal care provision in Europe: regulation and profile of providers [Internet]. [citado 9 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ceps.eu/ceps-publications/informal-care-provision-europe-regulation-and-profile-providers/>
165. Ruiz-Adame Reina M, González-Camacho MC, Romero-García JE, Sánchez-Reyes Fernández LM. Profiles of Alzheimer's caregivers in Spain: social, educational and laboral characteristics. *Scand J Caring Sci*. 2017;31(4):867-77.
166. Schulz R, Eden J. Committee on family caregiving for older adults; board on health care services; health and medicine division; national academies of sciences, engineering, and medicine. *Families Caring for an Aging America*. Washington, DC, USA: National Academies Press; 2016.
167. Signe A, Elmståhl S. Psychosocial intervention for family caregivers of people with dementia reduces caregiver's burden: development and effect after 6 and 12 months. *Scand J Caring Sci*. 2008;22(1):98-109.
168. Gómez SC, Ferrer JG, Rigla FR. La sobrecarga de las cuidadoras de personas dependientes: análisis y propuesta de intervención psicosocial.

[Internet]. Disponible en:
<http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/polibienestar-sobrecarga-02.pdf>

169. Bernabei R, Rossini PM, Di Cioccio L, Gragnaniello D, Luda di Cortemiglia E, Attar M, et al. Compliance and caregiver satisfaction in Alzheimer's Disease: results from the AXEPT study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2012;2(1):418-32.
170. Cooper C, Carpenter I, Katona C, Schroll M, Wagner C, Fialova D, et al. The AdHOC Study of Older Adults' Adherence to Medication in 11 Countries. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. diciembre de 2005;13(12):1067-76.
171. Thorpe JM, Thorpe CT, Kennelty KA, Gellad WF, Schulz R. The impact of family caregivers on potentially inappropriate medication use in noninstitutionalized older adults with dementia. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2012;10(4):230-41.
172. El-Saifi N, Moyle W, Jones C. Family caregivers' perspectives on medication adherence challenges in older people with dementia: a qualitative study. *Aging and Mental Health*. 2019;23(10):1333-9.
173. Aston L, Hilton A, Moutela T, Shaw R, Maidment I. Exploring the evidence base for how people with dementia and their informal carers manage their medication in the community: a mixed studies review. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):242.
174. Brady R, Weinman J. Adherence to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's Disease: a review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2013;35(5-6):351-63.
175. Cotrell V, Wild K, Bader T. Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. *Journal of Gerontological Social Work*. 2006;47(3-4):31-46.
176. Revicki DA. Patient assessment of treatment satisfaction: methods and practical issues. *Gut*. 1 de mayo de 2004;53(suppl_4):iv40-4.

177. Vermersch P, Hobart J, Dive-Pouletty C, Bozzi S, Hass S, Coyle PK. Measuring treatment satisfaction in MS: Is the treatment satisfaction questionnaire for medication fit for purpose? *Mult Scler.* 2017;23(4):604-13.
178. Haase R, Kullmann JS, Ziemssen T. Therapy satisfaction and adherence in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: the THEPA-MS survey. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(4):250-63.
179. Lindhiem O, Bennett CB, Trentacosta CJ, McLear C. Client preferences affect treatment satisfaction, completion, and clinical outcome: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review.* 2014;34(6):506-17.
180. Villar López J, Lizán Tudela L, Soto Álvarez J, Peiró Moreno S. La satisfacción con el tratamiento. *Atención Primaria.* 2009;41(11):637-45.
181. Molinuevo JL, Arranz FJ. Impact of transdermal drug delivery on treatment adherence in patients with Alzheimer’s disease. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2012;12(1):31-7.
182. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer’s disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2009;11(2):111-28.
183. Offerhaus L. *Drugs for the elderly.* Second edition. World Health Organization. WHO Reg Publ Eur Ser. 1997;(71):1-145.
184. Kristensen RU, Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Wimberley T, Waldemar G. Polypharmacy and potentially inappropriate medication in people with dementia: a nationwide study. Tan E, editor. *JAD.* 2018;63(1):383-94.
185. Growdon ME, Gan S, Yaffe K, Steinman MA. Polypharmacy among older adults with dementia compared with those without dementia in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2021;69(9):2464-75.
186. Salisbury C. Multimorbidity: redesigning health care for people who use it. *The Lancet.* 2012;380(9836):7-9.
187. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *The Annals of Family Medicine.* 2009;7(4):357-63.

188. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Research Reviews*. 2011;10(4):430-9.
189. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1):1-10.
190. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy guidance, realistic prescribing, 3rd ed. Scotland: Scottish Government; 2018.
191. Fernández Lisón LC, Barón Franco B, Vázquez Domínguez B, Martínez García T, Urendes Haro JJ, Pujol de la Llave E. Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Farmacia Hospitalaria*. 2006;30(5):280-3.
192. Chan DC (Derrick), Hao YT, Wu SC. Characteristics of outpatient prescriptions for frail Taiwanese elders with long-term care needs. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 2009;18(4):327-34.
193. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs & Aging*. 2003;20(11):817-32.
194. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):443-52.
195. Guillot J, Maumus-Robert S, Bezin J. Polypharmacy: A general review of definitions, descriptions and determinants. *Therapies*. 2020;75(5):407-16.
196. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2020;11:1-10.
197. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(4):473-82.

198. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *GERONA*. 2015;70(8):989-95.
199. Frazier S. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs*. septiembre de 2005;31(9):4-11.
200. Safran DG, Neuman P, Schoen C, Kitchman MS, Wilson IB, Cooper B, et al. Prescription drug coverage and seniors: findings from a 2003 national survey. *Health Affairs*. 2005;24(Suppl1):W5-152-W5-166.
201. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010989.
202. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2012;65(9):989-95.
203. Borda MG, Castellanos-Perilla N, Tovar-Rios DA, Oesterhus R, Soennesyn H, Aarsland D. Polypharmacy is associated with functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2021;96:104459.
204. Hukins D, Macleod U, Boland JW. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;75(4):467-81.
205. Àvila-Castells P, Garre-Olmo J, Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Alsina E, Carmona O, et al. Drug use in patients with dementia: a register-based study in the health region of Girona (Catalonia/Spain). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(5):1047-56.
206. Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A, Harrison C, Hurding S, Kempen T, et al. Polypharmacy management by 2030: a patient safety challenge. Scotland: The Simpathy Consortium; 2017.
207. Poley González A, Ortega Blanco JA, Pedregal González M, Martín Azofra M, Hermosilla Camacho C, Mora Moreno F. Prevalencia de enfermedades

- osteoarticulares y consumo de recursos. Calidad de vida y dependencia en pacientes con artrosis. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2011;37(9):462-7.
208. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Medicina Clínica*. 2008;131(3):104-16.
209. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 2011;20(5):514-22.
210. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, Cherubini A, Cruz-Jentoft AJ, Curtin D, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(1):9-36.
211. Saraf AA, Petersen AW, Simmons SF, Schnelle JF, Bell SP, Kripalani S, et al. Medications associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities. *Journal of Hospital Medicine*. 2016;11(10):694-700.
212. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review: Frailty and polypharmacy: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-44.
213. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ*. 2015;350:h1059.
214. Rochon P, Gurwitz J. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315:1096-9.
215. Garcia-Caballos M, Ramos-Diaz F, Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A. Drug-related problems in older people after hospital discharge and interventions to reduce them. *Age and Ageing*. 2010;39(4):430-8.
216. Fernández Liz E. Polimedición y prescripción inadecuada de fármacos en pacientes ancianos: ¿hacemos lo que podemos? *Atención Primaria*. 2006;38(9):480-2.

217. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(1):57-65.
218. Johnell K. Inappropriate drug use in people with cognitive impairment and dementia: a systematic review. *CCP*. 2015;10(3):178-84.
219. Steinman MA. Polypharmacy: time to get beyond numbers. *JAMA Intern Med*. 2016;176(4):482-3.
220. Assari, Bazargan. Race/ethnicity, socioeconomic status, and polypharmacy among older Americans. *Pharmacy*. 2019;7(2):41.
221. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2017;57(6):729-738.e10.
222. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients in Swiss Managed Care Plans: Prevalence, Determinants and Association with Hospitalization. Quinn TJ, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105425.
223. Cabré M, Elias L, Garcia M, Palomera E, Serra-Prat M. Hospitalizaciones evitables por reacciones adversas a medicamentos en una unidad geriátrica de agudos. Análisis de 3.292 pacientes. *Medicina Clínica*. 2018;150(6):209-14.
224. Reboredo-García S, Mateo CGC, Casal-Llorente C. Implantación de un programa de polimedicados en el marco de la Estrategia Gallega de Atención Integral a la Cronicidad. *Atención Primaria*. 2014;46:33-40.
225. Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A. Polimedicación y Salud: Estrategias para la adecuación terapéutica. En: Polimedicación y Salud: estrategias para la adecuación terapéutica. Plasencia: Polimedicado labs; 2011.
226. Kuo TC, Zhao Y, Weir S, Kramer MS, Ash AS. Implications of comorbidity on costs for patients with Alzheimer Disease. *Medical Care*. 2008;46(8):839-46.
227. Bunn F, Burn AM, Goodman C, Rait G, Norton S, Robinson L, et al. Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature. 2014;
228. Doraiswamy PM, Leon J, Cummings JL, Marin D, Neumann PJ. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. *The*

- Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2002;57(3):M173-7.
229. De Cos M. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez Farmacología. 5^a Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 213-7.
230. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *The Lancet Oncology*. 2004;5(8):489-96.
231. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;57(1):6-14.
232. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*. 2003;38(8):843-53.
233. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2004;2(4):274-302.
234. Reeve E, Trenaman SC, Rockwood K, Hilmer SN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in older people with dementia. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2017;13(6):651-68.
235. Mehta DC, Short JL, Hilmer SN, Nicolazzo JA. Drug access to the central nervous system in Alzheimer's disease: Preclinical and clinical insights. *Pharmaceutical Research*. 2015;32(3):819-39.
236. Nicolazzo JA, Mehta DC. Transport of drugs across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Therapeutic Delivery*. 2010;1(4):595-611.
237. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs and Aging*. 1999;15(1):15-28.
238. Lanctôt K. Central Serotonergic Activity is Related to the Aggressive Behaviors of Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 9 de junio de 2002 [citado 23 de enero de 2023]; Disponible en: [http://www.nature.com/doi/10.1016/S0893-133X\(02\)00339-1](http://www.nature.com/doi/10.1016/S0893-133X(02)00339-1)

239. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BHc. Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 2007;16(6):641-51.
240. Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövheim H. Drug-related hospital admissions among old people with dementia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(9):1143-53.
241. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
242. Amariles P, Andrés Giraldo N, José Faus M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Medicina Clínica*. 2007;129(1):27-35.
243. FASS Allmänhet - Startsidea [Internet]. [citado 23 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.fass.se/LIF/startpage>
244. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farmacia Hospitalaria*. 2009;33(3):134-46.
245. Vonbach P, Dubied A, Beer JH, Krähenbühl S. Recognition and management of potential drug–drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(11):1075-83.
246. Guastaldi RBF, Reis AMM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug–drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(6):1002-9.
247. Muhič N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug–drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug–drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):875-82.
248. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug cinteractions in Cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Safety*. 2010;33(10):879-88.

249. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug–drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2012;20(6):402-8.
250. Lexi-Interact Data Fields [Internet]. [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields#>
251. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2009;44(5):273-9.
252. Barry HE, Cooper JA, Ryan C, Passmore AP, Robinson AL, Molloy GJ, et al. Potentially inappropriate prescribing among people with dementia in primary care: a retrospective cross-sectional study using the enhanced prescribing database. *JAD*. 2016;52(4):1503-13.
253. Disalvo D, Luckett T, Luscombe G, Bennett A, Davidson P, Chenoweth L, et al. Potentially inappropriate prescribing in Australian nursing home residents with advanced dementia: a substudy of the IDEAL study. *Journal of Palliative Medicine*. 2018;21(10):1472-9.
254. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*. 2014;44(2):213-8.
255. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(6):679-700.
256. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age and Ageing*. 2008;37(1):96-101.
257. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Experimental Gerontology*. 2004;39(11-12):1731-8.

258. Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *CMC*. 2010;17(6):571-84.
259. Page II RL. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *CIA*. 2010;75.
260. Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana M del C. Ancianos frágiles polimedicados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2012;47(4):162-7.
261. Fialová D. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA*. 16 de marzo de 2005;293(11):1348.
262. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Ten-year trajectory of potentially inappropriate medications in very old women: importance of cognitive status. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(2):258-63.
263. Lau DT, Mercaldo ND, Harris AT, Trittschuh E, Shega J, Weintraub S. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use among community-dwelling elders with dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2010;24(1):56-63.
264. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8):1589-97.
265. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Prescribing in Elderly People. 2007;370.
266. The 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(4):616-31.
267. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.

268. Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini B, et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age and Ageing*. 2009;38(5):603-6.
269. O'Mahony D, Gallagher P, Lavan A. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *CIA*. 2016;857.
270. Stämpfli D, Boeni F, Gerber A, Bättig VAD, Hersberger KE, Lampert ML. Contribution of patient interviews as part of a comprehensive approach to the identification of drug-related problems on geriatric wards. *Drugs Aging*. 2018;35(7):665-75.
271. Cross AJ, George J, Woodward MC, Ames D, Brodaty H, Ilomäki J, et al. Potentially inappropriate medications and anticholinergic burden in older people attending memory clinics in Australia. *Drugs Aging*. 2016;33(1):37-44.
272. O'Mahony D, O'Connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. *Age and Ageing*. 2011;40(4):419-22.
273. Ubeda A, Ferrándiz ML, Maicas N, Gomez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharmacy Practice*. 2012;10(2):83-91.
274. Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, et al. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age and Ageing*. 2014;43(6):767-73.
275. Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Prescripción potencialmente inapropiada en mayores de 65 años en un centro de salud de atención primaria. *Atención Primaria*. 2014;46(6):290-7.
276. American Psychiatric Association, editor. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014. 438 p.
277. Herramienta online de interacciones medicamentosas de Lexi-Interact® (Lexicomp®) UpToDate®. [Internet]. [citado 23 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/drug-interactions>.

278. 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. *Revista Española de Geriatria y Gerontologia*. 2015;50(2):89-96.
279. Hernández Cerón I, Martínez Ruiz M, Sánchez López AB, Reolid Martínez R, Párraga Martínez I. Análisis de la comorbilidad y calidad de vida de pacientes mayores polimedcados. *Rev clín med fam*. 2016;9(2):91-9.
280. Molina López T, Caraballo Camacho M de la O, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Serna JC. Prevalencia de polimedcación y riesgo vascular en la población mayor de 65 años. *Atención Primaria*. 2012;44(4):216-22.
281. Valderrama Gama E, Rodríguez Artalejo F, Palacios Díaz A, Gabarre Orús P, Pérez del Molino Martín J. Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Publica*. 1998;72(3):209-2019.
282. Khoury R, Patel K, Gold J, Hinds S, Grossberg GT. Recent progress in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2017;34(11):811-20.
283. Flicker L, Evans JG. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2004 [citado 14 de julio de 2022];(1). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd001011>
284. Horii T, Momo K, Yasu T, Kabeya Y, Atsuda K. Determination of factors affecting medication adherence in type 2 diabetes mellitus patients using a nationwide claim-based database in Japan. *Annunziato RA, editor. PLoS ONE*. 2019;14(10):e0223431.
285. Lor M, Koleck TA, Bakken S, Yoon S, Dunn Navarra AM. Association between health literacy and medication adherence among hispanics with hypertension. *J Racial and Ethnic Health Disparities*. 2019;6(3):517-24.
286. Lee KJ, Cho SJ, Kim BC, Park M, Lee JH. Caregiver preference and treatment compliance in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease in South Korea: RECAP study results. *Advances in Therapy*. 2017;34(2):481-94.

287. Ruangritchankul S, Peel NM, Hanjani LS, Gray LC. Drug related problems in older adults living with dementia. *PLoS ONE*. 2020;15:1-22.
288. Lima S, Gago M, Garrett C, Pereira MG. Medication adherence in Alzheimer's disease: The mediator role of mindfulness. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;67:92-7.
289. Toribio-Díaz ME, Medrano-Martínez V, Moltó-Jordá JM, Beltrán-Blasco I. Red de cuidadores informales de los pacientes con demencia en la provincia de Alicante, descripción de sus características. *Neurología*. 2013;28(2):95-102.
290. Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, Skaar TC, Hendrie HC, MB ChB Ds, et al. Adherence and tolerability of Alzheimer's disease medications: a pragmatic randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(7):1497-504.
291. INE [Internet]. [citado 8 de abril de 2023]. Proporción de personas mayores de cierta edad por provincia(1488). Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1488>
292. Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial-- a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess*. 2013;17(7):1-166.
293. Izquierdo Munuera E, Fernández E, Sitjas M, Elias M, Chesa D. Depresión y riesgo de demencia. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* [Internet]. 2003 [citado 21 de junio de 2023];(87). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352003000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
294. Garrido-Garrido EM, García-Garrido I, García-López-Durán JC, García-Jiménez F, Ortega-López I, Bueno-Cavanillas A. Estudio de pacientes polimedicados mayores de 65 años en un centro de asistencia primaria urbano. *Revista de Calidad Asistencial*. 1 de marzo de 2011;26(2):90-6.
295. Trevisan C, Limongi F, Siviero P, Noale M, Cignarella A, Manzato E, et al. Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug-drug interactions. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33(1):49-56.

296. World Alzheimer Report 2022 – Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support [Internet]. Alzheimer's Disease International; 2022 sep. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2022.pdf>
297. Martín Carrasco M. La Enfermedad de Alzheimer. Un trastorno neuropsiquiátrico. 2004.^a ed. Barcelona: Ars Medica; 2004. 293 p.
298. Overview | Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2011 [citado 25 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217>
299. Carracedo Martínez E. Estudio sobre la utilización de medicamentos antidemencia en atención primaria. *Atención farmacéutica*. 2009;(11):124-6.
300. Smith D, Lovell J, Weller C, Kennedy B, Winbolt M, Young C, et al. A systematic review of medication nonadherence in persons with dementia or cognitive impairment. *PLoS ONE*. 2017;12(2):1-19.
301. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Medication adherence in older patients with dementia: a systematic literature review. *Journal of Pharmacy Practice*. 2018;31(3):322-34.
302. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Alston-Knox C. Determinants of medication adherence in older people with dementia from the caregivers' perspective. *International Psychogeriatrics*. 2018;(May):1-9.
303. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*. 2017;52(1):2-8.
304. Mitchell G, Rooney S, Sheeran C, Strain J. Medicines management for people with dementia. *Nursing Standard*. 2018;34(3):37-43.
305. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(5):539-45.

306. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*. 2011;9(1):11-23.
307. Eriksen CU, Kyriakidis S, Christensen LD, Jacobsen R, Laursen J, Christensen MB, et al. Medication-related experiences of patients with polypharmacy: a systematic review of qualitative studies. *BMJ open*. 2020;10(9):e036158.
308. Smaje A, Weston-Clark M, Raj R, Orlu M, Davis D, Rawle M. Factors associated with medication adherence in older patients: A systematic review. *Aging Medicine*. 2018;1(3):254-66.
309. Scheurer D, Choudhry N, Swanton K, Matlin O, Shrank W. Association between different types of social support and medication adherence. *Am J Manag Care*. 2012;18(12):461-7.
310. Yeon KC, Gitlin LN, Dennis MP, Hauck WW. Predictors of adherence to a skill-building intervention in dementia caregivers. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(6):673-8.
311. Sink KM, Covinsky KE, Barnes DE, Newcomer RJ, Yaffe K. Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(5):796-803.
312. Galindo-Ocaña J, Ortiz-Camúñez MDLÁ, Victoria Gil-Navarro M, Garrido Porras E, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. La discapacidad como barrera a la adherencia terapéutica en pacientes pluripatológicos: Papel del cuidador principal. *Revista Clínica Española*. 2010;210(5):221-6.
313. Baena MI. Validación de un cuestionario para la identificación de problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Ars Pharmaceutica*. 2001;42(3-4):147-71.
314. Aggarwal B, Liao M, Mosca L. Medication adherence is associated with having a caregiver among cardiac patients. *Ann Behav Med*. 2012;46(2):237-42.
315. Laghari M, Talpur BA, Sulaiman SAS, Khan AH, Bhatti Z. Assessment of adherence to anti-tuberculosis treatment and predictors for non-adherence among the caregivers of children with tuberculosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;115(8):904-13.

316. Dias-Barbosa C, Balp, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *PPA*. 2012;6:39-48.
317. Alshahrani EH, Aljohani RS, Sahli AA, Alruwaili WS, Almohini IA, Almodaimegh H. Adherence to treatment and level of satisfaction among Saudi hypertensive patients: a multi-city study. *Cureus*. 2021;13(Jnc 8).
318. Kielsgaard K, Horghagen S, Nielsen D, Kristensen HK. Approaches to engaging people with dementia in meaningful occupations in institutional settings: A scoping review. *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*. 2021;28(5):329-47.
319. Rasu RS, Shrestha N, Matusevich ARK, Zalmai R, Large S, Johnson L, et al. Polypharmacy and Cognition Function Among Rural Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;82:607-19.
320. Molist Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Gómez-Batiste X, McIntosh J, et al. Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: a patient-centered approach. *European Geriatric Medicine*. 2014;5(1):66-71.
321. Von Renteln-Kruse W, Neumann L, Klugmann B, Liebetrau A, Golgert S, Dapp U. Geriatric patients with cognitive impairment: patient characteristics and treatment results on a specialized ward. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(7):103-12.
322. Chapman RH, Petrilla AA, Benner JS, Schwartz JS, Tang SSK. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs and Aging*. 2008;25(10):885-92.
323. Stoehr GP, Lu SY, Lavery L, Bilt JV, Saxton JA, Chang CCH, et al. Factors associated with adherence to medication regimens in older primary care patients: the steel valley seniors survey. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2008;6(5):255-63.
324. Bogetti-Salazar M, González-González C, Juárez-Cedillo T, Sánchez-García S, Rosas-Carrasco O. Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors. *Clinics*. 2016;71(1):17-21.

325. Sönnnerstam E, Sjölander M, Lövheim H, Gustafsson M. Clinically relevant drug–drug interactions among elderly people with dementia. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(10):1351-60.
326. Oesterhus R, Aarsland D, Soennesyn H, Rongve A, Selbaek G, Kjosavik SR. Potentially inappropriate medications and drug-drug interactions in home-dwelling people with mild dementia: Drug use in people with mild dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(2):183-92.
327. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol*. junio de 2007;63(6):709-14.
328. Fernández de Palencia Espinosa M, Espuny Miró A, Díaz Carrasco M. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *Eur J Clin Pharm Aten Farm*. 2016;18(2):90-7.
329. Espinosa-Aguilar A, Caraveo-Anduaga J, Zamora-Olvera M, Arronte-Rosales A, Krug-Llamas E, Olivares-Santos R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la depresión en adultos mayores. 2007.
330. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, Von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(3):285-93.
331. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and adverse effects of Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAD*. 2014;43(2):589-603.
332. Singh SK, Srivastav S, Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):666-74.
333. Chumney EC, Robinson LC. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy. *Pharmacy Practice*. 2006;4(3):103-9.
334. Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E, et al. Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). *Atencion Primaria*. 2017;49(3):166-76.

335. Abramsson L, Gustafsson M. Prevalence of drug-related problems using STOPP/START and medication reviews in elderly patients with dementia. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2020;16(3):308-14.
336. Delgado J, Jones L, Bradley MC, Allan LM, Ballard C, Clare L, et al. Potentially inappropriate prescribing in dementia, multi-morbidity and incidence of adverse health outcomes. *Age and Ageing*. 2021;50(2):457-64.
337. Castillo-Páramo A, Clavería A, Verdejo González A, Rey Gómez-Serranillos I, Fernández-Merino MC, Figueiras A. Inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria in older people from a primary care setting. *European Journal of General Practice*. 2014;20(4):281-9.
338. Borda MG, Jaramillo-Jimenez A, Oesterhus R, Santacruz JM, Tovar-Rios DA, Soennesyn H, et al. Benzodiazepines and antidepressants: Effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2021;36(6):917-25.
339. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;57(1):6-14.

X – ANEXOS

X - ANEXOS

Anexo 1. Comunicación internacional.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

MARIA CRISTINA MUÑOZ CONTRERAS



V CONGRESO INTERNACIONAL
EN CONTEXTOS CLÍNICOS Y DE LA SALUD

Murcia, 4 y 5 de abril de 2019

BREVE DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 85 años sin alergias medicamentosas conocidas. Hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular de tiempo indeterminado, diabetes mellitus tipo 2, demencia vascular y tipo Alzheimer (EA) de predominio frontal sin tratamiento farmacológico específico. Consultan para la revisión del tratamiento farmacológico tras observar en la paciente brotes de delirios, alucinaciones y en algunas ocasiones agresividad, principalmente de aparición nocturna.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica: glucosa 107 mg/dL, Cr: 0,93 mg/dL, leucocitos 6,76 x103/uL, hemoglobina 14,5 gr/dL, plaquetas 149000 x103/uL, INR: 1,5. ECG: fibrilación auricular a 70 lpm. Entrevista farmacéutica con el paciente para la realización de la historia farmacoterapéutica, destacando el uso crónico de pantoprazol 20 mg y de quetiapina 25 mg.

JUICIO CLÍNICO

El diagnóstico clínico principal es deterioro cognitivo de etiología mixta. En pacientes con deterioro cognitivo la función colinérgica se encuentra deteriorada y contribuye a la aparición de delirios, a ello se suma, que el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones (IBP) como pantoprazol, durante un año o superior puede dar lugar a la aparición de hipomagnesemia grave, situación que podría potenciarse por el uso concomitante con diuréticos (hidroclorotiazida), dando lugar a la presencia de delirios, fatiga, tetania, etc.

PLAN DE CUIDADOS

Se realizó un informe farmacológico por parte del farmacéutico recomendando un control analítico con niveles de magnesio, la interrupción del tratamiento con IBP y la instauración de tratamiento con antipsicóticos típicos. Las recomendaciones fueron aceptadas por parte del facultativo suspendiendo la prescripción de IBP e iniciándose terapia farmacológica con haloperidol para el manejo de la agitación, mejorando así los síntomas de la paciente.

CONCLUSIONES


Es necesaria la revisión del tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas por parte del farmacéutico para optimizar la farmacoterapia y disminuir el número de reacciones adversas provocadas por los medicamentos.

Anexo 2. Comunicación nacional


**MANEJO TERAPÉUTICO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS**

Muñoz MC¹, Cerda B², Segarra P.

¹Hospital La Vega, ²Universidad Católica de Murcia (UCAM)



UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA



VII Jornada
Investigación y Doctorado
"CDS con ciencia"

26 de Junio de 2021

INTRODUCCION
La demencia presenta una disminución progresiva y persistente de las funciones intelectuales. Son pacientes pluripatológicos y polimedicados donde, la adherencia terapéutica es un factor crítico para un tratamiento efectivo¹.

OBJETIVO
Evaluar el grado de adherencia al tratamiento en pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

MÉTODO
Estudio observacional, descriptivo, transversal, en colaboración con la Asociación de Alzheimer de Cartagena donde la adherencia fue evaluada mediante el test de Morsiky-Green², el grado de satisfacción mediante un cuestionario *ad-hoc* utilizado en el estudio ENTERPRISE³ y se revisaron los tratamientos mediante la base de datos Lexicomp®.

RESULTADOS
En 59 pacientes analizados (57,6% EA; 15,3% demencia mixta (EA+vascular); 8,5% frontotemporal, 5,1% vascular y 13,5% otras) la adherencia fue del 61%, mejorando en un 1,9% si el cuidador era el cónyuge del paciente. El 78,5% de pacientes estaban satisfechos con el tratamiento y se observaron interacciones farmacológicas en el 79,7% de los pacientes, de las cuales el 12,8% correspondían al nivel de riesgo X.

CONCLUSIONES
Los datos indican un alto porcentaje de interacciones farmacológicas y una adherencia al tratamiento mejorable sugiriendo la necesidad de la intervención farmacéutica para garantizar la eficacia del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Sadowsky CH, Galvin JE. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. J Am Board Fam Med. 2012;25:350-366.
2.- Morsky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24:67-74.
3.- Cruz Jentoft A.J, Hernández B. Manejo terapéutico con rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave en condiciones de práctica clínica habitual. Estudio ENTERPRISE. Neurología. 2014;29(1):1-10.

Anexo 3. Artículo científico



OPEN ACCESS

EDITED BY

Jie Hu,
The Ohio State University,
United States

REVIEWED BY

José Antonio Mirón-Canelo,
University of Salamanca, Spain
Meiry Fernanda Pinto Okuno,
Universidade Federal de
São Paulo, Brazil

*CORRESPONDENCE

Ignacio Segarra
isegarra@ucam.edu

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Aging and Public Health,
a section of the journal
Frontiers in Public Health

RECEIVED 06 July 2022

ACCEPTED 07 October 2022

PUBLISHED 24 October 2022

CITATION

Muñoz-Contreras MC, Segarra I,
López-Román FJ, Galera RN and
Cerdá B (2022) Role of caregivers on
medication adherence management in
polymedicated patients with
Alzheimer's disease or other types of
dementia.
Front. Public Health 10:987936.
doi: 10.3389/fpubh.2022.987936

COPYRIGHT

© 2022 Muñoz-Contreras, Segarra,
López-Román, Galera and Cerdá. This
is an open-access article distributed
under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).
The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided
the original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Role of caregivers on medication adherence management in polymedicated patients with Alzheimer's disease or other types of dementia

María Cristina Muñoz-Contreras^{1,2}, Ignacio Segarra^{2,3*},
Francisco Javier López-Román^{4,5}, Raúl Nieto Galera⁶ and
Begoña Cerdá^{3,7}

¹Hospital Pharmacy, Hospital La Vega, Murcia, Spain, ²Pharmacokinetics, Patient Care and Translational Bioethics' Research Group, UCAM – Catholic University of Murcia, Murcia, Spain, ³Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, UCAM – Catholic University of Murcia, Guadalupe, Spain, ⁴Health Sciences Department, UCAM – Catholic University of Murcia, Guadalupe, Spain, ⁵Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain, ⁶AFAL Cartagena and Region, Cartagena, Spain, ⁷Nutrition, Oxidative Stress and Bioavailability' Research Group, UCAM – Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

Background: Alzheimer's disease (AD) and other dementia patients may have severe difficulties to ensure medication adherence due to their generally advanced age, polymedicated and multi-pathological situations as well as certain degree of cognitive impairment. Thus, the role of patient caregivers becomes crucial to warrant treatment compliance.

Purpose: To assess the factors associated to patients and caregivers on medication adherence of patients with AD and other types of dementia as well as the degree of caregiver satisfaction with respect to treatment.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study among the caregivers of 100 patients with AD and other types of dementia of the "Cartagena and Region Association of Relatives of Patients with Alzheimer's Disease and other Neurodegenerative Diseases" was conducted to assess patient and caregiver factors that influence medication adherence evaluated with the Morisky-Green-Levine test.

Results: Overall, adherence to treatment was 71%, with similar proportions between male and female patients. Greater adherence was found in married or widowed patients (49.3%), first degree (85.9%) or female (81.7%) caregivers but lower in AD patients (75.9%). Multivariate analysis showed a statistically significant positive association between non-adherence and male sex of the caregiver (OR 3.512 [95%IC 1.124–10.973]), dementia (OR 3.065 [95%IC 1.019–9.219]), type of caregiver (non-first-degree relative) (OR 0.325 [95%IC 0.054–0.672]) and civil status of the patient (OR 2.011 [95%IC 1.155–3.501]) favorable for married or widowed patients. No or weak association was found with gender, age, education level, number of drugs used or polymedicated status of the patient. Caregivers considered the use (90%) and administration (91%) of the treatment easy or very easy and rarely interfered with their daily life,

especially for female caregivers ($p = 0.016$). Finally, 71% indicated that they were satisfied or very satisfied with the treatment received by the patient.

Conclusions: Caregivers influence therapeutic management with predictors for improved adherence including female gender and first-degree kinship, together with patient's marital status. Thus, training caregivers about the disease and the importance of medication adherence in AD patients may ensure optimal treatment.

KEYWORDS

adherence, Alzheimer, dementia, caregivers, gender, treatment satisfaction, polymedication

Introduction

Dementia is a chronic and progressive syndrome in which there is a deterioration of cognitive functions, the ability to process thought, beyond what would be expected along normal aging (1). It is characterized by progressive short- and long-term memory loss and behavioral disturbances (2). Currently, dementia is one of the leading causes of death (3), as well as dependency and disability among people over 65 years of age, being a major global health problem that leads to increased morbidity and mortality (4). The total number of people affected with dementia is expected to reach 78 million by 2030 and 139 million by 2050 (5), a consequence of continued population aging that have led to increasing prevalence of neurodegenerative diseases (6).

Alzheimer's disease (AD) is presently the most common cause of dementia, accounting for 60 to 70% of cases (1), and there is currently no curative treatment. People with Alzheimer's disease have changes in blood-brain barrier permeability and endogenous neurotransmitter levels that increase the likelihood of drugs reaching the central nervous system (7–9). In addition, age-related physiological changes in the elderly lead to pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the body, which increase sensitivity to drugs (8, 9). Thus, elderly people with Alzheimer's disease are extremely susceptible to medication-related problems (DRP) (8–10). This increased drug susceptibility of AD patients, coupled with the progression of cognitive impairment, frailty and the high prevalence of additional chronic diseases in this population results in the need for caregiver support (6, 11).

About 87.7% of people aged 62 to 85 years are prescribed a medication, of whom 35.8% have concomitant use of at least five medications (12). The complexity of pharmacological treatments prescribed to patients with dementia can cause problems of adherence to treatment, preventing the expected therapeutic benefits (13), hence the need for medication management and administration depend on the caregiver or

immediate family member, playing a key role in the treatment of dementia (14).

Adherence to treatment, as defined by the World Health Organization (WHO), is the degree of a person's compliance in taking medication in accordance with the dosage schedule prescribed by a health professional (15). Hence, in dementia, polymedication and drug side effects are predictors of poor medication adherence (16–19). Lack of adherence can have serious health implications, including increased hospitalizations and worsening of disease (20). In general, it is estimated that 20–50% of patients do not take their medications as prescribed, and more specifically, non-compliance in the elderly with AD can range from 17 to 100% (21). Taking into account that, in general, this type of patients is multi-pathological and polymedicated patients and more prone to suffer drug-related problems, a multidisciplinary team is necessary to treat them and achieve the therapeutic objectives. In this sense, the pharmacist can monitor compliance with the patient's prescription, participate effectively in the identification of possible drug-related problems and provide information to patients and their caregivers.

Therefore, given the potential importance of non-adherence to treatment in these patients, the aims of this research were to assess the degree of adherence to treatment in patients with AD through the role of caregivers and to evaluate the degree of caregiver satisfaction with respect to treatment.

Materials and methods

Study design and population

An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted (during 2018–2021) to assess the quality of care of these patients by means of treatment adherence and caregiver satisfaction. The study was developed in collaboration with the Cartagena and Region Association of Relatives of Patients with Alzheimer's Disease and other Neurodegenerative Diseases. This association provides support for this kind of patients and their

families. Its objective is to improve the quality of life of patients through non-pharmacological treatments, as well as, to promote research and creation of social and health projects.

The study was reviewed and approved by the Institutional Ethics Committee of the Catholic University of Murcia (CE041808). An information sheet about the study was given to the caregiver together with the informed consent form. Those who agreed to the informed consent and met the following inclusion criteria were recruited and included in the study: male or female patient with a diagnosis of Alzheimer's disease or other type of dementia/neurodegenerative disease. The exclusion criteria were patient without a caregiver or family member who could act as a reliable assistant.

The pharmacological treatment was reviewed by means of the electronic prescription and updated medical reports. Finally, the pharmacist conducted a clinical interview with the person responsible for administering the medication.

Variables and sources

Different types of sociodemographic and clinical variables of the patient and related to the caregivers were included in the study: age, sex, civil status, level of education, type of caregiver, gender of caregiver, type of dementia, number of prescribed medications and whether the patient was undergoing polypharmacy. Although there are various interpretations of polypharmacy, the most common one refers to the use of 5 or more different medications in the same person (22). The greater the number of medications a person takes and complexity of the treatment, the greater the incidence of poor adherence, adverse reactions or hospital admissions (23). This situation of polypharmacy is very common in older people as well as patients with chronic pathologies which in general lead to higher treatment burden and decreased adherence (24). Caregivers were considered either "informal," usually a family member or close relative of the patient, or "formal," a healthcare professional usually unrelated to the patient.

Adherence to treatment was evaluated with the Morisky-Green-Levine test (25) which has been used in other studies for this purpose (26–29). This test comprises of four questions with a dichotomous answer (yes/no) and to be considered "adherent," the caregiver must answer "Yes" to question 2 and "No" to the other three questions. Their answers allowed to group the patient population in in two groups based on their adherence or lack of adherence (adherent and non-adherent groups).

The caregiver's satisfaction with the treatment was measured with an *ad hoc* questionnaire, similar to the ones used in study KAPPA (30) and the ENTERPRISE (26) studies, which assessed satisfaction with the use of rivastigmine patches vs. the oral route. The test consists of four questions which address the easiness of use of the treatment, the easiness to follow the administration regimen, the frequency with which the

treatment interferes with the caregiver's daily life, and the overall satisfaction with the treatment. The measurement scale presents four response categories for each question: from easy to very difficult for questions 1 and 2, from always to never for question 3, and from satisfied to very dissatisfied for question 4 (Figure 2).

Statistical analysis

A descriptive analysis of the data variables included in the study was performed. Qualitative variables were expressed as absolute frequency and their relative frequency in percentages. Continuous variables were evaluated to ensure that followed a normal distribution and were represented as mean \pm standard deviation (SD).

The relationship of the variables under study with therapeutic adherence vs. non-adherence was analyzed using the Pearson Chi-square test for qualitative variables and the student's *t*-test to analyze quantitative variables with normal distribution (31).

Two logistic regression models of patient-related and caregiver-related variables, which were shown to be associated with the dependent variable adherence at a significant level $p < 0.2$ were included to assess the impact of each factor on medication adherence (32, 33). The independent effect of each explanatory variable, the odds ratio (OR) and their respective confidence intervals (95% CI) were used to assess the strength of their association with patient adherence to treatment in which case $p < 0.05$ was considered significant and normality was assessed previously using the Kolmogorov-Smirnov test. The data was processed using SPSS 23.0 for Windows®.

Results

Patient population features

A total of 100 patients were included in the study, 64% women and 36% men, with a mean age of 77.83 ± 10.14 and 81.56 ± 7.41 years for male and female patients, respectively (overall range: 42–95). Their civil status was mostly married (48%) or widow/widower (46%), 5% were single and 1% divorced. The educational level was diverse: the majority of participants had basic education (59%), 16% had secondary education (average), 9% had higher education (university) and 16% had no formal education.

Regarding their pathologies, most of the patients (61%) suffered from AD, 10% fronto-temporal dementia, 9% mixed dementia (AD and vascular dementia), 8% vascular dementia and 12% other types dementia. Comorbidities were present in most of the patients being hypertension (64%) and depressive syndrome (61%) the most frequent ones. In fact, 33% of the patients had between 1 and 3 comorbidities, 27% had

between 4 and 5, 36% had more than 6 comorbidities and only 4% had no comorbidity. In addition, the mean number of drugs used during the chronic treatment phase was 7.7 ± 3.3 (range 2–17) with 82% of patients polymedicated (≥ 5 drugs) and 19% patients taking more than 10 different drugs in their pharmacological treatment concomitantly. Amongst the patients with AD, it was found that 13% had no specific treatment for dementia. The sociodemographic and clinical features of the study population are listed in Table 1 for the adherent and non-adherent patient groups.

Caregiver population characteristics

The large majority of patients (77%) had a female caregiver. The usual caregiver was a first degree relative (81%), either the son or the daughter (52%) or the spouse (29%) and in 6% of patients the caregiver was another family member. Last, a formal caregiver was in the 13% of patients. Unlike the patient population, the educational level of the caregivers was different: 30% had higher education studies, 23% had secondary education and 39% had basic education. Only 7% had no formal education studies. Table 2 shows these characteristics for the adherent and non-adherent patient groups.

Medication adherence evaluation

Medication adherence was measured with the Morisky-Green-Levine test (25) by the caregivers. The results showed that 29% of the patients did not adhere to their chronic treatment (Figure 1) with similar proportions between male and female patients (Table 1). Both patient (sociodemographic and clinical features) and caregiver (characteristics) related factors that affected non-adherence to treatment were also evaluated (Tables 1, 2, respectively).

The most important factors related to the patient which showed a stronger association were the patient's marital status ($p = 0.025$), with greater adherence (49.3%) in currently married or widowed patients ($p = 0.024$) and the type of dementia with lower adherence in patients with Alzheimer's disease (75.9%) vs. other types of dementia ($p = 0.051$). Regarding factors associated with the caregiver, it was found greater adherence (85.9%) when the caregiver was a first-degree relative (child or spouse) vs. other types of caregivers ($p = 0.050$) as well as the gender of the caregiver ($p = 0.081$) with greater patient therapeutic adherence (81.7%) with female caregivers. On the other hand, weak or no association seemed to exist with the sex ($p = 0.359$), age ($p = 0.190$) or educational level of the patient ($p = 0.685$), the number of chronic drugs used concomitantly ($p = 0.727$), the number of comorbidities ($p = 0.553$), being a polymedicated patient ($p = 0.655$) nor the educational level of the caregiver ($p = 0.449$).

Other items that were evaluated with the Morisky-Green-Levine test indicated that 97% of the caregivers gave the medication at the prescribed time, 98% of the caregivers did not stop giving the medication if the patient felt well, and 76% of caregivers stated that even if the patient felt ill, they never stopped giving it. On the other hand, 6% of the caregivers surveyed reported they would forget to give the medication to the patient (Figure 1). Lastly, in those patients who did not adhere to pharmacological treatment, 79.3% of caregivers would stop giving them the medication when the patient felt unwell.

Caregiver satisfaction level

The treatment satisfaction survey showed that 90% of the caregivers considered easy or very easy to use the medication, 95% found it easy or very easy to follow the treatment regimen, 91% indicated that the administration of the treatment never or rarely affected or interfered with their daily life, and 71% indicated that they were satisfied or very satisfied with the treatment received by the patient (Figure 2). Further statistical analysis showed possible association between sex of the caregiver (female) and satisfaction with the treatment received by the patient ($p = 0.056$) as well as the type of caregiver and the caregiver's use of the patient's pharmacological treatment, being easier to use among first-degree relatives than among others relatives ($p = 0.007$). In addition, statistically significant differences were observed between the sex of the caregiver and whether the administration of the treatment affected the caregiver's daily life, with lesser effects being observed in female caregivers ($p = 0.016$).

Discussion

The present study evaluated the degree of treatment adherence of polymedicated patients with dementia and with several other pathologies through their caregivers as well as their degree of satisfaction. The sociodemographic and clinical data of the sample studied are similar to those of other studies with mean age of 76–77.2 years (14, 34–36), higher proportion of women around 60–65% (14, 34–36), educational level (37, 38), the caregiver was usually a family member (34) (child or spouse), and presents high presence of comorbidities (14) (hypertension). In general, the results showed non-adherence to treatment was 29% which was similar to values previously found which ranged from 10.7 to 38% (17).

There are several literature reviews on adherence to treatment in elderly patients with dementia (16, 17, 37–39) although mostly focused on the adherence to pharmacotherapy and the duration of the treatment rather than factors that could increase it (38) unlike the current study focused on adherence. Another study (16) identified factors contributing

TABLE 1 Prevalence of the adherence and non-adherence groups according to the results of the Morisky-Green-Levine test related to the sociodemographic factors of the patients⁺⁺.

Feature and descriptor		Patient adherence		p
		Yes (n = 71)	No (n = 29)	
Patient gender	Male	39.4% (28)	27.6% (8)	0.263
	Female	60.6% (43)	72.4% (21)	
Age		79.63 ± 8.97	81.66 ± 7.73	0.190
Civil status of patient	Single	1.4% (1)	13.8% (4)	0.024
	Married	49.3% (35)	44.8% (13)	
	Divorced	0% (0)	3.4% (1)	
	Widow/widower	49.3% (35)	37.9% (11)	
Education level of patient ⁺⁺⁺	No studies	15.5% (11)	17.2% (5)	0.685
	Basic studies	62% (44)	51.7% (15)	
	Average studies	15.5% (11)	17.2% (5)	
	University studies	7% (5)	13.8% (4)	
Dementia	Alzheimer's disease	54.9% (39)	75.9% (22)	0.051
	Other dementia types	45.2% (32)	24.1% (7)	
N° drugs		7.77 ± 3.32	7.55 ± 3.32	0.562 ⁺
Polymedicated patient	Yes	83.1% (59)	79.3% (23)	0.655
	No	16.9% (12)	20.7% (6)	

⁺ Student t-test.

⁺⁺ A license has been obtained from Dr. Morisky for use of the MMAS-4 scale.

⁺⁺⁺ Basic studies would refer prior high school and average would include high school studies.

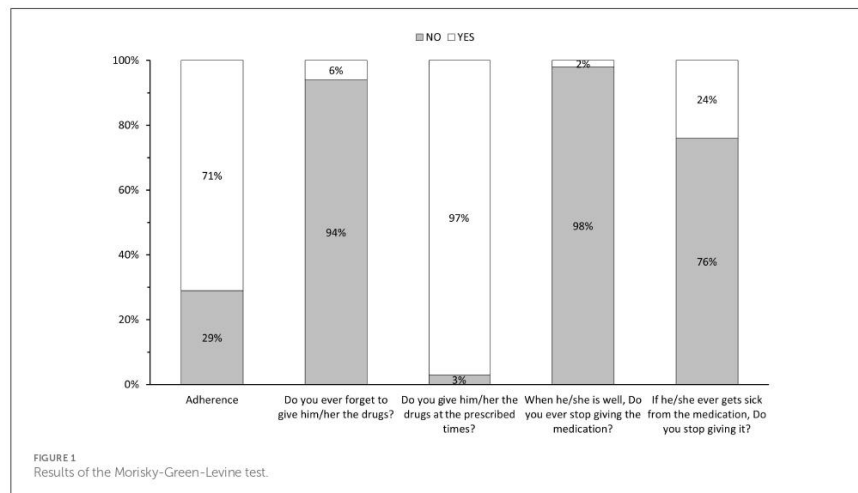
TABLE 2 Prevalence of the adherence and non-adherence groups according to the results of the Morisky-Green-Levine test related to the features of the caregiver.

Feature and descriptor		Patient adherence		p
		Yes (n = 71)	No (n = 29)	
Type of caregiver	First degree relative	85.9% (61)	69% (20)	0.050
	Other	14.1% (10)	31% (9)	
Gender of caregiver	Male	18.3% (13)	34.5% (10)	0.081
	Female	81.7% (58)	65.5% (19)	
Education level of caregiver [§]	No studies	5.6% (4)	10.3% (3)	0.449
	Basic studies	43.7% (31)	27.6% (8)	
	Average studies	21.1% (15)	27.6% (8)	
	University studies	28.2% (20)	34.5% (10)	

[§]n = 70 for the adherent group as one non-respondent in the adherent group was removed.

to non-adherence to medication including those related to the treatment, the patient, the health professionals, the disease itself, as well as socioeconomic factors. The results found in our study for the association between dementia or cognitive impairment and medication non-compliance are in agreement with their findings. In addition, it was observed that patients with Alzheimer's type dementia had lower adherence to treatment compared to patients with other types of dementia, e.g., vascular, frontotemporal, etc. This low adherence may be associated with the prescription of higher number of specific drugs (e.g.,

acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists) and polymedication with the subsequent potential greater incidence of adverse effects (40). Both scenarios together with impaired cognitive function (41, 42) have been shown to be factors for non-adherence to treatment (20, 43, 44). On the other hand, another review (37) focused on the main barriers to adherence in patients with cognitive impairment, regardless the degree of impairment, and the interventions aimed to improve treatment adherence. Their results indicated a wide variety of barriers to treatment adherence, including inadequate



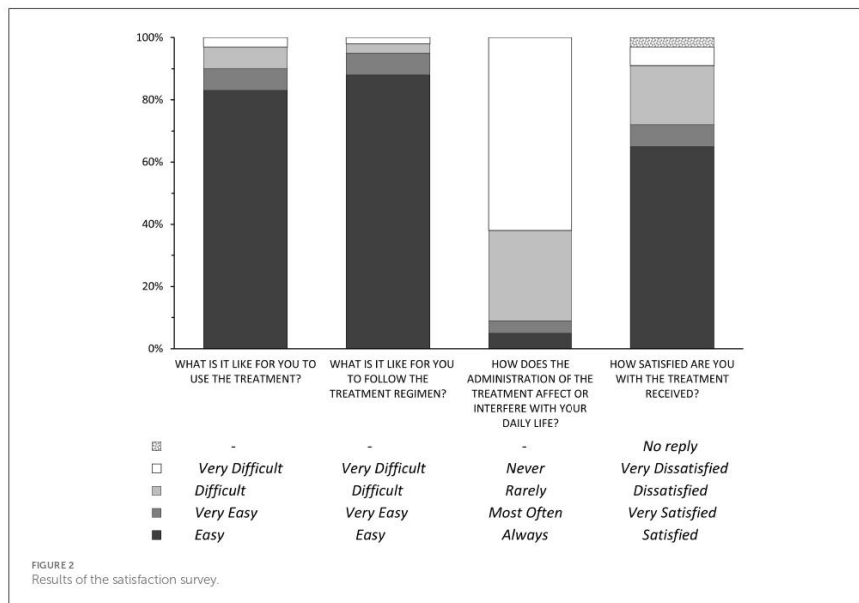
communication with healthcare professionals, poor patient-caregiver relationships and difficulties scheduling logistics within care routines. However, it was observed that the scheduling of medication administration did not affect the caregiver's life and did not act as a barrier to adherence.

Overall, the results showed that 71% of the patients presented satisfactory treatment adherence, which is similar to other studies which measured adherence also through the patient's caregiver (27, 28). In a multicenter, cross-sectional, observational study (27) found a 63% treatment adherence, although they evaluated the degree of adherence to transdermal vs. oral formulation of rivastigmine, a different study goal from the current study but with similar values of adherence. Another similar study (28) observed a 70.2% degree of adherence to dementia drugs before and after a pharmaceutical intervention at a geriatric outpatient clinic of the university hospital.

The findings are in accordance with previous studies, and identified possible factors that may enhance treatment adherence, particularly those related to the caregiver. In fact, it has been suggested that high social support, and especially when it is provided by family members, improves adherence to treatment (45). Thus, when it was analyzed the role of the caregiver to enhance treatment adherence, a higher degree of adherence was observed when the caregiver was either female and/or a first-degree relative (Table 3), especially the spouse, probably associated with a higher dedication and affectivity due to a high personal affinity which seems to have a major role in monitoring the patient's medication providing high quality

care (46). This is in contrast to other studies (36, 39, 47) where the patient-caregiver relationship or caregiver gender are not determining factors for better adherence to treatment or were considered to be included in the groups with lower adherence. Unlike the present study, which found that married patients have a higher degree of adherence to treatment. Other caregiver-related factors that have been shown to be strong determinants of medication adherence (17), whereby lower levels of cognitive functioning, self-efficacy, health literacy, and patient-provider relationship were significant characteristics of the lowest adherence group, in contrast to the present work, where the degree of kinship is associated with better adherence (Table 3).

The study demonstrates that the presence of a caregiver, especially when the caregiver is a first-degree relative, improves adherence to treatment (85.9%) in multi-pathological and polymedicated patients. A similar result was found in other study (48) which related the presence of a caregiver to better therapeutic adherence (83% vs. 65%; $p = 0.005$). It is worthwhile to note that these findings were achieved using different approaches. In the current study, adherence to treatment was evaluated using the Morisky-Green-Levine test, unlike their study which analyzed medication adherence in patients also with multiple pathologies using a validated questionnaire (49) for the identification of medication-related problems in users of a hospital emergency department (48). Thus, using different ways to measure it may be concluded that this factor (a first degree relative) may be crucial to reach around 80% treatment



adherence. Also, it was found (50) that patients with a caregiver were 40% less likely to be non-adherent to their medications compared to patients without a caregiver, although the studies were not conducted with patients with dementia but cardiac patients, and therefore the role of the caregiver may be different. Besides, in their study, a patient was defined as adherent when the patient took more than 80% of all the doses of the prescribed medication in the last week (48), a different criterion.

Conversely, the multivariate analysis identified the male gender of the caregiver and having a caregiver who is not a first-degree relative (Table 3), the Alzheimer's disease type of dementia, the single and/or divorce marital status (Table 4) were predictor variables of potential therapeutic non-adherence. This gender gap has been reported also in different studies: a statistically significant association between non-adherence and male caregivers was found among caregivers of children undergoing anti-tuberculosis treatment (29) using also a multivariate analysis. Furthermore, these results, as other studies (47), may support the hypothesis that certain characteristics of the caregiver, such as male gender or degree of kinship with the patient may contribute to reduced and poor patient compliance.

Finally, the results show greater satisfaction with the patient treatment by female caregivers. In addition, first-degree family caregivers find the usage of the patient's prescribed treatments

TABLE 3 Logistic regression model for therapeutic adherence on caregiver level.

Variable	Binary logistic regression	
	Adjusted OR (IC 95%)	p
Gender of caregiver	3.692 (1.267–10.759)	0.017
Type of caregiver	0.231 (0.075–0.716)	0.011

TABLE 4 Logistic regression model for therapeutic adherence on patient level.

Variable	Binary logistic regression	
	Adjusted OR (IC 95%)	p
Dementia*	2.879 (1.039–7.979)	0.042
Civil status	1.762 (1.070–2.904)	0.026
Age of patient	0.946 (0.885–1.011)	0.100

*Dementia: (AD vs. other dementia types).

easy. Approximately three quarters of the caregivers are satisfied with the treatment received by the patients and 95% of them consider it easy or very easy to follow the prescribed treatment

regimen. This factor seems to be intrinsic to the caregiver as it is consistent with another study focused on adherence and satisfaction in patients with hypertension (51). Furthermore, dementia is a disease that affects the well-being of caregivers (52), and the inclusion of the caregivers' perspective is necessary to gain a better understanding of the experience of those living with dementia as included in the study.

Perspective of the study

The increase in life expectancy will result in a larger aging population, with increasing cases of dementia, most likely with multiple pathologies and therefore polymedicated. Since these factors may be contributors to lack of adherence (20, 42, 44), treatment adherence may become a serious public health problem and a challenge for health systems to ensure optimal treatment. Furthermore, the increasing physical and emotional caregiver's burden (53), on whom it depends, in most cases, to provide the correct pharmacological treatment to the patient on a daily basis, open new challenges to ensure treatment adherence.

Therefore, it is necessary to highlight those factors that predict non-adherence in this type of patients and thus increase attention to them and their caregivers (13, 54), so that they can receive more help on the quality and safety of pharmacological treatment. This in turn, may lead to a greater patient-centered approach which would ensure better treatment adherence as seen with the type and gender of caregiver (e.g., a first degree relative vs. other types of relation and female gender) (55–57) as well as to develop future working hypothesis to better understand and enhance their care, both patients and caregivers. Of particular interest would be addressing the needs and features of caregivers, whether formal or informal, to enhance patient care through longitudinal, interventional studies along the course of the pathology which could prolong several years as life expectancy increases.

Limitations

The study has several limitations that also require their analysis. It is a cross-sectional study with a large sample but limited to fully understand the impact on clinical events that may take place. The use of an indirect method for measuring adherence has been used extensively in the past in contrast to a direct method (pharmacological follow-up) or another indirect method (tablet count) may not only overestimate adherence but may not ensure that the patient has been taking the medication. However, the impact of these limitations may be small since the assessment of the adherence is not through the patient themselves but the caregiver whose role is to ensure taking the medication. On the other hand, other the possible variables that could affect patient adherence, such as the caregiver's level of

knowledge of the pathologies or the medication or the route of administration which could influence patient care were not evaluated. A much larger sample size could bring forward the significance of other variables that may affect adherence.

In summary, factors such as female gender of the caregivers, the patient's marital status and the degree of kinship of caregivers with the patient, may improve adherence to treatment in patients with dementia. Thus, there may be other factors which could be addressed in future studies including communication skills, specific training and competence of caregivers, which have not been address in the current study. Attention should be focused on predictors of adherence/non-adherence and train and educate caregivers about the importance of their role end dedication to ensure adherence in patients with dementia, especially as most of the patients may be multi-pathological, polymedicated and with some degree of cognitive impairment. In addition, the relationship between the degree or cognitive impairment of the patients and adherence was not addressed in this study and remains an essential question for further exploration.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Institutional Ethics Committee of the Catholic University of Murcia (CE041808). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

MM-C, BC, and IS conceived and designed the study. MM-C and RG carried out participants recruitment and data collection. MM-C and FJL-R performed the statistical analysis. MM-C, BC, and IS carried out the data analysis and interpretation and wrote and edited the manuscript. All authors read and agreed to the final version of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Acknowledgments

The authors would like to thank the technical staff of the *Cartagena and Region Association of Relatives of Patients with Alzheimer's Disease and other Neurodegenerative Diseases (AFAL)* for their assistance during the data collection. Finally,

Muñoz-Contreras et al.

10.3389/fpubh.2022.987936

a license has been obtained from Dr. Morisky for use of the MMAS-4 scale.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- World Health Organization. *Dementia (Monograph on the Internet)*. Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (accessed May 23, 2021).
- Tibbe OB, Riese F, Savaskan E, Von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. (2017) 10:297–309. doi: 10.1177/1756285617712979
- World Health Organization. *The Top Ten Causes of Death*. Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death?text=The+top+global+causes+of+birth+physi+and+birth+trauma%2C> (accessed May 24, 2021).
- World Health Organization. *Key Messages the Prevalence of Dementia Worldwide*. World Health Organization (2018). p. 3–6.
- Alzheimer's Disease International. *Dementia Statistics*. Available online at: <https://www.alz.co.uk/research/statistics%0A2> (accessed January 10, 2022).
- Ruangritchankul S, Peel NM, Hanjani IS, Gray LC. Drug related problems in older adults living with dementia. *PLoS ONE*. (2020) 15:1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0236830
- Mehta DC, Short JL, Hilmer SN, Nicolazzo JA. Drug access to the central nervous system in Alzheimer's disease: preclinical and clinical insights. *Pharm Res*. (2015) 32:819–39. doi: 10.1007/s11095-014-1522-0
- Reeve E, Trenaman SC, Rockwood K, Hilmer SN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in older people with dementia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. (2017) 13:651–68. doi: 10.1080/17425255.2017.1325873
- Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. (2004) 57:6–14. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
- Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. (1999) 15:15–28. doi: 10.2165/00002512-199915010-00002
- Abetz L, Rofail D, Mertzanis P, Heelis R, Rosa K, Tellefsen C, et al. Alzheimer's disease treatment: assessing caregiver preferences for mode of treatment delivery. *Adv Ther*. (2009) 26:627–44. doi: 10.1007/s12325-009-0034-5
- Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. 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) 176:473–82. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8581
- El-Saifi N, Moyle W, Jones C. Family caregivers' perspectives on medication adherence challenges in older people with dementia: a qualitative study. *Aging Ment Health*. (2019) 23:1333–9. doi: 10.1080/13607863.2018.1496226
- Bernabei R, Rossini PM, Di Cioccio L, Gragnaniello D, Luda di Cortemiglia E, Attar M, et al. Compliance and caregiver satisfaction in Alzheimer's disease: results from the AXEPT study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. (2012) 2:418–32. doi: 10.1159/000338228
- Zhang JA, Wei Z, Li CG, Sun CB. *Adherence to Long Term Therapies Evidence for Action*. World Health Organization (2003).
- El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Medication adherence in older patients with dementia: a systematic literature review. *J Pharm Pract*. (2018) 31:322–34. doi: 10.1177/0897190017710524
- Smith D, Lovell J, Weller C, Kennedy B, Winbolt M, Young C, et al. A systematic review of medication nonadherence in persons with dementia or cognitive impairment. *PLoS ONE*. (2017) 12:1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0170651

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- Watanabe N, Yamamura K, Suzuki Y, Umegaki H, Shigeno K, Matsushita R, et al. Pharmacist-based Donepezil Outpatient Consultation Service to improve medication persistence. *Pat Prefer Adher*. (2012) 6:605–11. doi: 10.2147/PPA.S34984
- Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. *Curr Med Res Opin*. (2010) 26:1957–65. doi: 10.1185/03007995.2010.493788
- Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. (2011) 9:11–23. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.02.004
- Cotrell V, Wild K, Bader T. Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. *J Gerontol Soc Work*. (2006) 47:31–46. doi: 10.1300/J083v47n03_03
- Masnoon N, Shakib S, Kalich-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. (2017) 17:230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
- Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. (2013) 4:91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091
- Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-based interventions to improve medication adherence in older adults prescribed polypharmacy: a systematic review. *Drugs Aging*. (2017) 34:97–113. doi: 10.1007/s40266-016-0426-6
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. (1986) 24:67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Cruz Jentoft AJ, Hernández B. Manejo terapéutico con rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave en condiciones de práctica clínica habitual. Estudio ENTERPRISE. *Neurología*. (2014) 29:1–10. doi: 10.1016/j.neu.2013.01.008
- Boada M, Arranz FJ. Transdermal is better than oral: observational research of the satisfaction of caregivers of patients with Alzheimer's disease treated with Rivastigmine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. (2013) 35:23–33. doi: 10.1159/000345989
- Balli FN, Unsal P, Halil MG, Dogu BB, Cankurtaran M, Demirkan K. Effect of clinical pharmacists' interventions on dementia treatment adherence and caregivers' knowledge. *Geriatr Gerontol Int*. (2021) 21:506–11. doi: 10.1111/ggi.14170
- Laghari M, Talpur BA, Sulaiman SAS, Khan AH, Bhatti Z. Assessment of adherence to anti-tuberculosis treatment and predictors for non-adherence among the caregivers of children with tuberculosis. *Transac R Soc Trop Med Hyg*. (2021) 115:904–13. doi: 10.1093/trstmh/traa161
- Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dial Clin Neurosci*. (2009) 11:111–28. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu
- Nonogaki A, Heang H, Yi S, van Pelt M, Yamashina H, Taniguchi C, et al. Factors associated with medication adherence among people with diabetes mellitus in poor urban areas of Cambodia: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. (2019) 14:e0225000. doi: 10.1371/journal.pone.0225000
- Lor M, Koleck TA, Bakken S, Yoon S, Navarra AM. Association between health literacy and medication adherence among hispanics with hypertension. *J Racial Ethn Health Disparities*. (2019) 6:517–24. doi: 10.1007/s40615-018-00550-z

33. Horii T, Momo K, Yasu T, Kabeya Y, Atsuda K. Determination of factors affecting medication adherence in type 2 diabetes mellitus patients using a nationwide claim-based database in Japan. *PLoS ONE*. (2019) 14:e0223431. doi: 10.1371/journal.pone.0223431
34. Fernández M, Gobartt AL, Balañá M; COOPERA Study Group. Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment. *BMC Neurol*. (2010) 10:87. doi: 10.1186/1471-2377-10-87
35. Lee KJ, Cho SJ, Kim BC, Park M, Lee JH. Caregiver preference and treatment compliance in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease in South Korea: RECAP study results. *Adv Ther*. (2017) 34:481–94. doi: 10.1007/s12325-016-0465-8
36. Yeon KC, Gitlin LN, Dennis MP, Hauck WW. Predictors of adherence to a skill-building intervention in dementia caregivers. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. (2007) 62:673–8. doi: 10.1093/gerona/62.6.673
37. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. *Am J Geriatr Pharmacother*. (2012) 10:165–77. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.04.004
38. Maxwell CJ, Stock K, Setz D, Herrmann N. Persistence and adherence with dementia pharmacotherapy: relevance of patient, provider, and system factors. *Can J Psychiatry*. (2014) 59:624–31. doi: 10.1177/070674371405901203
39. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Alston-Knox C. Determinants of medication adherence in older people with dementia from the caregivers' perspective. *Int Psychogeriatr*. (2018) 31:331–9. doi: 10.1017/S1041610218000583
40. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Rev Española Geriatr Gerontol*. (2017) 52:2–8. doi: 10.1016/j.regg.2016.07.006
41. Mitchell G, Rooney S, Sheeran C, Strain J. Medicines management for people with dementia. *Nurs Stand*. (2018) 34:37–43. doi: 10.7748/ns.2019.e11079
42. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Am J Geriatr Pharmacother*. (2001) 35:539–45. doi: 10.1345/aph.10295
43. Eriksen CU, Kyriakidis S, Christensen LD, Jacobsen R, Laursen J, Christensen MB, et al. Medication-related experiences of patients with polypharmacy: a systematic review of qualitative studies. *BMJ Open*. (2020) 10:e036158. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036158
44. Smaje A, Weston-Clark M, Raj R, Orlu M, Davis D, Rawle M. Factors associated with medication adherence in older patients: a systematic review. *Aging Med*. (2018) 1:254–66. doi: 10.1002/agm2.12045
45. Scheurer D, Choudhry N, Swanton KA, Matlin O, Shrank W. Association between different types of social support and medication adherence. *Am J Manag Care*. (2012) 18:e461–7.
46. Brady R, Weinman J. Adherence to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. (2013) 35:351–63. doi: 10.1159/000347140
47. Sink KM, Covinsky KE, Barnes DE, Newcomer RJ, Yaffe K. Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc*. (2006) 54:796–803. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00697.x
48. Galindo-Ocaña J, Ortiz-Camúñez MDLÁ, Victoria Gil-Navarro M, Garrido Porras E, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. La discapacidad como barrera a la adherencia terapéutica en pacientes pluripatológicos: papel del cuidador principal. *Rev Clin Española*. (2010) 210:221–6. doi: 10.1016/j.rce.2009.11.015
49. Baena MI. Validación de un cuestionario para la identificación de problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Ars Pharm*. (2001) 42:147–71.
50. Aggarwal B, Liao M, Mosca L. Medication adherence is associated with having a caregiver among cardiac patients. *Ann Behav Med*. (2013) 46:237–42. doi: 10.1007/s12160-013-9492-8
51. Alshahrani EH, Aljohani RS, Sahli AA, Alruwaili WS, Almohini IA, Almodaimagh H. Adherence to treatment and level of satisfaction among Saudi hypertensive patients: a multi-city study. *Cureus*. (2021) 13:e20189. doi: 10.7759/cureus.20189
52. Kielsgaard K, Høghagen S, Nielsen D, Kristensen HK. Approaches to engaging people with dementia in meaningful occupations in institutional settings: a scoping review. *Scand J Occup Ther*. (2021) 28:329–47. doi: 10.1080/11038128.2020.1791952
53. Chiari A, Pistoressi B, Galli C, Tondelli M, Vinceti G, Molinari MA, et al. Determinants of caregiver burden in early-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. (2021) 11:189–97. doi: 10.1159/000516585
54. Lim L, Zhang A, Lim L, Choong TM, Silva E, Ng A, et al. High caregiver burden in young onset dementia: what factors need attention? *J Alzheimer's Dis*. (2017) 61:537–43. doi: 10.3233/JAD-170409
55. Barnett NL, Oboh L, Smith K. Patient-centred management of polypharmacy: a process for practice. *Eur J Hosp Pharm*. (2016) 23:113–17. doi: 10.1136/ejhp-2015-000762
56. Granata N, Traversoni S, Kardas P, Kurczewska-Michalak M, Costa E, Midao L, et al. Methodological features of quantitative studies on medication adherence in older patients with chronic morbidity: a systematic review. *Pat Educ Counsel*. (2020) 103:2132–41. doi: 10.1016/j.pec.2020.04.006
57. Russell CL, Ruppert TM, Matteson M. Improving medication adherence: moving from intention and motivation to a personal systems approach. *Nurs Clin N Am*. (2011) 46:271–81. doi: 10.1016/j.cnur.2011.05.004

Anexo 4. Comunicación internacional.**Prevalence of drug interactions in patients with Alzheimer's disease and other dementia**

M^a Cristina Muñoz Contreras, Begoña Cerdá, Ignacio Segarra. UCAM Catholic University of Murcia, Av. de los Jerónimos 135, 30107 Murcia, Spain.

The progressive aging of the population, together with a greater presence of chronic pathologies among the elderly, has been directly related to an important increase in medicine consumption [1]. Patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementias often have multiple comorbidities, making them particularly vulnerable to the onset and risks posed by poly medication. The prevalence of poly medication in AD patients ranges from 25-98% [2]. Poly medication is associated with the presence of drug-related problems such as drug-drug interactions (DDI) [3]. DDIs describe the ability of a drug to modify the action or effects of another drug administered successively or simultaneously, causing the latter to undergo a quantitative or qualitative change. These can be beneficial, but also detrimental to the patient, causing negative effects either by excess or deficient action of the drug [4].

A cross-sectional study was conducted to assess the prevalence of DDIs in patients with AD and other dementias. In 100 treatments that were analyzed using the Lexi-interact@ database, 769 prescribed drugs encompassing 190 different active substances were identified. The DDI prevalence was 87%: 689 DDIs grouped in 448 drug pairs with a mean of 6.89 ± 7.13 (range 0-31) DDI per patient and treatment. The DDI distribution based on risk level was 89.8% for type C DDIs, 7.8% for type D and 2.3% for type X. In addition, 85.3% of the DDIs were moderate, 13.4% severe and 1.3% mild. The predominant mechanism of action of the DDIs was pharmacodynamic (PD), 89.4%; then pharmacokinetic (PK) with 9.1% and 1.5% were PK/PD. Lastly, quetiapine was the most frequently involved drug in 24.5% of DDI pairs observed.

The prevalence of treatments with clinically relevant DDIs was very high. Due to the frequency of occurrence and potential severity, the concomitant use of central nervous system depressants stands out. Optimizing drug treatment in elderly people with dementia is a real challenge, especially in clinical practice to identify, manage and prevent DDI that can potentially negate the beneficial effects of drugs, thus any generated recommendations have to be carried out with an interdisciplinary approach.

Literature:

- [1] Offerhaus L. Drugs for the elderly. Second edition. World Health Organization. WHO Reg Publ Eur Ser. 1997;(71):1-145
- [2] Kristensen RU, Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Wimberley T, Waldemar G. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication in People with Dementia: A Nationwide Study. Tan E, editor. JAD. 10 de abril de 2018;63(1):383-94.
- [3] Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opinion on Drug Safety. enero de 2014;13(1):57-65.
- [4] De Cos M. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. Ed: Flórez Farmacología. 5a Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 213-7.

Anexo 5. Test Morisky-Green

1. ¿Se olvida alguna vez de darle los medicamentos?
Si No

2. ¿Le da los medicamentos a las horas indicadas?
Si No

3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de darle la medicación?
Si No

4. Si alguna vez le sienta mal la medicación, ¿deja usted de dársela?
Si No

Anexo 6. Encuesta de Satisfacción del Cuidador

1. ¿Cómo es para usted utilizar el tratamiento?
Fácil Muy fácil Difícil Muy difícil

2. ¿Cómo es para usted seguir la pauta del tratamiento?
Fácil Muy fácil Difícil Muy difícil

3. ¿Cuán a menudo afecta o interfiere la administración del tratamiento en su vida diaria?
Siempre La mayoría de veces Raras veces Nunca

4. ¿Cómo de satisfecho está usted con el tratamiento?
Satisfecho Muy satisfecho Insatisfecho Muy insatisfecho

Anexo 7. Criterios STOPP/START versión 2014 (254)

CRITERIOS STOPP
Sección A. Indicación de la medicación.
A.1 Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica.
A.2 Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento este bien definida.
A.3 Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase, como dos AINE; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de fármacos antes de considerar un nuevo fármaco).
Sección B. Sistema Cardiovascular
B.1 Digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con función sistólica conservada.
B.2 Amiodarona como tratamiento antiarrítmico de primera elección en las taquiarritmias supraventriculares (mayor riesgo de toxicidad que controlando la frecuencia).
B.3 Diuréticos tiazídicos cuando existe hipopotasemia (kalemia menor a 3 mEq/L), hiponatremia (natremia menor a 130 mEq/L) o hipercalcemia o con antecedentes de gota.
B.4 Antihipertensivos de acción central (metildopa, clonidina) salvo intolerancia o falta de eficacia a otras clases de antihipertensivos.
B.5 ECA o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA 2) en pacientes con hiperkalemia.
B.6 Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) junto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio (IECA, ARA 2 amilorida, triamtereno) sin monitoreo del potasio (debería monitorizarse cada seis meses).
B.7 Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, verdenafilo) en ICC grave con hipotensión o asociado a nitratos (riesgo de colapso cardiovascular).
B.8 Diuréticos de asa para edemas maleolares sin evidencia de ICC, síndrome nefrótico, insuficiencia renal.
B.9 Diuréticos de asa como tratamiento de primera línea para hipertensión arterial o cuando existe incontinencia urinaria (empeora la incontinencia).
B.10 Betabloqueantes en presencia de bradicardia (frecuencia cardíaca < 50 latidos por

minuto) o bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado.
B.11 Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem (riesgo de bloqueo cardíaco).
Sección C. Antiagregantes/Anticoagulantes
C.1 AAS a dosis superiores a 160 mg/día (aumento del riesgo de sangrado sin mayor eficacia).
C.2 AAS en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin IBP.
C.3 AAS, clopidogrel, dipiridamol, antagonistas de vitamina K, inhibidores de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de un riesgo significativo de sangrado (ejemplo: hipertensión grave no controlada, diátesis hemorrágica, sangrado reciente espontáneo significativo).
C.4 AAS más clopidogrel para la prevención secundaria del ictus salvo que el paciente tenga un stent coronario, un síndrome coronario agudo o una estenosis carotídea grave y sintomática (no hay evidencia de beneficios del clopidogrel en monoterapia).
C.5 AAS combinada con antagonistas de la vitamina K, Inhibidor de la trombina o del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular crónica (la AAS no aporta beneficios).
C.6 Antiagregantes combinados con antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica estables (el tratamiento combinado no aporta beneficios).
C.7 Ticlopidina en cualquier circunstancia (clopidogrel y prasugrel tienen eficacia similar y menos efectos adversos).
C.8 Antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa para un primer episodio de trombosis venosa profunda no complicado durante más de seis meses.
C.9 Antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa para una primera embolia de pulmón no complicada durante más de 12 meses.
C.10 AINE en combinación de antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa (riesgo hemorragia digestiva grave).
Sección D. Sistema nervioso central y psicótropos
D.1 Antidepresivos tricíclicos (ATC) en pacientes con demencia, glaucoma, trastornos de la conducción cardíaca, prostatismo o con antecedentes de retención aguda urinaria.
D.2 ATC como tratamiento de primera línea en depresión (mayor riesgo de efectos adversos que con ISRS).
D.3 Neurolépticos con efecto anticolinérgico moderados a graves (clorpromazina,

clozapina, flifenzina) en pacientes con antecedentes de prostatismo o retención aguda de orina (alto riesgo de retención urinaria).
D.4 Benzodiazepinas durante más de cuatro semanas (no hay indicación para tratamientos más prolongados); riesgo de sedación prolongada, confusión, caídas, accidentes de tránsito (si el tratamiento supera las cuatro semanas suspender en forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia).
D.5 Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o demencia por Cuerpos de Lewy (riesgo de efectos extrapiramidales).
D.6 Anticolinérgicos/antimuscarínicos para tratar los efectos extrapiramidales de los neurolepticos.
D.7 Neurolepticos en pacientes dementes con trastornos de la conducta, salvo que sean graves y no respondan a otros tratamientos no farmacológicos (aumento del riesgo de ictus).
D.8 Anticolinérgicos en pacientes con delirium o demencia (empeoramiento de la cognición).
D.9 Neurolepticos como hipnóticos salvo que el trastorno del sueño se deba a demencia o psicosis (riesgo de confusión, caídas, hipotensión, efectos extrapiramidales)
D.10 Inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con antecedentes de bradicardia persistente (frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto), bloqueo cardiaco o sincopes recurrentes de etiología no clara, o que reciben tratamientos simultaneos con fármacos que bajan la frecuencia cardíaca como betabloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (trastornos de la conducción cardiaca, sincope o lesiones).
D.11 Fenotiazidas como tratamiento de primera línea ya que existen alternativas más seguras y eficaces (son sedantes y tienen toxicidad antimuscarínica relevante en los mayores). Constituyen como excepción a este enunciado la proclorperazina en el tratamiento de náuseas, vómitos, vértigo; la clorpromazina para hipo persistente y levomepromazina como antiemético en cuidados paliativos).
D.12 Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el temblor esencial (no hay evidencia de eficacia).
D.13 Antihistamínicos de primera generación (existen otros más seguros y menos tóxicos).
D.14 ISRS en pacientes con hiponatremia concurrente o reciente (natremia <130 mg/dl).
Sección E. Sistema renal
Los siguientes medicamentos son potencialmente inapropiados en el adulto mayor con

enfermedad renal aguda o crónica por debajo de determinado nivel de filtrado glomerular (consultar fichas técnicas).
E.1 Digoxina en dosis mayores a 125 ug/día con tasa de filtrado glomerular (TFG) < 30 ml/min (riesgo de intoxicación digitalica si no se realiza monitoreo).
E.2 Inhibidores directos de la trombina (ej. dabigatran) con TFG <30 ml/min (riesgo de sangrado).
E.3 Inhibidores del factor Xa (ej. rivaroxabán) con TFG < 30 ml/min (riesgo de sangrado).
E.4 AINE con TFG <50ml/min (riesgo de deterioro de la función renal)
E.5 Colchicina con TFG <10ml/min (riesgo de toxicidad).
E.6 Metformina con TFG <30ml/min (riesgo de acidosis láctica).
Sección F. sistema gastrointestinal
F.1 Hierro oral a dosis elementales superiores a 200 mg/día (ej. hierro fumarato y sulfato >600 mg/día, hierro gluconato >1.800 mg/día). No hay evidencia de mayor absorción por encima de estas dosis).
F.2 Medicamentos que suelen causar estreñimiento (ej. fármacos anticolinérgicos, hierro oral, opioides, verapamilo, antiácidos con aluminio) en pacientes con estreñimiento crónico cuando existen otras alternativas que no estriñen.
F.3 IBP para la enfermedad ulcerosa péptica o esofagitis péptica erosiva a dosis terapéuticas plenas durante más de ocho semanas.
F.4 Metoclopramida en pacientes con parkinsonismo (empeora el parkinsonismo).
Sección G. sistema respiratorio
G.1 Broncodilatadores antimuscarínicos (ej. ipratropio, tiotropio) en pacientes con antecedentes de glaucoma de ángulo estrecho (pueden exacerbar el glaucoma) u obstrucción del tracto urinario inferior (puede causar retención urinaria).
G.2 Betabloqueantes no cardioselectivos (orales o tópicos para el glaucoma) en pacientes con antecedentes de asma que requiere tratamiento (aumenta el riesgo de broncoespasmo).
G.3 Benzodiazepinas en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y crónica (riesgo de insuficiencia respiratoria).
G.4 Corticoides sistémicos en lugar de corticoides inhalados en la EPOC moderada a grave.
G.5 Eofilina como monoterapia para la EPOC. (Existen alternativas más seguras).
Sección H. Sistema músculo esquelético
H.1 AINE (exceptuando los inhibidores selectivos de la COX-2) en pacientes con

antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de antagonistas H ₂ o IBP.
H.2 AINE en pacientes con hipertensión grave o insuficiencia cardíaca (riesgo de exacerbación).
H.3 AINE a largo plazo (> tres meses) para el tratamiento sintomático de la artrosis cuando no se ha probado el paracetamol.
H.4 Inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con enfermedad cardiovascular (aumento del riesgo de infarto e ictus).
H.5 AINE con corticoides sin IBP a dosis profiláctica (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica)
H.6 Bifosfonatos orales en pacientes con enfermedades digestivas altas presentes o previas (ej. disfagia esofagitis, gastritis, duodenitis, enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva alta, debido al riesgo de reaparición o de exacerbación de las mismas).
H.7 Corticoides a largo plazo (más de tres meses) como monoterapia en la artritis reumatoide.
H.8 AINE con corticoides sin IBP (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica).
H.9 Corticoides para el tratamiento de artrosis (salvo inyecciones intra-articulares periódicas en dolor monoarticular).
Sección I. Sistema urogenital
I.1 Fármacos antimuscarínicos vesicales en pacientes con demencia (aumenta el riesgo de confusión, agitación) o glaucoma de ángulo estrecho (exacerbación del glaucoma) o prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria).
I.2 Bloqueantes alfa-1-adrenergico selectivos en pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope miccional (riesgo de recurrencia del síncope).
Sección J. Sistema endocrino
J.1 Sulfonilureas de larga acción (ej.: glibenclamida, clorpropamida, glimeperida) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (riesgo de hipoglucemia prolongada).
J.2 Tiazolidinedionas (ej. rosiglitazona, pioglitazona) en pacientes con ICC (riesgo de exacerbación de ICC).
J.3 Andrógenos en ausencia de hipogonadismo primario o secundario (riesgo de toxicidad por andrógenos; no han demostrado beneficio fuera de la indicación de hipogonadismo).
J.4 Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o trombosis venosa (riesgo de recurrencia)

J.5 Estrógenos orales sin progestágenos en mujeres con útero intacto (riesgo de cáncer de útero).
J.6 Betabloqueantes en pacientes con diabetes mellitus con episodios frecuentes de hipoglucemia (enmascara los episodios).
Sección K. Fármacos que aumentan en forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores
K.1 Benzodiacepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio).
K.2 Neurolépticos (pueden producir dispraxia en la marcha, parkinsonismo).
K.3 Vasodilatadores (bloqueantes alfa 1 adrenérgicos, antagonistas del calcio, nitratos de acción prolongada, IECA, ARA-II) en pacientes con hipotensión postural persistente (descenso recurrente superior a 20 mmHg de presión sistólica, riesgo de síncope y caídas).
K.4 Hipnóticos-Z (ej. zoplicona, zolpidem, zaleplon; pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia).
Sección L. Analgésicos
L.1 Uso de opiáceos potentes, orales o transdérmicos (morfina, oxicodona, fentanilo, buprenorfina, metadona, tramadol) como tratamiento de primera línea en el dolor leve
L.2 Uso de opioides pautados (no a demanda) sin asociar laxantes (riesgo de constipación grave).
L.3 Opiáceos de acción prolongada sin opioides de acción rápida para el dolor irruptivo (riesgo de persistencia del dolor).
Sección N. Carga antimuscarínica/anticolinérgica
N.1 Uso de dos o más fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos (ej. antiespasmódicos vesicales o intestinales, antihistamínicos de primera generación; debido al riesgo de toxicidad anticolinérgica).

CRITERIOS START
Sección A. Sistema cardiovascular
A.1 Antagonistas de la vitamina K, Inhibidor de la trombina o del factor Xa en presencia de fibrilación auricular crónica.
A.2 AAS en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando los antagonistas de la vitamina K, inhibidor de la trombina o del factor Xa estén contraindicados.
A.3 Antiagregantes (AAS, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) en pacientes con antecedentes bien documentados de enfermedad coronaria, cerebral o arterial periférica.
A.4 Tratamiento antihipertensivos cuando la presión arterial sistólica sea habitualmente superior a 160 mmHg y/o la presión diastólica sea habitualmente > 90mmHg (>140 mmHg y 90 mmHg si tiene diabetes mellitus).
A.5 Estatinas en pacientes con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, salvo que el paciente esté en situación de final de vida o su edad sea mayor de 85 años.
A.6 IECA en la insuficiencia cardiaca sistólica y/o cardiopatía isquémica bien documentada
A.7 Bloqueadores beta en la cardiopatía isquémica.
A.8 Bloqueadores betas apropiados (bisoprolol, nebivolol, metoprolol o carvedilol) en ICC sistólica estable.
Sección B. Sistema respiratorio
B.1 Corticosteroides inhalados pautados en el asma o EPOC moderado a grave, cuando el volumen de espiración forzada (FEV1) es inferior al 50% y existen frecuentes exacerbaciones que requieren corticoides orales.
B.2 Oxigenoterapia domiciliaria continua en la hipoxemia crónica (pO ₂ <8,0 kPa [60mmHg] o saturación de O ₂ < 89%).
B.3 Agonista B ₂ o antimuscarínicos inhalatorios pautados (ej. ipratropio) en el asma o EPOC leve a moderado.
Sección C. Sistema nervioso central y ojos
C.1 Levodopa o un agonista dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional y discapacidad secundaria.
C.2 Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes.

C.3 Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para la enfermedad de Alzheimer leve-moderado o la demencia de por Cuerpos de Lewy (rivastigmina).
C.4 Prostaglandinas, prostamina o betabloqueantes tópicos para el glaucoma primario de ángulo abierto.
C.5 SRS (inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina o pregabalina si los ISRS están contraindicados) para la ansiedad grave persistente que interfiere con la independencia funcional.
C.6 Antagonistas dopaminérgicos (pramipexol) para síndrome de piernas inquietas una vez descartado como causas la deficiencia de hierro y la enfermedad renal grave.
Sección D. Sistema gastrointestinal
D.1 Suplementos de fibra (ej. salvado, metilcelulosa) en la diverticulosis sintomática crónica con antecedentes de estreñimiento.
D.2 IBP en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o estenosis péptica que requiera dilatación.
Sección E. Sistema músculo esquelético
E.1 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide activa incapacitante.
E.2 Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T score inferiores a -2,5 en múltiples puntos.
E.3 Antirresortivos o anabolizantes óseos (ej. bifosfonatos, ranelato de estroncio, teriparatida, denosumab) en pacientes con osteoporosis conocida cuando no existan contraindicaciones para su uso
E.4 Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que no salen de la casa, sufren caídas o tienen osteopenia (T score -1 a -2.5 en múltiples puntos)
E.5 Inhibidores de la xantino oxidasa (ej. alopurinol) en pacientes con antecedentes de episodios de gota recurrentes.
E.6 Suplementos de ácido fólico en pacientes que toman metotrexato.
Sección F. Sistema endocrinológico
F.1 ECA o ARA-2 en pacientes con diabetes mellitus con evidencia de enfermedad renal (proteinuria en una tira reactiva o microalbuminuria (>30 mg/24h) con o sin datos bioquímicos de enfermedad renal.

Sección G. Sistema genitourinario
G.1 Bloqueantes alfa 1 (tamsulosina) para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía.
G.2 Inhibidores de la 5 alfa reductasa para el prostatismo sintomático cuando no se considera necesaria la prostatectomía
G.3 Estrógenos tópicos vaginales o pesario con estrógenos para la vaginitis atrófica sintomática.
Sección H. Analgésicos
H.1 Opioides potentes en el dolor moderado o severo cuando el paracetamol, los AINES o los opioides de baja potencia no son apropiados para la gravedad del dolor.
H.2 Laxantes en pacientes que reciben opioides de forma regular.
Sección I. Vacunas
I.1 Vacuna trivalente anual contra la gripe estacional.
I.2 Vacuna antineumocócica cada cinco años.

Anexo 8. Hoja Informativa**ANEXO V****DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA SUJETOS SOMETIDOS A ESTUDIO
(HOJA INFORMATIVA)**

MANEJO TERAPÉUTICO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES
AMBULATORIOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS.

- 1. EN QUÉ CONSISTE Y PARA QUÉ SIRVE:** Solicitamos su participación voluntaria en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es conocer los factores que influyen en el grado de adherencia al tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias.
- 2. COMO SE REALIZA:** Recogida de datos del tratamiento farmacológico de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer y/o otras demencias. Este estudio de investigación será realizado por la UCAM en colaboración con AFAL. No se remunerará a la institución o paciente por su realización.
- 3. QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:** Usted no percibirá ningún efecto directo de su participación en él ya que recibirá su atención/tratamiento habitual.
- 4. EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:** Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con la adherencia al tratamiento podría beneficiar en un futuro a otros pacientes y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.
- 5. QUÉ RIESGOS TIENE:** Este estudio únicamente tiene una finalidad de investigación. Usted no experimentará ningún efecto directo de su participación en él ya que recibirá su atención/tratamiento habitual.
- 6. SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:** Ninguna.
- 7. OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional)**

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a su información personal se limitará al investigador del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias y Comité ético de investigación clínica. Todos tienen el deber profesional, a la hora de comprobar los datos y procedimientos del estudio, de garantizar que la confidencialidad se mantiene de acuerdo con la normativa vigente.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al profesional que le atiende en este estudio. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada; de igual forma, si decide participar en el estudio usted podrá abandonarlo en cualquier momento sin ningún detrimento del cuidado que se le tenga que dar.

Anexo 9. Consentimiento Informado v.1.CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,, con DNI:.....

DECLARO:

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación del Proyecto titulado: MANEJO TERAPÉUTICO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS.

Los investigadores que van a acceder a mis datos personales y a los resultados de las pruebas son: Dr. Ignacio Segarra Taús, Dra. Begoña Cerdá y M^a Cristina Muñoz Contreras.

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTO:

1.-) Someterme a las siguientes pruebas exploratorias (en su caso):

2.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS

ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En Guadalupe (Murcia) a de de 20...

El investigador,

Fdo:.....

Fdo: IGNACIO SEGARRA TAÚS.....

Anexo 10. Consentimiento Informado v.2.CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, RAÚL NIETO GALERA, con DNI: 22787353-B, en calidad de Gerente de la Asociación de Familiares y Amigos de Enfermos de Alzheimer y otras patologías de Cartagena y Comarca,

DECLARO:

Haber informado a con DNI: del estudio y procedimientos de la investigación del Proyecto titulado: MANEJO TERAPÉUTICO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS.

Los investigadores que van a acceder a sus datos personales y a los resultados de las pruebas son: Dr. Ignacio Segarra Taús, Dra. Begoña Cerdá y M^a Cristina Muñoz Contreras.

Asimismo, ha podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que se presta de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puede abandonarlo sin que le suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTE:

1.-) Someterse a las siguientes pruebas exploratorias (en su caso):

2.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS

ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En Guadalupe (Murcia) a de de 20...

El investigador,

Fdo:.....

Fdo: IGNACIO SEGARRA TAÚS.....

Anexo 11. Dictamen Comité de Ética



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	"Manejo terapéutico y adherencia al tratamiento en pacientes ambulatorios con enfermedad de alzheimer y otras demencias"	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dr.	Ignacio Segarra Taús	isegarra@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	27/04/2018	Código	CE041808
--------------	------------	---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos	X
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta





COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	X
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	

MOTIVACIÓN
Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

El Secretario,

Fdo.: José Alarcón Teruel

Anexo 12. Interacciones farmacológicas totales detectadas por la base de datos Lexi-Interact®.

Pareja IF	N	Nivel de riesgo	Severidad	Mec. Acción	Relevancia	Descripción interacción
Acenocumarol-Alopurinol	1	D	Moderada	FCD	Buena	El alopurinol puede aumentar la acción anticoagulante de los fármacos antagonistas de la vitamina K.
Acenocumarol-Escitalopram	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
Acenocumarol-Escitalopram	1	C	Moderada	FCD	Excelente	El uso de ISRS puede aumentar la acción anticoagulante de los fármacos antagonistas de la vitamina K.
Acenocumarol-Lactulosa	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lactulosa puede aumentar la acción anticoagulante de los fármacos antagonistas de la vitamina K.
Acenocumarol-Levotiroxina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos tiroideos pueden potenciar el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K.
Acenocumarol-Metamizol	1	D	Moderada	FCD	Justa	El uso de AINE puede aumentar la acción anticoagulante de los fármacos antagonistas de la vitamina K.
Acenocumarol-Metformina	2	C	Moderada	FCD	Buena	El uso de metformina puede reducir la acción anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K. Los fármacos antagonistas de

						la vitamina K pueden intensificar la acción hipoglucemiante de la metformina.
Acenocumarol- Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de pentoxifilina puede aumentar la acción anticoagulante de los fármacos antagonistas de la vitamina K.
Acenocumarol- Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
Acenocumarol- Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Excelente	El uso de ISRS puede aumentar la acción anticoagulante de los fármacos antagonistas de la vitamina K.
Acetazolamida- AAS	1	D	Grave	FCD	Justa	La combinación de salicilatos e inhibidores de la anhidrasa carbónica puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad. Además, esta combinación puede potenciar la toxicidad de los salicilatos en general.
AAS- Ácido graso omega-3	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ácidos grasos omega 3 pueden intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
AAS- Amitriptilina	2	C	Grave	FCD	Justa	El uso de antidepresivos tricíclicos puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS- Dapagliflozina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.

AAS- Desvenlafaxina	1	C	Grave	FCD	Justa	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS- Diltiazem	2	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de antagonistas de los canales de calcio puede intensificar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS- Duloxetina	2	C	Grave	FCD	Justa	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS- Enalapril	2	C	Moderada	FCD	Justa	La combinación de salicilatos e IECA puede aumentar el riesgo de toxicidad renal y reducir la eficacia terapéutica de los IECA.
AAS- Escitalopram	3	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS- Furosemida	4	C	Moderada	FCD+ FCK	Justa	El uso de salicilatos puede reducir la acción diurética de los diuréticos del asa. A su vez, éstos pueden aumentar los niveles sanguíneos de los salicilatos.
AAS- Ginkgo biloba	3	D	Grave	FCD	Justa	El ginkgo biloba puede aumentar la actividad anticoagulante de los salicilatos.
AAS- Glimepirida	2	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
AAS- Insulina aspart	2	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
AAS-	2	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede

Insulina glargina						intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
AAS- Lisinopril+HCTZ	2	C	Moderada	FCD	Justa	La combinación de salicilatos e IECA puede aumentar el riesgo de toxicidad renal y reducir la eficacia terapéutica de los IECA.
AAS- Metformina	7	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
AAS- Paroxetina	3	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS- Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La pentoxifilina puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos con propiedades antiplaquetarias.
AAS- Piracetam	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede aumentar el riesgo de hemorragia al potenciar los efectos adversos y la toxicidad de los salicilatos.
AAS- Piracetam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
AAS- Ramipril	3	C	Moderada	FCD	Justa	La combinación de salicilatos e IECA puede aumentar el riesgo de toxicidad renal y reducir la eficacia terapéutica de los IECA.

AAS- Repaglinida	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
AAS- Sertralina	5	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS- Sitagliptina+Metformina	2	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
AAS- Tramadol	2	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
AAS- Venlafaxina	5	C	Grave	FCD	Justa	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
AAS- Vitamina E	1	C	Moderada	FCD	Justa	La Vitamina E puede potenciar el efecto antiplaquetario de otros fármacos antiplaquetarios.
AAS- Vortioxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria del AAS.
Ácido valproico- AAS	1	C	Moderada	FCK	Justa	El uso de salicilatos puede elevar los niveles en sangre de valproato.
Ácido valproico- Levetiracetam	1	C	Moderada	FCD	Justa	El levetiracetam puede intensificar la acción depresora del SNC del valproato.
Alfuzosina- Amlodipino	1	C	Moderada	FCD	Justa	La alfuzosina puede aumentar el efecto hipotensor de los fármacos asociados con

						presión arterial baja.
Alfuzosina-Dutasterida+Tamsulosina	1	X	Grave	FCD	Justa	La administración conjunta de fármacos α 1-bloqueantes puede intensificar la acción antihipertensiva de otros fármacos α 1-bloqueantes.
Alfuzosina-Furosemida	1	C	Moderada	FCD	Justa	La alfuzosina puede aumentar el efecto hipotensor de los fármacos asociados con presión arterial baja.
Alopurinol-Candesartan+HCTZ	1	C	Grave	FCD+FC K	Justa	La utilización de diuréticos tiazídicos puede incrementar las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al alopurinol. Asimismo, también pueden elevar los niveles en sangre tanto del alopurinol como de su metabolito activo, el oxipurinol.
Alopurinol-Clortalidona	1	C	Grave	FCD+FC K	Justa	Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad del alopurinol. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la concentración sérica de alopurinol. En concreto, aumentan la concentración sérica del metabolito activo de alopurinol, el oxipurinol.
Alopurinol-Furosemida	2	C	Moderada	FCD+ FCK	Justa	La combinación de diuréticos del asa puede aumentar el riesgo de efectos adversos o de toxicidad del alopurinol. Además, pueden incrementar los niveles en sangre tanto del alopurinol como de su metabolito activo, el

Alopurinol- Telmisartan+HCTZ	1	C	Grave	FCD+FC K	Justa	oxipurinol. La utilización de diuréticos tiazídicos puede incrementar las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al alopurinol. Asimismo, también pueden elevar los niveles en sangre tanto del alopurinol como de su metabolito activo, el oxipurinol.
Alprazolam- Aripiprazol	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Alprazolam- Flurazepam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Alprazolam- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Alprazolam- Simvastatina	1	C	Moderada	FCK	Buena	La utilización de inhibidores del CYP3A4 puede elevar los niveles en sangre tanto de simvastatina como de su metabolito activo.
Amitriptilina- Cetirizina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La combinación de fármacos anticolinérgicos puede intensificar los efectos adversos o

						tóxicos de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas.
Amitriptilina-Cetirizina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Amitriptilina-Lorazepam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Amitriptilina-Mirabegron	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad asociados a mirabegron.
Amitriptilina-Mirabegron	1	C	Moderada	FCK	Buena	EL uso de inhibidores del CYP2D6 puede elevar los niveles en sangre tanto de amitriptilina como de su metabolito activo.
Amitriptilina-Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Amitriptilina-Trihexifenidilo	1	C	Moderada	FCD	Buena	La combinación de fármacos anticolinérgicos puede intensificar los efectos adversos o tóxicos de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas.

Amlodipino-Diltiazem	2	C	Leve	FCK	Buena	La administración de inhibidores del CYP3A4 puede incrementar los niveles en sangre de amlodipino.
Amlodipino-Dutasterida+Tamsulosina	2	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Amlodipino-Dutasterida+Tamsulosina	2	C	Moderada	FCD	Excelente	Los α 1-bloqueantes pueden potenciar el efecto antihipertensivo de los antagonistas del calcio.
Amlodipino-Lormetazepam	2	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lormetazepam puede aumentar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Amlodipino-Melatoninaa	1	C	Moderada	FCD	Justa	Melatonina puede disminuir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del calcio tipo dihidropiridina.
Amlodipino-Pentoxifilina	2	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Amlodipino-Trihexifenidilo	2	C	Moderada	FCD	Excelente	Los α 1-bloqueantes pueden potenciar el efecto antihipertensivo de los antagonistas del calcio.
Apixaban-Paroxetina	1	C	Moderada	FCD	Excelente	La combinación de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede aumentar el riesgo de hemorragia al

						potenciar el efecto adverso y la toxicidad del apixaban.
Aripiprazol- Donepezilo	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHÉ tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Aripiprazol- Duloxetina	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de inhibidores del CYP2D6 puede incrementar los niveles en sangre de aripiprazol.
Aripiprazol- Flurazepam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Aripiprazol- Gabapentina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Aripiprazol- Lormetazepam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Aripiprazol- Quetiapina	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo

						de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Aripiprazol-Sertralina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Aripiprazol-Triamtereno+Furosemida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Atenolol-Galantamina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Atenolol-Galantamina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
Atorvastatina-Diltiazem	1	C	Moderada	FCK	Buena	La administración de inhibidores del CYP3A4 puede incrementar los niveles en sangre de atorvastatina.
Atorvastatina-	1	C	Moderada	FCD	Buena	El fenofibrato y sus derivados pueden

Fenofibrato						aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
Atorvastatina-Metamizol	2	C	Moderada	FCK	Buena	La administración de inductores del CYP3A4 puede reducir los niveles en sangre de atorvastatina.
Atorvastatina-Repaglinida	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede aumentar los niveles en sangre de repaglinida.
Atorvastatina-Sitagliptina+Metformina	1	C	Moderada	FCD	POBRE	Sitagliptina puede potenciar el efecto adverso y la toxicidad de atorvastatina, en concreto aumenta el riesgo de rabdomiólisis.
Bilastina-Pregabalina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Biperideno-Donepezilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Biperideno-Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La combinación de fármacos anticolinérgicos puede intensificar los efectos adversos o tóxicos de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas.
Bisoprolol-Donepezilo	6	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la

						acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Bisoprolol- Donepezilo	6	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
Bisoprolol- Fentanilo	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Bisoprolol- Glimepirida	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de β -bloqueantes puede aumentar la acción hipoglucémica de las sulfonilureas.
Bisoprolol- Insulina glargina	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de β -bloqueantes puede aumentar la acción hipoglucémica de las insulinas.
Bisoprolol- Lormetazepam	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lormetazepam puede aumentar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Bisoprolol- Metamizol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de AINE puede reducir la acción antihipertensiva de los β -bloqueantes.
Bisoprolol- Nicergolina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Nicergolina puede potenciar el efecto hipotensor de otros fármacos hipotensores.
Bisoprolol- Nitroglicerina	2	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Bisoprolol-	1	C	Grave	FCD	Buena	Los corticosteroides pueden aumentar el

Prednisona						riesgo de efectos adversos o toxicidad de los IACHe. Además, pueden incrementar la debilidad muscular.
Bisoprolol- Risperidona	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Bisoprolol- Rivastigmina	2	X	Moderada	FCD	Justa	La rivastigmina puede aumentar la acción bradicárdica de los β -bloqueantes.
Brimonidina+Timolol- Gabapentina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Brimonidina+Timolol- Tapentadol	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Bromazepam- Ácido valproico	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Bromazepam- Quetiapina	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.

Bromazepam- Risperidona	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Bromazepam- Trazodona	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Bupropión- Amitriptilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Bupropión puede potenciar el efecto neuroexcitador de los fármacos con potencial de reducción del umbral de las convulsiones.
Bupropión- Amitriptilina	1	C	Grave	FCD	Buena	Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto neuroexcitador de bupropión.
Bupropión- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Bupropión puede potenciar el efecto neuroexcitador de los fármacos con potencial de reducción del umbral de las convulsiones.
Calcio carbonato+ Vitamina D -Indapamida	1	C	Moderada	FCK	Justa	La utilización de diuréticos tiazídicos y fármacos similares puede reducir la eliminación de sales de calcio. Si se usan conjuntamente de manera continua, pueden causar alcalosis metabólica.
Calcio carbonato+ Vitamina D- Prednisona	1	D	Moderada	FCK	Justa	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticosteroides.

Calcio carbonato+ Vitamina D- Telmisartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCK	Justa	La utilización de diuréticos tiazídicos y fármacos similares puede reducir la eliminación de sales de calcio. Si se usan conjuntamente de manera continua, pueden causar alcalosis metabólica.
Calcio carbonato- Irbesartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCK	Justa	La utilización de diuréticos tiazídicos y fármacos similares puede reducir la eliminación de sales de calcio. Si se usan conjuntamente de manera continua, pueden causar alcalosis metabólica.
Candesartan+HCTZ- Amitriptilina	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Candesartan+HCTZ- Dutasterida+Tamsulosina	2	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Candesartan+HCTZ- Glimepirida	2	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y similares son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
Candesartan+HCTZ- Glimepirida	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Candesartan+HCTZ-	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede dar lugar a un

Paroxetina						aumento de la acción hiponatémica de los diuréticos tiazídicos y similares.
Candesartan+HCTZ- Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Candesartan+HCTZ- Risperidona	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Candesartan+HCTZ- Risperidona	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Candesartan+HCTZ- Solifenacina	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Candesartan+HCTZ- Tramadol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La combinación de agonistas opiáceos puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad de los diuréticos, al tiempo que reduce su eficacia terapéutica.
Candesartan- Duloxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos que reducen la presión arterial puede intensificar la acción hipotensora de la duloxetina.
Candesartan- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.

Candesartan-Tamsulosina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Carbamazepina-Quetiapina	1	D	Moderada	FCK	Buena	La quetiapina puede elevar los niveles en sangre del metabolito activo de carbamazepina. A su vez, la carbamazepina puede reducir los niveles en sangre de quetiapina.
Carvedilol-Bupropion	1	C	Moderada	FCK	Buena	El uso de inhibidores del CYP2D6 puede aumentar los niveles en sangre de carvedilol.
Carvedilol-Donepezilo	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Carvedilol-Donepezilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
Carvedilol-Mirabegron	2	C	Moderada	FCK	Justa	El uso de inhibidores del CYP2D6 puede aumentar los niveles en sangre de carvedilol.
Carvedilol-Rivastigmina	2	X	Moderada	FCD	Justa	La rivastigmina puede aumentar la acción bradicárdica de los β -bloqueantes.
Cetirizina-Lorazepam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.

Cetirizina- Trihexifenidilo	1	C	Moderada	FCD	Buena	La combinación de fármacos anticolinérgicos puede intensificar los efectos adversos o tóxicos de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas.
Clomipramina- Amlodipino+Olmesartan	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Clomipramina- Levotiroxina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos tiroideos pueden potenciar el efecto arritmogénico y estimulante de los antidepresivos tricíclicos.
Clomipramina- Lorazepam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Clomipramina- Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los antipsicóticos que prolongan el intervalo QT pueden potenciar el efecto de prolongación del QTc de clomipramina, además de potenciar su efecto serotoninérgico, pudiendo provocar un síndrome serotoninérgico.
Clomipramina- Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.

Clopidogrel- Pantoprazol	2	C	Grave	FCK	Justa	El pantoprazol puede reducir los niveles séricos del metabolito activo de clopidogrel.
Clopidogrel- Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La pentoxifilina puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos con propiedades antiplaquetarias.
Clopidogrel- Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
Clorazepato- Ácido valproico	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Clorazepato- Levetiracetam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Clorazepato- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Colecalciferol- Calcio carbonato	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de sales de calcio puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad de los análogos de vitamina D.

Colecalciferol- Irbesartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de diuréticos tiazídicos y fármacos similares puede reducir la eliminación de sales de calcio. Si se usan conjuntamente de manera continua, pueden causar alcalosis metabólica.
Dabigatran-AAS	1	D	Grave	FCD	Justa	La aspirina puede potenciar el efecto adverso/tóxico del dabigatrán etexilato, aumentando el riesgo de hemorragia.
Dapagliflozina- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Dapagliflozina- Repaglinida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están asociados a niveles bajos de glucemia.
Desvenlafaxina- Duloxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
Desvenlafaxina- Duloxetina	1	C	Grave	FCD	Buena	Los IRSN pueden potenciar el efecto antiplaquetario y serotoninérgico de otros IRSN, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Desvenlafaxina- Mirtazapina	1	C	Grave	FCD	Buena	Mirtazapina puede potenciar el efecto serotoninérgico de los IRSN, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Diazepam-	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que

Haloperidol						deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Diazepam-Lorazepam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Diazepam-Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de BZD puede intensificar el efecto adverso o toxicidad de la olanzapina.
Diazepam-Quetiapina	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Diazepam-Sulpirida	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Diltiazem-Lormetazepam	2	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lormetazepam puede aumentar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Diltiazem-Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión

						arterial.
Diltiazem- Rivastigmina	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Diltiazem- Tramadol	1	C	Moderada	FCK	Justa	La utilización de inhibidores del CYP3A4 puede elevar los niveles en sangre tanto de tramadol como de su metabolito activo.
Diltiazem- Trihexifenidilo	1	C	Moderada	FCD	Excelente	Los bloqueantes $\alpha 1$ pueden intensificar la acción hipotensora de los bloqueantes de los canales de calcio.
Donepezilo- Fentanilo	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Donepezilo- Nebivolol	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Donepezilo- Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Donepezilo- Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en

						algunos pacientes.
Donepezilo- Quetiapina	9	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Donepezilo- Quetiapina	9	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Donepezilo- Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que pueden inducir bradicardia puede aumentar la acción bradicárdica de otros fármacos causantes de bradicardia.
Donepezilo- Solifenacina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Donepezilo- Sulpirida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Duloxetina- Bisoprolol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos que reducen la presión arterial puede intensificar la acción hipotensora de la duloxetina.
Duloxetina-	1	C	Grave	FCD	Buena	Fentanilo puede potenciar el efecto

Fentanilo						serotoninérgico de los IRSN, pudiendo producir un síndrome serotoninérgico.
Duloxetina-Ginkgo biloba	1	D	Grave	FCD	Justa	El consumo de hierbas puede incrementar los efectos adversos y la toxicidad de los fármacos con propiedades antiplaquetarias, lo cual puede resultar en la aparición de hemorragias.
Duloxetina-Metamizol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
Duloxetina-Mirtazapina	1	C	Grave	FCD	Buena	Mirtazapina puede potenciar el efecto serotoninérgico de los IRSN, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Duloxetina-Nimodipino	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos que reducen la presión arterial puede intensificar la acción hipotensora de la duloxetina.
Duloxetina-Olmesartan	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos que reducen la presión arterial puede intensificar la acción hipotensora de la duloxetina.
Duloxetina-Rivaroxaban	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede incrementar la acción anticoagulante de rivaroxabán.
Duloxetina-Tamsulosina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos que reducen la presión arterial puede intensificar la acción hipotensora de la duloxetina.

Duloxetina-Tamsulosina	1	C	Leve	FCK	Justa	La administración de inhibidores del CYP2D6 puede aumentar los niveles en sangre de tamsulosina.
Duloxetina-Trihexifenidilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de fármacos que reducen la presión arterial puede intensificar la acción hipotensora de la duloxetina.
Dutasterida+Tamsulosina-Bisoprolol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Dutasterida+Tamsulosina-Bisoprolol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de β -bloqueantes puede intensificar el efecto hipotensor ortostático de los bloqueantes α 1.
Dutasterida+Tamsulosina-Bupropion	1	C	Moderada	FCK	Buena	La administración de inhibidores del CYP2D6 puede aumentar los niveles en sangre de tamsulosina.
Dutasterida+Tamsulosina-Candesartan	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Dutasterida+Tamsulosina-Carvedilol	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Dutasterida+Tamsulosina-Carvedilol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de β -bloqueantes puede intensificar el efecto hipotensor ortostático

						de los bloqueantes $\alpha 1$.
Dutasterida+Tamsulosina-Furosemida	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Dutasterida+Tamsulosina-Irbesartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Dutasterida+Tamsulosina-Mirabegron	1	C	Leve	FCK	Justa	La administración de inhibidores del CYP2D6 puede aumentar los niveles en sangre de tamsulosina.
Dutasterida+Tamsulosina-Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Dutasterida+Tamsulosina-Quetiapina	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Dutasterida+Tamsulosina-Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Edoxaban-Megestrol	1	D	Grave	FCD	Buena	La administración de progestágenos puede reducir la eficacia terapéutica de los anticoagulantes.

Enalapril-Metformina	2	C	Moderada	FCD	Justa	La combinación de IECA puede intensificar el efecto adverso o toxicidad de la metformina, aumentando el riesgo de reducir los niveles de glucosa y acidosis láctica.
Enalapril-Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Enalapril-Sitagliptina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de DPP-4 puede aumentar el riesgo de angioedema al potenciar el efecto adverso o toxicidad de los IECA.
Enalapril-Sitagliptina+Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La combinación de IECA puede intensificar el efecto adverso o toxicidad de la metformina, aumentando el riesgo de reducir los niveles de glucosa y acidosis láctica.
Escitalopram-Ginkgo biloba	1	D	Grave	FCD	Justa	El consumo de hierbas puede incrementar los efectos adversos y la toxicidad de los fármacos con propiedades antiplaquetarias, lo cual puede resultar en la aparición de hemorragias.
Escitalopram-Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Escitalopram-Omeprazol	7	C	Moderada	FCK	Excelente	El omeprazol tiene la capacidad de aumentar los niveles en sangre de escitalopram.
Escitalopram-	4	C	Moderada	FCD	Justa	Los antipsicóticos que prolongan el intervalo

Quetiapina						QT pueden potenciar el efecto de prolongación del QTc de otros fármacos antidepresivos.
Escitalopram- Quetiapina	4	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Escitalopram- Sertralina	1	C	Grave	FCD	Buena	El uso de ISRS puede intensificar la acción antiplaquetaria y el efecto serotoninérgico de otros ISRS.
Escitalopram- Sitagliptina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Escitalopram- Telmisartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede dar lugar a un aumento de la acción hiponatémica de los diuréticos tiazídicos y similares.
Escitalopram- Vildagliptina+Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Eslicarbazepina-	1	C	Leve	FCK	Justa	La eslicarbazepina puede reducir los niveles

Rosuvastatina						en sangre de Rosuvastatina.
Espironolactona- Atorvastatina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La atorvastatina puede intensificar los efectos adversos y la toxicidad de espironolactona. Específicamente, existe un potencial teórico de aumento en la reducción de la actividad de los esteroides endógenos.
Etoricoxib- Metamizol	1	X	Grave	FCD	Justa	Los AINE pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal y toxicidad renal al potencial los efectos adversos y tóxicos de los derivados de bifosfonatos.
Etoricoxib- Olmesartan	1	C	Moderada	FCD	Buena	La combinación de ARA-II con AINE incrementa los efectos adversos y la toxicidad de estos últimos, lo cual puede resultar en una disminución significativa de la función renal.
Etoricoxib- Telmisartan	2	C	Moderada	FCD	Buena	La combinación de ARA-II con AINE incrementa los efectos adversos y la toxicidad de estos últimos, lo cual puede resultar en una disminución significativa de la función renal.
Ezetimiba+Simvastatina- Ranolazina	1	D	Moderada	FCK	Buena	Ranolazina puede aumentar los niveles en sangre de simvastatina.
Fenofibrato y derivados- Ácido ursodesoxicólico	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los derivados de fibratos pueden reducir la eficacia terapéutica del ursodiol.
Fentanilo- Gabapentina	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC

						de los agonistas opiáceos.
Flurazepam- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Fluticasona+umeclidinio +vilanterol- Quetiapina	1	X	Moderada	FCD	Justa	Umeclidinio puede intensificar la actividad anticolinérgica de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas.
Fluticasona+umeclidinio +vilanterol- Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Fosinopril+HCTZ- Furosemida	1	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos del asa son capaces de intensificar tanto la actividad hipotensora como la toxicidad renal de los IECA.
Fosinopril+HCTZ- Metformina	1	C	Moderada	FCD	POBRE	La combinación de IECA puede intensificar el efecto adverso o toxicidad de la metformina, aumentando el riesgo de reducir los niveles de glucosa y acidosis láctica.
Fosinopril+HCTZ- Nitroglicerina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Fosinopril+HCTZ-	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con

Quetiapina						propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Fosinopril+HCTZ- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Furosemida- Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Furosemida- Nitroglicerina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Furosemida- Pentoxifilina	2	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Furosemida- Quetiapina	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Furosemida- Risperidona	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los diuréticos del asa son capaces de intensificar los efectos adversos y la toxicidad de risperidona.
Furosemida- Tapentadol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La combinación de agonistas opiáceos puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad de los diuréticos, al tiempo que

						reduce su eficacia terapéutica.
Furosemida- Tramadol	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Gabapentina- Mirtazapina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Gabapentina- Quetiapina	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Gabapentina- Tapentadol	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Gabapentina- Trazodona	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Galantamina- Paroxetina	1	C	Leve	FCK	Buena	La administración de inhibidores del CYP2D6 puede aumentar los niveles en

						sangre de galantamina.
Glimepirida-Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están asociados a niveles bajos de glucemia.
Glimepirida-Sitagliptina+Metformina	1	D	Grave	FCD	Justa	El uso de inhibidores de DPP-4 puede aumentar la actividad hipoglucémica de las sulfonilureas.
Haloperidol- Donepezilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos antipsicóticos que tienen un efecto de prolongación del intervalo QT pueden prolongar el intervalo QTc del haloperidol.
Haloperidol- Escitalopram	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos antipsicóticos que tienen un efecto de prolongación del intervalo QT pueden prolongar el intervalo QTc del haloperidol.
Haloperidol- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos antipsicóticos que tienen un efecto de prolongación del intervalo QT pueden prolongar el intervalo QTc del haloperidol.
Haloperidol- Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.
Haloperidol- Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar

						lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Indapamida-Olanzapina	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Indapamida-Paroxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede dar lugar a un aumento de la acción hiponatémica de los diuréticos tiazídicos y similares.
Indapamida-Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Indapamida-Quetiapina	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Indapamida-Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede dar lugar a un aumento de la acción hiponatémica de los diuréticos tiazídicos y similares.
Insulina aspart-Insulina glargina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están asociados a niveles bajos de glucemia.
Insulina aspart-Insulina glargina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están

						asociados a niveles bajos de glucemia.
Insulina aspart-Lisinopril+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y similares son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
Insulina aspart-Lisinopril+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Insulina aspart-Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Insulina aspart-Vortioxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Insulina glargina-Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Insulina glargina-Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están asociados a niveles bajos de glucemia.
Insulina glargina-Insulina glulisina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están asociados a niveles bajos de glucemia.
Insulina glargina-Insulina glulisina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad

						hipoglucémica de los fármacos que están asociados a niveles bajos de glucemia.
Insulina glargina-Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Insulina glargina-Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Insulina glargina-Sitagliptina	1	D	Grave	FCD	Justa	Los inhibidores de DPP-4 pueden potenciar el efecto hipoglucémico de la insulina.
Insulina glargina-Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Insulina glargina-Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Insulina glargina-Vortioxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Insulina glulisina-Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y similares son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
Insulina glulisina-Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia

						terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Insulina glulisina-Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Insulina glulisina-Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Insulina glulisina-Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Insulina glulisina-Sitagliptina	1	D	Grave	FCD	Justa	El uso de inhibidores de DPP-4 puede aumentar la actividad hipoglucémica de la insulina.
Insulina glulisina-Vildagliptina	1	D	Grave	FCD	Justa	El uso de inhibidores de DPP-4 puede aumentar la actividad hipoglucémica de la insulina.
Ipratropio+Salbutamol-Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Irbesartan+HCTZ-Escitalopram	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede dar lugar a un aumento de la acción hiponatémica de los diuréticos tiazídicos y similares.
Irbesartan+HCTZ-Metformina	1	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y similares son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.

Irbesartan+HCTZ- Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Irbesartan+HCTZ- Quetiapina	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Levetiracetam- Lorazepam	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Levetiracetam- Pregabalina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Levetiracetam- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Levetiracetam- Trazodona	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.

Levomepromazina- Donepezilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.
Levomepromazina- Donepezilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Levomepromazina- Levetiracetam	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC pueden intensificar la acción depresora del SNC de la metotrimoprazina, ésta a su vez, puede potenciar la acción depresora de otros fármacos depresores del SNC.
Levomepromazina- Litio	1	C	Moderada	FCD	Justa	El litio es capaz de aumentar la toxicidad renal de los fármacos antipsicóticos, al mismo tiempo que puede disminuir sus niveles en sangre.
Levomepromazina- Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Levomepromazina- Paroxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico,

						aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Levomepromazina- Pregabalina	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC pueden intensificar la acción depresora del SNC de la metotrimoprazina, ésta a su vez, puede potenciar la acción depresora de otros fármacos depresores del SNC.
Levomepromazina- Quetiapina	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC pueden intensificar la acción depresora del SNC de la metotrimoprazina, ésta a su vez, puede potenciar la acción depresora de otros fármacos depresores del SNC.
Levomepromazina- Trazodona	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC pueden intensificar la acción depresora del SNC de la metotrimoprazina, ésta a su vez, puede potenciar la acción depresora de otros fármacos depresores del SNC.
Levomepromazina- Venlafaxina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En

						concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome no. Los fármacos antipsicóticos pueden potenciar el efecto serotoninérgico de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Levotiroxina-Almagato	1	D	Moderada	FCK	Justa	El uso de sales de magnesio puede reducir los niveles en sangre de levotiroxina.
Levotiroxina-Calcio carbonato	2	D	Moderada	FCD	Justa	El uso de las sales de calcio puede reducir la eficacia terapéutica de los fármacos tiroideos.
Levotiroxina-Furosemida	1	C	Moderada	FCK	Buena	Furosemida puede disminuir la unión a proteínas de los fármacos tiroideos, dando lugar a un aumento de la concentración libre y una disminución de concentración total de la hormona tiroidea.
Levotiroxina-Paroxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Levotiroxina-Sertralina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos tiroideos, lo que podría requerir un aumento en la dosis de estos.
Levotiroxina-Triamtereno+Furosemida	1	C	Moderada	FCK	Buena	Furosemida puede disminuir la unión a proteínas de los fármacos tiroideos, dando lugar a un aumento de la concentración libre y una disminución de concentración total de

						la hormona tiroidea.
Linagliptina+ Metformina-AAS	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
Linagliptina+ Metformina-Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Lisinopril+HCTZ-Solifenacina	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Lisinopril+HCTZ-Tamsulosina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Litio-Enalapril	1	D	Grave	FCK	Buena	El uso de IECA puede aumentar los niveles en sangre de litio.
Litio-Venlafaxina	1	C	Grave	FCD	Buena	Los IRSN pueden potenciar el efecto serotoninérgico de otros fármacos serotoninérgicos, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Lorazepam-Melatonina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Melatonina puede intensificar la acción sedante que producen las BZD.
Lorazepam-Mirtazapina	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo

						de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Lorazepam-Olanzapina	3	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de BZD puede intensificar el efecto adverso o toxicidad de la olanzapina.
Lorazepam-Pregabalina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Lorazepam-Quetiapina	6	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Lorazepam-Risperidona	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Lorazepam-Sulpirida	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Lorazepam-Trazodona	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo

						de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Lormetazepam-Olmesartan	2	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lormetazepam puede aumentar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Lormetazepam-Quetiapina	3	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Lormetazepam-Telmisartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lormetazepam puede aumentar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Lormetazepam-Trazodona	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Lormetazepam-Trihexifenidilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lormetazepam puede aumentar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Melatonina-Zolpidem	1	C	Moderada	FCD	Justa	Melatonina puede potenciar el efecto sedante de otros hipnóticos.
Metamizol-Duloxetina	1	C	Grave	FCD	Justa	El uso de IRSN puede incrementar la acción antiplaquetaria de los AINE.
Metamizol-	1	C	Moderada	FCD	Excelente	Los IECA son capaces de intensificar los

Enalapril						efectos adversos y la toxicidad de los AINE. Su combinación puede resultar en una disminución significativa de la función renal.
Metamizol- Latanoprost	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los AINE son capaces de reducir o intensificar la eficacia terapéutica de las prostaglandinas (oftálmicas).
Metamizol- Olmesartan	1	C	Moderada	FCD	Buena	La combinación de ARA-II con AINE incrementa los efectos adversos y la toxicidad de estos últimos, lo cual puede resultar en una disminución significativa de la función renal.
Metamizol- Ramipril	1	C	Moderada	FCD	Excelente	Los IECA son capaces de intensificar los efectos adversos y la toxicidad de los AINE. Su combinación puede resultar en una disminución significativa de la función renal.
Metamizol- Triflusal	1	D	Moderada	FCD+ FCK	Buena	Los AINE pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de los salicilatos, aumentando el riesgo de hemorragia, además de disminuir su efecto cardioprotector. Los salicilatos pueden disminuir la concentración sérica de los AINE.
Metamizol- Venlafaxina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
Metamizol- Venlafaxina	1	C	Grave	FCD	Justa	El uso de IRSN puede incrementar la acción antiplaquetaria de los AINE.

Metformina-Acetazolamida	1	C	Grave	FCD	Justa	El uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad de la metformina, sobre todo en lo que respecta al riesgo de desarrollar acidosis láctica.
Metformina-Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y similares son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
Metformina-Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Metformina-Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Metformina-Olmesartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Metformina-Paroxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Metformina-Prednisona	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Metformina-Quetiapina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.

Metformina- Ramipril	1	C	Moderada	FCD	POBRE	La combinación de IECA puede intensificar el efecto adverso o toxicidad de la metformina, aumentando el riesgo de reducir los niveles de glucosa y acidosis láctica.
Metformina- Sertralina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Metformina- Sulpirida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Metformina- Telmisartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y similares son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
Metformina- Telmisartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Metformina- Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y similares son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
Metformina- Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Metformina- Vortioxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de

						disminuir los niveles de glucemia.
Metoclopramida- Rivastigmina	1	X	Grave	FCD	Justa	La rivastigmina puede potenciar los efectos adversos o tóxicos de la metoclopramida. Esta combinación, puede aumentar el riesgo de desarrollar reacciones adversas extrapiramidales.
Mirtazapina- Paroxetina	1	C	Grave	FCD	Buena	Los ISRS pueden intensificar la acción serotoninérgica de otros fármacos depresores serotoninérgicos no opioides del SNC, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Mirtazapina- Risperidona	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Mirtazapina- Risperidona	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Mirtazapina-	1	C	Grave	FCD	Buena	Los ISRS pueden intensificar la acción

Sertralina						serotoninérgica de otros fármacos depresores serotoninérgicos no opioides del SNC, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Mirtazapina-Trazodona	1	C	Grave	FCD	Buena	El uso de trazodona puede intensificar tanto el efecto depresor del SNC como la acción serotoninérgica de mirtazapina, lo que puede dar lugar a la aparición de un síndrome serotoninérgico.
Mirtazapina-Venlafaxina	1	C	Grave	FCD	Buena	Mirtazapina puede potenciar el efecto serotoninérgico de los IRSN, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Naproxeno+Esomeprazol-Sertralina	1	D	Grave	FCD	Buena	La combinación de ISRS y AINE puede aumentar la acción antiplaquetaria de los AINE. Por otro lado, estos últimos pueden reducir la eficacia terapéutica de los ISRS.
Naproxeno+Esomeprazol-Sulfasalazina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los AINE son capaces de intensificar la toxicidad renal de los derivados del ácido-5-aminosalicílico.
Nebivolol-Donepezilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden intensificar la actividad bradicárdica de los β -bloqueantes.
Nicergolina-Ramipril	1	C	Moderada	FCD	Justa	Nicergolina puede potenciar el efecto hipotensor de otros fármacos hipotensores.
Nitroglicerina-Atenolol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.

Nitroglicerina- Espironolactona	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Nitroglicerina- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos anticolinérgicos pueden disminuir la absorción de nitroglicerina. Específicamente la disolución de los comprimidos sublinguales, retrasando su absorción.
Nitroglicerina- Ramipril	2	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Nitroglicerina- Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Olanzapina- Amlodipino+Olmesartan	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Olanzapina- Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Olanzapina-	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial

Olmesartan						son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Olanzapina-Paroxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Olanzapina-Pregabalina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Olanzapina-Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de antipsicóticos que tienen el potencial de prolongar el intervalo QT pueden intensificar el efecto de prolongación del QTc de olanzapina.
Olanzapina-Rivastigmina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.
Olanzapina-	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe tienen la capacidad de

Rivastigmina						intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Olanzapina-Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Olanzapina-Sulpirida	2	X	Grave	FCD	Justa	Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar los efectos adversos y la toxicidad de sulpirida.
Olanzapina-Valsartan	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Olmesartan+Amlodipino+HCTZ-Espironolactona	1	C	Grave	FCD	Justa	El uso de ARA-II puede aumentar los niveles de calcio que provocan los diuréticos ahorradores de potasio.
Olmesartan+HCTZ-Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión

						arterial.
Olmesartan+HCTZ-Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede dar lugar a un aumento de la acción hiponatémica de los diuréticos tiazídicos y similares.
Olmesartan-Quetiapina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Olmesartan-Sulpirida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Paracetamol+Tramadol-AAS	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de salicilatos puede intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos con propiedades para reducir los niveles de glucosa en la sangre.
Paracetamol+Tramadol-Bilastina	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Paracetamol+Tramadol-Lorazepam	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Paracetamol+Tramadol-Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están asociados a niveles bajos de glucemia.
Paracetamol+Tramadol-	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades

Pregabalina						depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Paracetamol-Lamotrigina	1	C	Moderada	FCK	Buena	Paracetamol puede reducir los niveles en sangre de lamotrigina.
Paroxetina-Ginkgo biloba	1	D	Grave	FCD	Justa	El consumo de hierbas puede incrementar los efectos adversos y la toxicidad de los fármacos con propiedades antiplaquetarias, lo cual puede resultar en la aparición de hemorragias.
Paroxetina-Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La pentoxifilina puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos con propiedades antiplaquetarias.
Paroxetina-Piracetam	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
Paroxetina-Risperidona	1	D	Moderada	FCK	Buena	El uso de inhibidores del CYP2D6 puede aumentar los niveles en sangre de risperidona.
Paroxetina-Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede dar lugar a un aumento de la acción hiponatémica de los diuréticos tiazídicos y similares.
Pentoxifilina-Sertralina	2	C	Moderada	FCD	Justa	La pentoxifilina puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos con propiedades antiplaquetarias.
Pentoxifilina-	1	C	Moderada	FCD	Justa	La pentoxifilina puede intensificar la acción

Venlafaxina						antiplaquetaria de otros fármacos con propiedades antiplaquetarias.
Piracetam- Ginkgo biloba	1	D	Grave	FCD	Justa	El consumo de hierbas puede incrementar los efectos adversos y la toxicidad de los fármacos con propiedades antiplaquetarias, lo cual puede resultar en la aparición de hemorragias.
Pitavastatina- Repaglinida	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede aumentar los niveles en sangre de repaglinida.
Pramipexol- Levodopa+Carbidopa+ Entacapone	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos con efecto depresor del SNC pueden intensificar la acción sedante del pramipexol.
Prednisona- AAS	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de salicilatos puede incrementar los efectos adversos y la toxicidad de los corticosteroides, lo que aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragia.
Pregabalina- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Pregabalina- Sulpirida	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también

						tienen propiedades depresoras del SNC.
Pregabalina- Trazodona	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Propranolol- Rivastigmina	1	X	Moderada	FCD	Justa	La rivastigmina puede aumentar la acción bradicárdica de los β -bloqueantes.
Quetiapina- Amlodipino	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina- Bisoprolol	4	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina- Desvenlafaxina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Quetiapina- Diltiazem	1	C	Moderada	FCK	Buena	El uso de inhibidores del CYP3A4 puede aumentar los niveles en sangre de

						quetiapina.
Quetiapina-Duloxetina	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Quetiapina-Enalapril	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Galantamina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Quetiapina-Galantamina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Quetiapina-Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.

Quetiapina-Irbesartan	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Irbesartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Metamizol	2	C	Moderada	FCK	Buena	El uso de inductores del CYP3A4 puede aumentar los niveles en sangre de quetiapina.
Quetiapina-Metoclopramida	1	X	Grave	FCD	Buena	El uso de metoclopramida puede dar lugar a un incremento de los efectos adversos o toxicidad de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Mirtazapina	2	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Quetiapina-Mirtazapina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a

						un síndrome serotoninérgico.
Quetiapina-Nimodipino	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Nitrendipino	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Paroxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Quetiapina-Propranolol	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Repaglinida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Quetiapina-Rivastigmina	8	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la

						respuesta clínica de los IChE.
Quetiapina- Rivastigmina	8	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Quetiapina- Sertralina	4	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Quetiapina- Sitagliptina+Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Quetiapina- Solifenacina	1	C	Moderada	FCD	Buena	La combinación de fármacos anticolinérgicos puede intensificar los efectos adversos o tóxicos de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas.
Quetiapina- Sulpirida	1	X	Grave	FCD	Justa	Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar los efectos adversos y la toxicidad de sulpirida.

Quetiapina-Tamsulosina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Telmisartan+HCTZ	2	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Quetiapina-Telmisartan+HCTZ	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Trazodona	8	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Quetiapina-Trazodona	8	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Quetiapina-	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial

Triamtereno+Furosemida						son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Trihexifenidilo	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Quetiapina-Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Quetiapina-Venlafaxina	3	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Quetiapina-Vortioxetina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos

							pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Ramipril-Espironolactona	1	C	Grave	FCD	Buena		El uso de diuréticos ahorradores de potasio puede intensificar la acción hipercalcémica de los IECA.
Ramipril-Sitagliptina+Metformina	1	C	Moderada	FCD	POBRE		La combinación de IECA puede intensificar el efecto adverso o toxicidad de la metformina, aumentando el riesgo de reducir los niveles de glucosa y acidosis láctica.
Ramipril-Triflusal	1	C	Moderada	FCD	Justa		La combinación de salicilatos e IECA puede aumentar el riesgo de toxicidad renal y reducir la eficacia terapéutica de los IECA.
Ranolazina-Valsartan+HCTZ	1	C	Leve	FCD	Justa		El uso de ranolazina puede intensificar los efectos adversos y la toxicidad de los fármacos ARA-II.
Repaglinida-Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa		Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Repaglinida-Sitagliptina+Metformina	1	C	Moderada	FCD	Justa		Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están

						asociados a niveles bajos de glucemia.
Risedronato- Metamizol	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los AINE pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal y toxicidad renal al potencial los efectos adversos y tóxicos de los derivados de bifosfonatos.
Risperidona- Ipratropio	1	X	Moderada	FCD	Justa	El uso de ipratropio puede intensificar la acción anticolinérgica de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas.
Risperidona- Rivastigmina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IACHe.
Risperidona- Rivastigmina	2	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHe tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Risperidona- Trazodona	1	C	Moderada	FCD	Buena	La administración de fármacos que deprimen el SNC puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad cuando se combinan con otros fármacos que también tienen propiedades depresoras del SNC.
Risperidona- Trazodona	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico,

						aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Risperidona- Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Risperidona- Valsartan+HCTZ	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Rivastigmina- Solifenacina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Rivastigmina- Timolol	1	X	Moderada	FCD	Justa	La rivastigmina puede aumentar la acción bradicárdica de los β -bloqueantes.
Sertralina- Sulpirida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la

						eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Sertralina-Trazodona	1	C	Grave	FCD	Buena	Los ISRS pueden intensificar la acción serotoninérgica de otros fármacos depresores serotoninérgicos no opioides del SNC, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Sertralina-Venlafaxina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración simultánea de fármacos con propiedades antiplaquetarias puede intensificar la acción antiplaquetaria de otros fármacos antiplaquetarios.
Sertralina-Venlafaxina	1	C	Grave	FCD	Buena	El uso de ISRS puede aumentar la acción antiplaquetaria y la acción serotoninérgica de los IRSN, lo cual puede dar lugar a la aparición de un síndrome serotoninérgico.
Sitagliptina-Olanzapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Sitagliptina-Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Solifenacina-Nonepezilo	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IChE pueden reducir la respuesta clínica de los fármacos anticolinérgicos. A su vez, éstos tienen la capacidad de reducir la respuesta clínica de los IChE.
Solifenacina-Mirabegron	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de mirabegron puede intensificar los efectos adversos y la toxicidad de

						solifenacina, lo que aumenta el riesgo de retención urinaria aguda.
Sulpirida- Calcio carbonato+ Vitamina D	1	D	Grave	FCK	Justa	La administración de antiácidos puede ocasionar la reducción de la biodisponibilidad de sulpirida.
Sulpirida- Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.
Sulpirida- Paroxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos serotoninérgicos tienen la capacidad de intensificar los efectos adversos o tóxicos de los fármacos antipsicóticos. En concreto, los fármacos serotoninérgicos pueden potenciar el bloqueo dopaminérgico, aumentando la probabilidad de síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos antipsicóticos son capaces de intensificar la eficacia serotoninérgica de los fármacos serotoninérgicos, lo que podría dar lugar a un síndrome serotoninérgico.
Sulpirida- Rivastigmina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los IACHÉ tienen la capacidad de intensificar el efecto neurotóxico de los fármacos antipsicóticos, lo que podría dar lugar a síntomas extrapiramidales graves en algunos pacientes.
Sulpirida- Valsartan	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que reducen la presión arterial son capaces de intensificar la acción hipotensora de los fármacos antipsicóticos.

Tamsulosina-Carvedilol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La utilización de medicamentos que disminuyen la presión arterial es capaz de intensificar la acción hipotensora de otros fármacos que se asocian con presión arterial baja.
Tamsulosina-Carvedilol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de β -bloqueantes puede intensificar el efecto hipotensor ortostático de los bloqueantes α_1 .
Tamsulosina-Mirabegron	1	C	Leve	FCK	Justa	La administración de inhibidores del CYP2D6 puede aumentar los niveles en sangre de tamsulosina.
Tapentadol-Vortioxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los agonistas de los receptores opiáceos son capaces de intensificar la acción serotoninérgica de otros fármacos serotoninérgicos, lo que puede resultar en la aparición de un síndrome serotoninérgico.
Telmisartan+HCTZ-Tramadol	1	C	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Tramadol-Duloxetina	1	C	Grave	FCD	Buena	El uso de duloxetina puede intensificar los efectos adversos y la toxicidad de tramadol, aumentando el riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico.
Tramadol-Lorazepam	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC

						de los agonistas opiáceos.
Tramadol-Lormetazepam	2	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Tramadol-Metamizol	2	C	Moderada	FCK	Justa	El uso de inductores del CYP3A4 puede reducir los niveles en sangre de los sustratos del CYP3A4.
Tramadol-Paroxetina	1	C	Grave	FCD	Buena	El uso de ISRS puede intensificar los efectos adversos, la toxicidad y reducir la eficacia terapéutica de tramadol.
Tramadol-Quetiapina	2	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Tramadol-Sitagliptina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos para el tratamiento de la diabetes pueden aumentar la actividad hipoglucémica de los fármacos que están asociados a niveles bajos de glucemia.
Tramadol-Trazodona	3	D	Grave	FCD	Buena	Los fármacos que deprimen el SNC y tienen un efecto sobre la serotonina, pero no son opioides, pueden intensificar el efecto depresor del SNC y serotoninérgico de los opioides serotoninérgicos, lo cual puede desencadenar un síndrome serotoninérgico.
Tramadol-Trazodona	3	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos que tienen propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de

						intensificar la actividad depresora del SNC de los agonistas opiáceos.
Trazodona-Diltiazem	1	C	Moderada	FCK	Justa	El uso de inhibidores del CYP3A4 puede reducir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Trazodona-Metamizol	1	C	Moderada	FCK	Justa	El uso de inductores del CYP3A4 puede reducir los niveles en sangre de los sustratos del CYP3A4.
Trazodona-Metoclopramida	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de metoclopramida puede intensificar la acción depresora del SNC de otros fármacos depresores del SNC.
Trazodona-Paroxetina	1	C	Grave	FCD	Buena	Los ISRS pueden intensificar la acción serotoninérgica de otros fármacos depresores serotoninérgicos no opioides del SNC, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Trazodona-Sertralina	1	C	Grave	FCD	Buena	Los ISRS pueden intensificar la acción serotoninérgica de otros fármacos depresores serotoninérgicos no opioides del SNC, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Trazodona-Venlafaxina	1	C	Grave	FCD	Buena	Trazodona puede intensificar la acción serotoninérgica de los IRSN, dando lugar a un síndrome serotoninérgico.
Trihexifenidilo-Bisoprolol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de β -bloqueantes puede intensificar el efecto hipotensor ortostático de los bloqueantes α_1 .
Trihexifenidilo-Carvedilol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de β -bloqueantes puede intensificar el efecto hipotensor ortostático

						de los bloqueantes $\alpha 1$.
Trihexifenidilo-Dutasterida+Tamsulosina	1	X	Grave	FCD	Justa	La administración conjunta de fármacos $\alpha 1$ -bloqueantes puede intensificar la acción antihipertensiva de otros fármacos $\alpha 1$ -bloqueantes.
Trihexifenidilo-Lormetazepam	2	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de lormetazepam puede aumentar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Trihexifenidilo-Pentoxifilina	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de pentoxifilina puede intensificar la acción hipotensora de los fármacos utilizados para reducir la presión arterial.
Valsartan+HCTZ-Bilastina	1	C	Moderada	FCK	Justa	La administración de fármacos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar los niveles en sangre de los diuréticos tiazídicos y similares.
Valsartan+HCTZ-Paracetamol+Tramadol	1	C	Moderada	FCD	Justa	La combinación de agonistas opiáceos puede aumentar el riesgo de efectos adversos o toxicidad de los diuréticos, al tiempo que reduce su eficacia terapéutica.
Valsartan+HCTZ-Prednisona	1	C	Moderada	FCD	Justa	La administración de corticosteroides puede intensificar la reducción de los niveles de potasio producida por los diuréticos tiazídicos y similares.
Valsartan+HCTZ-Vortioxetina	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de ISRS puede dar lugar a un aumento de la acción hiponatémica de los diuréticos tiazídicos y similares.

Vildagliptina- Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Buena	Los diuréticos tiazídicos y similares son capaces de reducir la eficacia terapéutica de los fármacos para el tratamiento de la diabetes.
Vildagliptina- Indapamida	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Vildagliptina- Quetiapina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los fármacos que pueden causar elevación de la glucemia pueden reducir la eficacia terapéutica de los fármacos antidiabéticos.
Vildagliptina- Sertralina	1	C	Moderada	FCD	Justa	Los ISRS pueden intensificar la acción hipoglucémica de los fármacos capaces de disminuir los niveles de glucemia.
Zolpidem- Fentanilo	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos con propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC del zolpidem.
Zolpidem- Gabapentina	2	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos con propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC del zolpidem.
Zolpidem- Metoclopramida	1	C	Moderada	FCD	Justa	El uso de metoclopramida puede intensificar la acción depresora del SNC de otros fármacos depresores del SNC.
Zolpidem- Quetiapina	2	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos con propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC del zolpidem.

Zolpidem- Trazodona	1	D	Grave	FCD	Justa	Los fármacos con propiedades depresoras del SNC tienen la capacidad de intensificar la actividad depresora del SNC del zolpidem.
TOTAL	689					

N: Frecuencia de aparición de la IF.

AAS: Ácido acetilsalicílico; AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; ARA-II: Antagonista de angiotensina II; BZD: Benzodiacepina; DPP-4: Dipeptidil-peptidasa 4; HCTZ: hidroclorotiazida; IACHÉ: Inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRSN: Inhibidor de la recaptación de serotonina/norepinefrina; SNC: Sistema nervioso central.

Relevancia: Excelente (la presencia de la interacción se ha constatado mediante estudios controlados); Buena (la información disponible indica fuertemente la existencia de la interacción, aunque no se dispone de estudios bien controlados); Justa (la información existente es limitada, sin embargo, aspectos farmacológicos han llevado a los clínicos a sospechar que la interacción existe; o la documentación es sólida para un medicamento farmacológicamente similar). La información se basa en los datos obtenidos a través de la base de datos Lexi-Interact®

