

**CONSISTENCIA ENTRE ESCALAS DE CARGA ANTICOLINÉRGICA Y
PRESCRIPCIONES POTENCIALMENTE INAPROPIADAS EN EL ADULTO
MAYOR CON FRACTURAS, EN TRES CENTROS DE REFERENCIA,
COLOMBIA, 2018**

LUIS FERNANDO VALLADALES RESTREPO M.D

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA DE FARMACOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2018**

**CONSISTENCIA ENTRE ESCALAS DE CARGA ANTICOLINÉRGICA Y
PRESCRIPCIONES POTENCIALMENTE INAPROPIADAS EN EL ADULTO
MAYOR CON FRACTURAS, EN TRES CENTROS DE REFERENCIA,
COLOMBIA, 2018**

LUIS FERNANDO VALLADALES RESTREPO

Trabajo de investigación para optar al título de
Magister en Farmacología

Tutores:

Marlene Durán Lengua

Ph.D.

Jorge Enrique Machado Alba

Ph.D.

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA DE FARMACOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2018**

AGRADECIMIENTOS

Le doy gracias a mis padres Adriana, Gildardo por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación a lo largo de mi vida.

A mis tutores de tesis, Dr. Jorge Enrique Machado y Dra. Marlene Duran, gracias por su acompañamiento constante, apoyo, tiempo y conocimientos a lo largo del desarrollo, ejecución y finalización de este proyecto.

Le agradezco a Yessenia Correa, al Dr. Edgar Castro y a Víctor Ávila por su fundamental colaboración en la recolección de la información de los pacientes incluidos en el trabajo de investigación.

A cada uno de los docentes, gracias por brindarme sus conocimientos y guiar mi aprendizaje, formación académica y profesional.

A mi gran amigo Diego Alejandro, gracias por su amistad, consejos y grandes aportes personales y académicos.

A mis abuelos Javier, Eduardo y Angélica, y mi tío Hernán que aunque ya no se encuentre con nosotros físicamente, siempre estarán presentes en mi corazón, gracias por haber creído en mí hasta el último momento.

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a toda mi familia y amigos, principalmente a mis padres y hermano que han sido un pilar fundamental en mi formación como profesional y persona, por brindarme la confianza, consejos, oportunidad y recursos para lograrlo, y a mi esposa gracias por estar siempre en esos momentos difíciles brindándome tu amor, paciencia y comprensión.

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen	8
2. Introducción	9
3. Marco teórico	11
3.1. Polifarmacia	11
3.2. Prescripción potencialmente inapropiada (PPI)	12
3.2.1. <i>Criterios Beers</i>	13
3.2.2. <i>Criterios STOPP-START</i>	13
3.3. Fármacos anticolinérgicos en el adulto mayor	15
3.4. Evaluación de la actividad anticolinérgica	18
3.4.1 <i>Actividad anticolinérgica en suero (SAA)</i>	18
3.4.2. <i>Escalas de carga anticolinérgica</i>	20
3.5. Caídas y fracturas	22
4. Objetivos	25
4.1. Objetivo general	25
4.2. Objetivos específicos	25
5. Metodología	26
5.1. Diseño de investigación	26
5.2. Población	26
5.3. Muestra y muestreo	27
5.3.1. <i>Cálculo de muestra</i>	27
5.4. Operacionalización de variables.....	29
5.5. Obtención de la información.....	30
5.6. Análisis estadístico.....	31
5.7. Aspectos éticos	31
6. Resultados	32
6.1. Análisis univariado	32
6.2. Análisis bivariado	39
6.3. Análisis multivariado	42
6.4. Análisis de consistencia (coeficiente <i>kappa</i> ponderado).....	45
7. Discusión	47
7.1. Características sociodemográficas y clínicas	47
7.3. Carga anticolinérgica y consistencia entre escalas	53
8. Conclusiones	55
9. Recomendaciones	56
10. BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	75

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Escala de fármacos anticolinérgicos (ADS)	75
Anexo 2. Escala de riesgo anticolinérgico (ARS).....	76
Anexo 3. Escala de carga anticolinérgica cognitiva (ACB)	77
Anexo 4. Fármacos disponibles en Colombia presentes en las 3 escalas de carga anticolinérgica	78
Anexo 5. Criterios STOPP/START utilizados en la investigación	79
Anexo 6. Formato de recolección de datos	81
Anexo 7. Aval de Bioética.....	84
Anexo 8. Consentimiento informado.....	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comportamiento del número de medicamentos prescritos en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	35
Figura 2. Comportamiento de la carga anticolinérgica según las escalas ADS, ACB y ARS en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	38
Figura 3. Carga anticolinérgica discriminada según las escalas ADS, ACB y ARS en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018	39

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de 220 pacientes con fracturas atendidas en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	32
Tabla 2. Principales comorbilidades de los pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	33
Tabla 3. Caracterización de las fracturas atendidas en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	34
Tabla 4. Principales grupos farmacológicos prescritos antes, durante y después de la atención hospitalaria en pacientes con fractura en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	35
Tabla 5. Frecuencia de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	36
Tabla 6. Caracterización de las prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP/START en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	37
Tabla 7. Principales fármacos anticolinérgicos identificados con las escalas ADS, ACB y ARS en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	38
Tabla 8A. Análisis bivariado entre carga anticolinérgica ≥ 1 según la escala ADS y variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	40
Tabla 8B. Análisis bivariado entre carga anticolinérgica ≥ 1 según la escala ARS y variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	41
Tabla 8C. Análisis bivariado entre carga anticolinérgica ≥ 1 según la escala ACB y variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	41
Tabla 9. Análisis bivariado entre prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP y variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	42
Tabla 10. Análisis multivariado de las variables asociadas a la carga anticolinérgica en pacientes con fracturas antes de la hospitalización, atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	43
Tabla 11. Análisis multivariado de las variables asociadas a la carga anticolinérgica en pacientes con fracturas después de la hospitalización, atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	44
Tabla 12. Análisis multivariado de las variables asociadas a las prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP en pacientes con fracturas antes y después de la hospitalización, atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	45
Tabla 13. Comparación del coeficiente <i>Kappa</i> ponderado entre 3 escalas de carga anticolinérgica en pacientes con fracturas en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.	46

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
%	Porcentaje
>	Mayor que
≥	Mayor o igual que
n	Número de pacientes
N	Número de casos a estudiar
mmHg	Milímetros de Mercurio
M	Molar
pmol/ml	picomol/mililitro
ACB	Anticholinergic Cognitive Burden Scale
ACh	Acetilcolina
ACV	Accidente Cerebrovascular
ADS	Anticholinergic Drug Scale
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ARS	Anticholinergic Risk Scale
ASA	Ácido acetil salicílico
ATC	Antidepresivos tricíclicos
BHE	Barrera hematoencefálica
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10
DAG	Diacilglicerol
DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes Mellitus
EE	Error Estándar
EE k=0	Error estándar de <i>kappa</i>
EE.UU	Estados Unidos
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EPS	Empresa Prestadora de Salud
EVP	Enfermedad Vasculat Periférica
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia Cardíaca Crónica
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IP ₃	Inositol trifosfato
IPS	Institución Prestadora de Salud
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
mAChR	Receptores muscarínicos de acetilcolina
MPI	Medicamentos Potencialmente Inapropiados
MPO	Medicamentos Potencialmente Omitidos
nAChR	Receptores nicotínicos de acetilcolina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
p	Nivel de significancia
p _c	Proporción de concordancia dada por el azar
PPI	Prescripción Potencialmente Inapropiada

QNB	Bencilato de Quinuclidinilo
RAM	Reacción Adversa Medicamentosa
RAPG	Receptores acoplados a Proteínas G
RIC	Rango intercuantil
RR	Riesgo Relativo
SAA	Actividad Anticolinérgico en Suero
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
Sig	Significancia estadística
SNC	Sistema Nervioso Central
START	Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Person´s Potentially Inappropriate Prescriptions
TFG	Tasa de Filtración Glomerular

1. RESUMEN

Introducción: Las fracturas en el adulto mayor son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, en donde están implicados múltiples factores, entre ellos la cantidad de medicamentos, las prescripciones potencialmente inapropiadas, la carga anticolinérgica y sus reacciones adversas. El objetivo fue identificar y comparar la carga anticolinérgica empleando varios instrumentos en los pacientes con fracturas evaluando las prescripciones previas al evento, durante la atención hospitalaria y posteriores al egreso en 3 centros de referencia de Colombia.

Materiales y métodos: Estudio analítico de concordancia, realizado en pacientes con diagnóstico de fracturas vertebrales y no vertebrales entre el 1 de enero y 30 de junio de 2018 sobre la carga anticolinérgica presente en las formulaciones antes, durante y después de la atención hospitalaria, evaluando además polifarmacia y prescripciones potencialmente inapropiadas. Se midieron variables sociodemográficas, farmacológicas y de comedicación. Se evaluó la carga anticolinérgica utilizando las escalas ADS, ACB y ARS. Las prescripciones potencialmente inapropiadas se evaluaron mediante los criterios STOPP/START y se definió como polifarmacia 5-9 medicamentos. Se diseñó una base de datos sobre el consumo de fármacos, se utilizó la prueba ji cuadrado para el análisis de las variables categóricas y modelos de regresión logística binaria. El análisis de consistencia se realizó mediante el coeficiente *kappa* con ponderación cuadrática.

Resultados: El estudio incluyó 220 pacientes con fracturas. La edad media fue de $75,3 \pm 10,3$ años y el 68,2% de pacientes correspondió a mujeres. La fractura más frecuente fue la de cadera (37,7%). La polifarmacia, las prescripciones potencialmente inapropiadas y la carga anticolinérgica fueron mayor durante la hospitalización. La escala ACB identificó la mayor carga anticolinérgica al ingreso hospitalario (35,7%), mientras que la escala ADS identificó más pacientes durante la hospitalización (77,7%) y al egreso (72,1%). La consistencia de las escalas varió en cada uno de los momentos de la prescripción, presentando la mejor correlación al ingreso con las escalas ADS y ACB (71%) mientras que durante la hospitalización y al egreso lo fueron las escalas ACB y ARS (61% y 56%, respectivamente). La prescripción de 5 o más fármacos fue factor de riesgo para recibir medicamentos anticolinérgicos y prescripciones potencialmente inapropiadas.

Conclusiones: Las escalas de carga anticolinérgica en este estudio no son intercambiables y los resultados se modifican ostensiblemente en los diferentes momentos en los que se realizan las prescripciones, siendo la escala ADS la herramienta que más identificó medicamentos antimuscarínicos contrastando con la baja proporción de fármacos captada por la escala ARS.

2. INTRODUCCIÓN

El mundo está al borde de un hito demográfico. Se considera que el número de personas mayores de 65 años va a crecer de un estimado de 524 millones en 2010 a cerca de 1,500 millones en 2050, con la mayor parte del aumento en los países en vías de desarrollo (1). En el censo nacional colombiano realizado en el año 2005 se encontró una población ajustada de 42.888.592 habitantes, de los cuales el 6,3% eran personas mayores de 65 años (2). De acuerdo a proyecciones poblacionales, se estimó que para el año 2015, de 48.203.405 colombianos el 7,5% sería mayor a 65 años y se espera que para el año 2050, este grupo etario en el país, supere el 20% (3). Con la longevidad viene un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas, estimándose que el 98% de las personas mayores viven con dos o más patologías (4).

El adulto mayor busca mejorar su calidad de vida por medio de intervenciones que pretenden retrasar la progresión de la enfermedad o el inicio de síntomas, llevando a un mayor uso de fármacos (4, 5). La inadecuada prescripción de ellos en el paciente geriátrico es frecuente y esto se asocia a reacciones adversas que pueden ser prevenibles y que además generan grandes costos para el paciente y el sistema de salud (6-8). En EE.UU se estima que los problemas relacionados con el uso de fármacos causan 106.000 muertes anualmente y un costo de 85 billones de dólares al año (9).

Es bien conocido que la polifarmacia aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas, de reacciones adversas, disminuye la adherencia al tratamiento y la calidad de vida, aumenta la morbilidad, las admisiones hospitalarias, la complejidad de la atención, la mortalidad e impone una enorme carga financiera a los sistemas de salud (10-14). La polifarmacia ha sido identificada como el principal determinante de prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI) en adultos mayores, abarcando sobreprescripción, prescripción incorrecta y subprescripción (15).

El reconocimiento de las medicaciones inadecuadas y omitidas ha llevado al desarrollo de herramientas para medir la calidad de la formulación, siendo los más conocidos los criterios Beers y los criterios STOPP/START (8, 16-19). Entre las características que evalúan éstos últimos se encuentran los medicamentos inapropiados que son fármacos en los cuales el riesgo potencial de su uso supera el beneficio potencial y la prescripción insuficiente de medicamentos que se refiere a la omisión de un fármaco cuando hay una indicación clara y no hay contraindicaciones (20).

Los fármacos anticolinérgicos se encuentran entre los medicamentos potencialmente inapropiados más frecuentes (21). Se estima que un 9,1% a 50% de la población geriátrica utiliza algún fármaco con propiedades potencialmente anticolinérgicas (22-24). El uso de este tipo de fármacos se asocia a riesgo aumentado de caídas, deterioro cognitivo, delirium, alucinaciones, comportamiento impulsivo, fracturas y aumento en la mortalidad (24-27). Uno de cada tres adultos mayores de 65 años y la mitad de adultos mayores de 80 años presentarán una caída anualmente (28-30), representando el 87%

de todas las fracturas en el adulto mayor (28).

El riesgo de caídas aumenta significativamente en relación con la cantidad de fármacos, independiente de su edad o discapacidad, siendo los principales fármacos involucrados aquellos con propiedades anticolinérgicas, benzodiazepinas y diuréticos (7). Machado *et al* en Colombia, identificaron que tener prescrito fármacos anticolinérgicos otorgaba un riesgo de 83-97% de presentar una fractura de cadera (31). También se ha reportado que la prevalencia de prescripciones anticolinérgicas aumenta significativamente durante la estancia hospitalaria (32). Las fracturas están asociadas con complicaciones, que a su vez prolongan más la hospitalización, aumentan el riesgo de institucionalización e incrementan la morbilidad y mortalidad (28, 33, 34).

Debido a lo anterior, se aconseja el uso de herramientas para medir la exposición a fármacos anticolinérgicos y sedativos (25), con el objetivo de disminuir la polifarmacia y las reacciones adversas asociadas al uso de este tipo de fármacos (21, 35). Sin embargo, existe una variación considerable entre las escalas de carga anticolinérgica, especialmente en términos de potencia antimuscarínica y en el número de fármacos incluidos en uno u otro instrumento (36-38), sin existir actualmente un consenso sobre cuál escala es la mejor (32). Son pocos los artículos encontrados en la literatura que comparen el grado de acuerdo entre las escalas de carga anticolinérgica, por medio de estudios de concordancia (39-41).

A pesar de la amplia información y las múltiples herramientas para evitar el uso de fármacos anticolinérgicos y sedativos de forma inapropiada, éstos se continúan prescribiendo rutinariamente en pacientes geriátricos vulnerables, tanto en el entorno ambulatorio como intrahospitalario; lo cual indica que se requieren más esfuerzos para mejorar la práctica clínica y evitar el uso de medicamentos potencialmente inapropiados (42, 43). Estos esfuerzos han sido insuficientes, como lo demuestra Sumukadas *et al* quienes encontraron que la proporción de personas mayores que recibieron fármacos anticolinérgicos aumentó significativamente entre el año 1995 y 2010 (20.7% versus 23.7; $p < 0.001$) (44).

En la actualidad, el conocimiento de la polifarmacia y las PPI en la población colombiana no ha sido suficientemente caracterizado y existe una falta de vigilancia más exhaustiva en el uso de los mismos, siendo pocas las publicaciones en bases de datos y revistas indexadas acerca de su comportamiento específico en pacientes geriátricos con fracturas vertebrales y no vertebrales. Además, en nuestro país se ignora cuál es la escala que identifica la mayor proporción de fármacos anticolinérgicos y se desconoce la variabilidad o acuerdo que hay entre los instrumentos, teniendo en cuenta que algunos de los fármacos considerados en las escalas de riesgo no se encuentran disponibles en el país.

3. MARCO TEÓRICO

El adulto mayor es especialmente vulnerable a la prescripción inadecuada de fármacos por varias razones, entre las que se encuentran los cambios fisiológicos asociados a la edad, el diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, la presencia de múltiples comorbilidades, el estado nutricional, la polifarmacia y la atención por múltiples especialistas (45).

A continuación se hará una exposición de los conceptos básicos, los cuales permitirán comprender en mejor medida este tópico.

3.1. Polifarmacia

La polifarmacia no tiene una definición universal aceptada y esto puede llegar a generar confusión (46-49). Puede ser definida desde un punto de vista cuantitativo o de manera cualitativa (18, 50). Para el primer caso, de forma general puede ser entendido como el uso simultáneo o excesivo de varios fármacos (51, 52). El número umbral para definir la polifarmacia se ha modificado con el tiempo y cambia según el autor consultado, sin embargo, comúnmente en la literatura se considera entre cinco a nueve fármacos (6-8, 17, 47, 53) y diez o más como hiperpolifarmacia (4, 6, 26) o polifarmacia excesiva (54). La polifarmacia incluye la prescripción de fármacos con fórmula médica, fármacos de venta libre y sustancias herbales (6, 11) o pueden llegar a ser excluidos (51). De otro lado, el concepto cualitativo de la polifarmacia la define como el uso de múltiples fármacos innecesarios, el uso de fármacos que no están clínicamente indicados o a la prescripción de fármacos ineficaces o dañinos y no a un número específico de ellos (1, 17, 18).

La polifarmacia puede ser apropiada o inapropiada de acuerdo a las comorbilidades del paciente y los fármacos necesarios para controlarlas (15, 55), sin embargo algunos autores utilizan el término polimedicina para referirse a la polifarmacia apropiada, la cuál es el uso de múltiples fármacos necesarios y pertinentes para tratar, retrasar o reducir los síntomas producto de diversas patologías (8).

En una revisión sistemática de 110 artículos, la definición de polifarmacia más utilizada fue el de cinco o más fármacos (46,4% de los estudios analizados) (49). Independiente del concepto utilizado, el riesgo de eventos adversos aumenta a medida que se prescriben más fármacos (55). Según Budnitz *et al* en EE.UU el riesgo es de 13% para dos fármacos, 58% para cinco y de 82% con el uso de siete o más fármacos (56).

La polifarmacia está asociada con el desarrollo y empeoramiento de los síndromes geriátricos, incluyendo caídas, delirium, deterioro cognitivo, fragilidad, síncope, pérdida de peso, úlceras de presión e incontinencia urinaria (5-7, 57). La polifarmacia se considera por sí misma un síndrome geriátrico (17). También está implicada en el aumento de riesgo de reacciones adversas medicamentosas (RAM), hospitalizaciones evitables, aumento en los costos de atención médica para el paciente y los sistemas de

salud, incumplimiento en la toma de medicación, reducción en la realización de las actividades de la vida diaria y aumento de la mortalidad (14, 18, 51, 58). Entre las causas de polifarmacia se encuentran las cascadas de prescripción (cuando un medicamento es utilizado para tratar el efecto adverso de otro fármaco), las múltiples comorbilidades, y el manejo por muchos especialistas (4, 6, 17, 54).

El envejecimiento se asocia con el desarrollo de enfermedades crónicas principalmente cardiovasculares, cerebrovasculares y del sistema musculoesquelético (52, 58). La depresión, hipertensión arterial, anemia, asma, cardiopatía isquémica, diverticulosis, osteoartritis, gota y diabetes mellitus son condiciones patológicas asociadas a alto riesgo de polifarmacia (13).

Según datos epidemiológicos de EE.UU, el 40% de los pacientes mayores de 65 años toma de 5 a 9 fármacos y el 18% toma 10 o más (56). En Alemania la polifarmacia se encontró en el 10% de los pacientes (48). En Australia la polifarmacia excesiva fue observada en el 23,8% de los pacientes (59). En Colombia (Bogotá), Holguín *et al* encontraron la prescripción de 4 o más fármacos en el 71,9% de los pacientes mayores de 65 años que asistieron a 16 unidades de atención primaria (60) y en 61,9% de los pacientes atendidos en un hospital de cuarto nivel (61). Mientras que Cano *et al*, también en Bogotá describieron que el 27,4% de los pacientes geriátricos recibían cinco o más prescripciones (62).

3.2. Prescripción potencialmente inapropiada (PPI)

La polifarmacia ha sido identificada como el principal determinante de las PPI en adultos mayores (15). Las PPI se definen como la formulación de fármacos que podrían generar un riesgo significativo de RAM, en particular cuando hay una alternativa disponible igual o más efectiva pero con menor riesgo (63). El término abarca la formulación de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) así como de medicamentos potencialmente omitidos (MPO) (64). También incluye el uso de medicamentos duplicados o pertenecientes a la misma clase farmacológica, el uso de medicamentos con un elevado riesgo de interacciones entre fármacos o entre fármaco y enfermedad, y el uso de medicamentos con una mayor frecuencia o mayor duración de la indicada (65).

Es importante destacar que las PPI son fuente importante de morbilidad y mortalidad y pueden ser prevenibles, para lo cual se han desarrollado distintas herramientas que orientan la adecuada prescripción, siendo las más conocidas, utilizadas y validadas los criterios Beers y STOPP-START (16, 47, 66, 67). En una revisión sistemática de 21 estudios, se evaluó la prevalencia del uso inapropiado de medicamentos en pacientes internados en asilos, encontrando que los criterios Beers fueron utilizados en 17 estudios, con una prevalencia de PPI entre 18,5% y 82,6% (mediana 46,5%). Los criterios STOPP se usaron en 7 estudios y los START en 4 estudios con prevalencias entre 23,7 a 79,8% y 30,5 a 74%, respectivamente (19).

Estas herramientas pueden servir como elementos de investigación para medir la prevalencia o cambios en la idoneidad de la terapia o pueden ser aplicadas como instrumento clínico para mejorar la calidad de las prescripciones en el adulto mayor (18). Las PPI son muy prevalentes en el adulto mayor y aumentan de forma proporcional con la edad (68).

3.2.1. Criterios Beers

Los criterios Beers fueron creados en Estados Unidos en el año 1991 por Beers *et al.* y han sido sometidos a posteriores actualizaciones (66, 69), siendo su última en el año 2015 (70). Corresponden a un listado de medicamentos a evitar en el adulto mayor, con el objetivo de mejorar su cuidado, evitando y reduciendo la exposición a MPI (66). Estos criterios son aplicables a todos los adultos mayores con la exclusión de aquellos en cuidados paliativos y en hospicio (70).

Los criterios Beers identifican tres tipos de MPI: fármacos que deben ser evitados en el adulto mayor por riesgos innecesariamente altos o ineficacia, fármacos que no deben ser utilizados en estos pacientes por presentar interacciones enfermedad-fármaco pudiendo exacerbar patologías concomitantes y fármacos para usar con precaución (47, 66). La última actualización del 2015, además de renovar los criterios existentes, añadió dos componentes nuevos: interacciones farmacológicas (excluyendo antiinfecciosos) y fármacos para los cuales se requieren ajustes de dosis basándose en la función renal (47, 70). Aunque no son exhaustivos, especifican los fármacos más importantes en donde el ajuste de la dosis según la tasa de filtración glomerular (TFG) o su suspensión, se consideran fundamentales para su prescripción segura (18).

Los criterios Beers tiene una sección de fármacos con fuerte efecto anticolinérgico distribuidos en varios subgrupos (antihistamínicos, antiespasmódicos, agentes antiparkinsonianos, relajantes del musculo esquelético, antipsicóticos, antidepresivos, antieméticos, antiarrítmicos y antimuscarínicos para la incontinencia urinaria) (70). En total presenta 56 fármacos con propiedades anticolinérgicas (3 nuevos incluidos en la última actualización) (70). Entre las desventajas de los criterios Beers se encuentra no incluir la duplicidad terapéutica o la prescripción inapropiada por omisión de fármacos (66, 71). Otra de las limitaciones consiste en la no disponibilidad de algunos fármacos en América Latina y Europa (71, 72).

3.2.2. Criterios STOPP-START

Los criterios STOPP-START - Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP) y Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (START) – fueron propuestos por Gallagher *et al* en Irlanda en el año 2008 y posteriormente avalados en Europa (73). Están organizados en sistemas fisiológicos, facilitando la evaluación de errores de prescripción y/o las omisiones del tratamiento (67, 71). Se dividen en dos grupos: los criterios STOPP (por la palabra inglesa “parar” o “detener”) y los criterios START (por “empezar”) (74).

Los criterios STOPP constituyen una lista validada de PPI en pacientes adultos mayores, basadas en la evidencia clínica. Reflejan la opinión de un panel multidisciplinar de expertos y tienen en cuenta interacciones entre fármacos y entre fármaco-enfermedad. Cada criterio va acompañado de una explicación concisa que describe el motivo por el cual la prescripción se considera potencialmente inapropiada (42, 75). La última revisión realizada fue en el año 2014 y validó 81 recomendaciones (18) distribuidas en 14 secciones (indicación de la medicación, sistema cardiovascular, antiagregantes/anticoagulantes, sistema nervioso central y psicótropos, sistema renal, gastrointestinal, respiratorio, musculo esquelético, urogenital, endocrino, fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores, analgésicos, y carga antimuscarínica/anticolinérgica) (45, 75).

Los criterios START constituyen una lista de criterios que reflejan la omisión de la prescripción de fármacos indicada en el paciente mayor en determinadas situaciones clínicas, con efectos beneficiosos evidentes (18, 42, 75). La última revisión realizada fue en el año 2014 y validó 36 recomendaciones distribuidas en 9 secciones (sistema cardiovascular, respiratorio, sistema nervioso central y ojos, gastrointestinal, músculo esquelético, endocrino, genitourinario, analgésicos y vacunas) (45, 75).

En la última actualización de los criterios STOPP/START realizada en el año 2014, el panel de expertos sugirió las modificaciones y la creación de nuevos criterios, y luego procedieron a la revisión de la literatura para reunir evidencia de las propuestas realizadas, por lo tanto la revisión de estos criterios fue impulsada principalmente por las sugerencias de los panelistas con una intención más centrada en mejorar la calidad de la atención (76). Los criterios STOPP/START pueden ser efectivos para mejorar la calidad de la prescripción, los resultados clínicos y económicos (64).

Estos criterios son superiores a los criterios Beers en detectar y prevenir RAM (77). Las RAM evitables o potencialmente evitables se identificaron por los criterios STOPP en el 67,7% de los casos, frente a solo un 28,5% de los fármacos detectados por los criterios Beers (78). Además, los criterios STOPP han mostrado ser superiores a otros criterios en la detección de pacientes que requieren una hospitalización como consecuencia de una RAM (77), sin embargo, la última versión de los criterios Beers podría haber mejorado su rendimiento (45).

Los criterios Beers y STOPP/START comparten en sus recomendaciones MPI, como los fármacos anticolinérgicos, antipsicóticos, benzodiazepinas, metiltestosterona, testosterona, estrógenos, sulfonilureas de acción prolongada y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tanto selectivos como no selectivos (18). Según la revisión realizada por Rodríguez *et al*, los criterios STOPP/START identifican una proporción mayor de prescripciones inadecuadas que los criterios Beers (1). Una revisión sistemática y meta análisis, encontró evidencia de que el uso de los criterios STOPP/START reduce la proporción de caídas, de episodios de delirium, la duración de la hospitalización, las visitas de atención y costos de medicamentos, pero no hubo evidencia en mejoría de la calidad de vida o mortalidad (64).

En otra revisión sistemática de la literatura realizada en Europa, Tommelein *et al* encontraron que las PPI fueron principalmente por el uso de los ansiolíticos, antidepresivos, AINEs y fármacos antirreumáticos (63). En Colombia (Bogotá), Holguín *et al* encontraron utilizando los criterios Beers al menos una PPI en el 20,7% de los pacientes en un hospital de cuarto nivel (61) y 21,5% de los pacientes mayores de 65 años que asistieron a 16 unidades de atención primaria, siendo los fármacos más frecuentes, aquellos que involucraban relajantes musculares (45,2%), antidepresivos (26,9%), anticolinérgicos y antihistamínicos (11,5%) (60).

Reducir los MPI y los MPO son sólo dos componentes de un enfoque más amplio para mejorar la calidad de atención de los adultos mayores (76). Los criterios por sí mismos son insuficientes para mejorar la calidad de la atención, debido a que no se tienen en cuenta todas las RAM por hipoglucemiantes orales, insulinas, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y tampoco se tiene en cuenta el uso de fármacos sin indicación, patologías no tratadas o la falta de adherencia al tratamiento (18, 76). La falta de adherencia en adultos mayores oscila entre el 25-75% y se relaciona con resultados clínicos adversos, aumento en los ingresos hospitalarios y aumento en los costos de la atención médica (79).

3.3. Fármacos anticolinérgicos en el adulto mayor

El primer neurotransmisor identificado fue la acetilcolina (ACh) en el año 1914. Es sintetizado principalmente en las neuronas colinérgicas a partir de acetilCoA y colina por la enzima colina acetiltransferasa. La ACh se almacena en las vesículas de la neurona presináptica y es liberada en la hendidura sináptica después de la activación neuronal. Se une a receptores pre o postsinápticos y/o es degradada por la enzima acetilcolinesterasa a nivel sináptico o por la butirilcolinesterasa a nivel extraneuronal (22, 80).

La ACh actúa sobre dos clases principales de receptores, los receptores nicotínicos de ACh (nAChR), que son canales iónicos activados por ligando y los receptores muscarínicos de ACh (mAChR) pertenecientes a la súper familia de receptores acoplados a proteínas G (RAPG) (81-84). El nAChR está conformado por cinco subunidades que forman un canal que permite la permeabilidad de cationes (Na^+ , Ca^{2+} y K^+). Se han identificado diversas clases de subunidades y su combinación da lugar a diversos subtipos de receptor. Se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central (SNC), ganglios autónomos, medula suprarrenal y unión neuromuscular (85). Los mAChR, se encuentran dentro de la familia A (relacionada con la rodopsina) de los RAPG, compartiendo una homología del 70% y guardando similitud con receptores dopaminérgicos, histamínicos, adrenérgicos, entre otros (86).

Hay cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1 a M5), distribuidos ampliamente en todos los tejidos, los cuales median respuestas fisiológicas a través de segundos mensajeros y canales iónicos, según su localización y subtipo de receptor (36, 81, 83). Los mAChR se dividen en dos grupos de acuerdo a la afinidad por el tipo de subunidad

α de la proteína G (82, 87). Así, los receptores M1, M3 y M5 se acoplan a las proteínas G_q / G_{11} responsables de activar principalmente la fosfolipasa C e iniciar la cascada de señalización intracelular por medio del inositol trifosfato (IP3) y del diacilglicerol (DAG). Por otra parte, los receptores M2 y M4 se unen con las proteínas G_i / G_o responsables de bloquear la adenil ciclasa y activar canales rectificadores de K^+ (83, 88). La estimulación de los receptores M1, M3 y M5 facilita la excitación de la célula, mientras que la estimulación de M2 y M4 suprime la excitabilidad celular, por lo que hay una correlación predecible entre el subtipo de receptor y el efecto de ACh en la célula (81, 88). Los receptores M2/M4 juegan un papel muy importante en la homeostasis de ACh al regular presinápticamente la liberación de acetilcolina (23, 85).

Por lo general, M1, M4 y M5 se expresan predominantemente en el SNC, M2 en el músculo cardíaco y M3 en el músculo liso y en glándulas exocrinas (81, 82). Característicamente muchos tejidos y células expresan al menos dos o más subtipos de estos receptores (89). La transmisión muscarínica ocurre sobre todo en los ganglios autónomos, los órganos terminales inervados por la división parasimpática del sistema nervioso autónomo, las glándulas sudoríparas inervadas por el sistema simpático y el SNC en especial en la corteza prefrontal, sistema límbico, núcleos basales y cerebelo (81, 89).

En el SNC los receptores colinérgicos muscarínicos regula funciones cognitivas, conductuales, sensoriales, motoras y vegetativas (84, 87), estando involucrados en procesos de atención, aprendizaje, memoria, respuesta al estrés y en el ciclo vigilia-sueño (85). Además se encuentran implicados en la fisiopatología de entidades patológicas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión y esquizofrenia (87, 90). A nivel periférico median las acciones de la ACh en los tejidos efectores produciendo entre ellas, miosis, disminución de la frecuencia cardíaca, estimulación de glándulas lagrimales, bronquiales, sudoríparas y del tracto gastrointestinal, aumento del peristaltismo y contracción del detrusor, entre otras (81, 87). Aunque estos receptores regulan muchas funciones fisiológicas importantes, no ha quedado claro en muchos casos, los subtipos específicos de mAChR involucrados en la mediación de las diversas acciones muscarínicas (91).

Los fármacos anticolinérgicos actúan sobre los receptores muscarínicos en el SNC y periférico, bloqueando la respuesta mediada por ACh por antagonismo competitivo (23, 84); por lo tanto, el término farmacológicamente más preciso debería ser antagonistas de receptores muscarínicos, pero de acuerdo a la terminología utilizada en la literatura, se emplea con mayor frecuencia el de fármacos anticolinérgicos (36).

Desde el punto de vista farmacológico, se dividen en dos grupos: fármacos que son específicamente usados por sus propiedades anticolinérgicas (antiparkinsonianos, broncodilatadores, antiespasmódicos del músculo liso gastrointestinal y genitourinario) y aquellos con actividad anticolinérgica pero con otros usos clínicos (antihistamínicos principalmente de primera generación, antipsicóticos típicos y atípicos, relajantes del músculo esquelético, antidepresivos tricíclicos y algunos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, entre otros) (22, 27, 91, 92).

Los fármacos con acción anticolinérgica son ampliamente utilizados en la práctica clínica actual, empleándose en el tratamiento de entidades tan diversas como incontinencia urinaria, colon irritable, depresión, ansiedad, psicosis, trastornos del sueño, enfermedad de Parkinson, rinitis alérgica, temblor, arritmias cardíacas, entre otros (26, 93-96).

Los efectos secundarios de estos fármacos están en relación con su acción sobre los receptores muscarínicos:

- A nivel periférico los efectos adversos son: disminución de secreciones de glándulas exocrinas, enlentecimiento de la motilidad intestinal, visión borrosa, diplopía, midriasis, aumento de la frecuencia cardíaca, boca seca o xerostomía, estreñimiento, impactación fecal, hipotensión arterial y retención urinaria, entre otros (66, 94, 95, 97).
- A nivel del sistema nervioso central, los efectos adversos son: agitación, confusión, delirio, caídas, alucinaciones, somnolencia, insomnio, síncope y deterioro de la función cognitiva (32, 66, 94, 98).

Sin embargo, los efectos adversos de los fármacos con propiedades anticolinérgicos no son específicos y éstos síntomas pueden ser causadas por otras entidades patológicas (84). Los pacientes geriátricos son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos debido a cambios fisiológicos que afectan la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y farmacodinamia (receptor y señalización) de los fármacos (4, 23, 99).

Entre los cambios que ocurren en la absorción, se incluye principalmente la disminución de la secreción de saliva, del peristaltismo gastrointestinal, del flujo sanguíneo y en la secreción de ácido gástrico. Sí lo anterior es sólo causado por el envejecimiento, éstos cambios pueden no ser clínicamente significativos para alterar la absorción de los fármacos (6, 11, 58).

El aumento de la grasa corporal, puede aumentar el volumen de distribución de fármacos liposolubles y la disminución del agua corporal total, pueden llegar a generar una disminución del volumen de distribución de fármacos hidrofílicos (6). Las concentraciones séricas de albumina pueden bajar entre un 10-15% debido a pérdidas renales y/o disminución de la síntesis, aumentando la fracción libre de fármacos, sin embargo los cambios son mínimos y no son clínicamente significativos (11, 99). La alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), favorece a que el encéfalo esté expuesto a mayores concentraciones de fármacos (23, 100). La permeabilidad de la BHE puede aumentar en condiciones patológicas como enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson y/o lesiones del SNC (84).

El metabolismo hepático se ve afectado por disminución del tamaño, número de hepatocitos y por la reducción del 20-50% del flujo sanguíneo hepático (99). Además la disminución de la actividad enzimática especialmente del sistema microsomal, afecta principalmente las reacciones tipo I (oxidación y reducción), con menor compromiso en las reacciones tipo II, por lo cuál la capacidad metabólica del hígado se reduce con la edad aumentando las concentraciones de los fármacos (11, 99).

La reducción de la excreción renal se debe a la disminución del número de glomérulos, al flujo plasmático renal, a la tasa de filtración glomerular y al funcionamiento tubular, factores que llevan a aumento de las concentraciones séricas de muchos fármacos (58, 90). Se estima que el aclaramiento de la creatinina disminuye 8 ml/min/1.73 m² cada década a partir de los 30 años de edad (23).

De otro lado, los cambios en la farmacodinamia relacionados con la edad, están asociados a alteraciones en la densidad y/o afinidad del receptor a su ligando y a modificaciones de los mecanismos de transducción de señales (aumento o reducción de la respuesta postreceptor) afectando los diferentes sistemas homeostáticos, produciendo efectos variables, generalmente por pérdida de la actividad celular (6, 90).

Como conclusión, los adultos mayores son más susceptibles y vulnerables a los efectos adversos de los fármacos con propiedades anticolinérgicas debido a la disminución de la densidad de los receptores muscarínicos a nivel de SNC (menor actividad colinérgica), a la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica y por los cambios relacionados con el metabolismo y excreción de fármacos que llevan a prolongar su vida media de eliminación produciendo más fácilmente bloqueo muscarínico (5, 91, 101).

3.4. Evaluación de la actividad anticolinérgica

La carga anticolinérgica se define como el efecto acumulativo de tomar uno o más fármacos capaces de desarrollar efectos adversos antimuscarínicos (23, 102). Su cuantificación se puede realizar por medio de la actividad anticolinérgica en suero (SAA) o por medios de escalas. La SAA se consideró hace algunos años el estándar de oro para cuantificar la carga anticolinérgica (23, 103). Se ha informado en la literatura científica la presencia de más de 600 fármacos con algún grado de propiedades anticolinérgicas in vitro (23). Las escalas de carga anticolinérgica son herramientas desarrolladas por consenso de expertos para determinar la carga antimuscarínica total de un individuo (32, 36). Las listas de fármacos al parecer son más útiles en la toma de decisiones clínicas que la SAA (22, 25, 98).

3.4.1 Actividad anticolinérgica en suero (SAA)

La SAA desarrollada en 1980 por Tune *et al* (104), utiliza una técnica de ensayo competitivo de radiorreceptores, que cuantifica la carga anticolinérgica general de un individuo, determinando el efecto acumulativo de los fármacos, sus metabolitos y

posiblemente de sustancias endógenas (105-107). Entre ellas, el cortisol, dinorfina A, proteína básica de mielina y protamina, han demostrado tener actividad muscarínica in vitro (27, 84). Se ha demostrado que la SAA aumenta durante el estrés agudo y disminuye después de que el organismo se recupera de éste (32).

El ensayo se basa en el uso de bencilato de quinuclidinilo (QNB), un antagonista colinérgico que tiene afinidad por todos los receptores muscarínicos (M1-M5) del cerebro de la rata (22, 84). Al adicionar QNB a una muestra que contenga sustancias con propiedades anticolinérgicas, éstas desplazarán de forma competitiva el bencilato de quinuclidinilo de manera proporcional a la concentración del fármaco presente en el suero (84). La disminución de la afinidad del QNB con su receptor puede ser usado para determinar la potencia del agente antimuscarínico en estudio, comparándolo con resultados de una curva estandarizada obtenida de concentraciones conocidas de atropina (84). La SAA generalmente se mide en términos de equivalentes de atropina (pmol/ml) y varía desde el límite más bajo detectable de 0,25 pmol/ml hasta 25 pmol/ml (22, 106). El radioreceptor también ha sido usado in vitro para identificar la actividad anticolinérgica de fármacos y la técnica es muy similar a la descrita previamente; en lugar de evaluar la actividad anticolinérgica en el suero del paciente, se toma una concentración (10^{-8} M) estándar de un fármaco y se somete al ensayo de radioreceptores (108).

La SAA se ha utilizado para medir la carga anticolinérgica total con resultados variables en cuanto a disminución del rendimiento cognitivo, delirio y deterioro funcional (84, 101, 107). Una revisión sistemática y meta análisis de la literatura realizada por Salahudeen *et al* en el año 2016 cuestionó la confiabilidad del bioensayo y su uso en personas geriátricas con multimorbilidad y polifarmacia, con limitaciones en la predicción de resultados cognitivos y funcionales, dificultando su aceptación generalizada como herramienta para evaluar los efectos anticolinérgicos (106).

Entre las limitaciones del bioensayo descritas en la literatura, se encuentra que el ensayo de SAA al medir el desplazamiento de QNB de las muestras, puede ser desplazado no sólo por antagonistas colinérgicos sino también por agonistas y al unirse ampliamente a las proteínas plasmáticas puede no ser una medida muy confiable de actividad anticolinérgica (27, 32, 109). De otro lado, la mayoría de bioensayos utilizan el cerebro de rata (específicamente corteza cerebral y estriado) y aunque los cinco subtipos de receptores muscarínicos están presentes en él, la cantidad y densidad de cada subtipo de receptor podría variar con relación al del cerebro humano (106). Además, el radioreceptor no se encuentra estandarizado y el rango de SAA varía entre laboratorios y entre grupos poblacionales (23, 32, 103).

La cuantificación de SAA es un procedimiento costoso, invasivo, no es de fácil acceso, es de difícil interpretación en la práctica clínica (103, 109, 110) y no logra distinguir la actividad anticolinérgica endógena de la exógena (27). El bioensayo al medir la SAA total, no se correlaciona fidedignamente con los niveles encontrados en el SNC (32, 111, 112). Por lo tanto, no se conoce muy bien la relación cuantitativa entre la SAA y la actividad anticolinérgica (25, 27, 113) y su medición no proporciona una guía sobre qué

fármaco anticolinérgico debe suspenderse (22, 114). Finalmente, los medicamentos que cruzan muy poco la barrera hematoencefálica pueden contribuir a la SAA sin ejercer efectos en el SNC, pero produciendo efectos antimuscarínicos periféricos (22, 109). El uso clínico de la SAA como biomarcador en personas mayores también está limitada por la variabilidad individual de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la cual se ve aumentada en diferentes patologías que favorecen el paso de fármacos al SNC (106).

3.4.2. Escalas de carga anticolinérgica

Entre las principales escalas desarrolladas para evaluar la carga anticolinérgica de los fármacos se encuentran: Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Drug Burden Index (DBI), Clinician-rated Anticholinergic Score (CrAS), Anticholinergic Activity Scale (AAS), Anticholinergic Loading Scale (ACL), entre otras (36). Todas las escalas intentan identificar a los pacientes en riesgo de eventos adversos y proporciona información valiosa sobre posibles intervenciones (103). En una revisión sistemática realizada en el año 2015 por Salahudeen *et al*, describieron las escalas anticolinérgicas clínicamente relevantes y encontraron que la escala ACB (N=13) es la herramienta más validada, basada en el número de estudios que han investigado las asociaciones entre los efectos adversos y el puntaje dado por el instrumento. La escala ARS (N=11) y ADS (N=9) son la segunda y tercera herramientas más validadas (37).

Estas listas de fármacos presentan marcadas diferencias entre ellas, partiendo de los métodos utilizados para desarrollar los instrumentos ya sea por consenso de expertos, revisión de la literatura y/o medición de la AAS o *in vitro*, la cantidad de fármacos anticolinérgicos enumerados en cada escala y la clasificación de la potencia antimuscarínica del fármaco, (37, 38, 103) por lo cual actualmente no hay una herramienta estandarizada para medir la carga anticolinérgica de los pacientes (26, 97).

La mayoría de escalas no han considerado las múltiples acciones de los fármacos sobre los subtipos de receptores muscarínicos, el posible sinergismo, antagonismo o posible desarrollo de tolerancia a los efectos anticolinérgicos con el tiempo (23). Además, algunas escalas han considerado el impacto de las diferentes vías de administración, mientras que otros han excluido presentaciones tópicas, oftálmicas, óticas e inhaladas (36), llegando a obtener en un mismo paciente resultados diferentes utilizando una u otra escala (97). La crítica a estas listas de fármacos es que están muy influenciadas por opiniones subjetivas de los expertos, lo que origina diferencias entre ellas (115).

Las escalas de actividad anticolinérgica ADS, ARS y ACB, desarrolladas en Estados Unidos, tienen cuatro categorías, partiendo del grupo sin actividad conocida (=0) hasta los que presentan actividad anticolinérgica definitiva/alta (=3) (36, 37, 97).

- **La escala ADS (Escala de fármacos anticolinérgicos)** desarrollada por Carnahan *et al* en el año 2006, basada en una escala previamente publicada y en opiniones de expertos, y contiene 117 fármacos con conocida actividad anticolinérgica. A diferencia de otras escalas, incluye algunos fármacos oftálmicos e inhalados (25). Inicialmente, Han *et al* en el año 2001 desarrolló una escala con 340 fármacos para determinar la severidad del delirium en pacientes geriátricos (116). En 2006, Carnahan *et al* modificó la lista y la renombró ADS, y validó la herramienta determinando la actividad anticolinérgica en suero en adultos mayores (25). Esta escala ha demostrado ser de utilidad en varios escenarios clínicos, como en la comunidad, asilos y hospitales (37). Los resultados adversos estudiados en estos contextos fueron principalmente cognitivos, funcionales, de riesgo de hospitalización y mortalidad (37, 97). La escala tiene cuatro categorías, donde: 0 expresa la carencia de actividad anticolinérgica conocida, 1 la potencial actividad anticolinérgica de acuerdo a estudios in vitro, 2 una actividad anticolinérgica observada a altas dosis, y 3 marcados efectos anticolinérgicos (25, 36). En el anexo 1 se describen los fármacos presentes en la escala ADS.
- **La escala ARS (Escala de riesgo anticolinérgico)** fue desarrollada por Rudolph *et al* en el año 2008, basada en la revisión de la literatura de fármacos con efectos potencialmente anticolinérgicos y en la opinión de expertos, contiene 49 fármacos (35). El instrumento fue validado en una población geriátrica mayor de 65 años describiendo la frecuencia de reacciones adversas anticolinérgicas (97). Los resultados clínicos validados con la escala fueron cognitivos, funcionales, de calidad de vida, duración de la estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad (37, 97). La escala valora efectos anticolinérgicos centrales y periféricos (26). Tiene cuatro categorías, 0= actividad anticolinérgica limitada o sin riesgo, 1= moderado riesgo, 2= alto riesgo y 3= muy alto riesgo (36). En el anexo 2 se describen los fármacos presentes en la escala ARS.
- **La escala ACB (Escala de carga anticolinérgica cognitiva)** desarrollada por Boustani *et al* en el año 2008, está basada en una revisión sistemática de la literatura sobre fármacos con conocida actividad anticolinérgica y en la opinión de expertos. Esta escala contiene 88 fármacos (117). Se ha demostrado que predice deterioro cognitivo en el paciente geriátrico y deterioro en el funcionamiento físico (37). La escala evalúa solamente los efectos anticolinérgicos centrales (26). Tiene cuatro categorías, 0= sin actividad anticolinérgica, 1= posible actividad anticolinérgica in vitro, 2= efecto anticolinérgico demostrado por efectos adversos cognitivos, 3= fármacos permeables a la barrera hematoencefálica y su asociación con delirium (36). En el anexo 3 se describen los medicamentos presentes en la escala ACB.
- **La escala DBI (Índice de carga de fármacos)** desarrollada por Hilmer *et al*, en el año 2007, se basa en la medición del efecto anticolinérgico por medio del cálculo de una simple fórmula matemática que tiene en cuenta la dosis prescrita y la dosis efectiva mínima del fármaco (carga total= $\sum D/\delta + D$, en donde D: dosis

diaria del medicamento que el paciente recibe y δ : dosis diaria mínima recomendada del medicamento) (118). Sin embargo, los resultados pueden variar de acuerdo a la dosis mínima recomendada en cada país, y además no puede ser comparada con las otras escalas dada la diferencia para calcular la carga anticolinérgica total (97).

En todas las escalas, la carga anticolinérgica total de un individuo se determina por la suma de la puntuación de cada fármaco (36, 103). Por lo tanto, el cálculo de la carga anticolinérgica se basa en el supuesto de que los efectos antimuscarínicos de los diferentes fármacos son aditivos de forma lineal (26, 36). Sin embargo, las variaciones en la farmacocinética y farmacodinamia, así como las diferencias en la potencia anticolinérgica entre los fármacos dentro de la misma categoría, sugieren que esta suposición no sea del todo cierta (26). No obstante, tratar de considerar todos estos factores en una escala anticolinérgica puede complicarla y reducir su facilidad de uso como herramienta clínica (26). Por otro lado no hay una escala definida para una población específica y se desconoce si cargas anticolinérgicas totales iguales producto de sumas diferentes tengan consecuencias similares (por ejemplo, cuatro fármacos cada uno con un puntaje de 2 versus dos fármacos, cada uno con un puntaje anticolinérgico de 2 puntos) (97).

En Colombia, Machado *et al* encontraron que el 9,1% de la población mayor de 65 años recibieron al menos un fármaco con algún grado de carga anticolinérgica. Las prescripciones más frecuentemente encontradas fueron trazodona metocarbamol, loratadina y ranitidina. Los pacientes entre 65 y 74 años mostraron un mayor riesgo de recibir estos medicamentos (OR: 1,08; IC 95%: 1,037-1,139; $p=0,001$), así como los pacientes tratados por médicos generales (OR: 1,08; IC 95%: 1,015-1,150; $p=0,001$) y por profesionales de especialidades quirúrgicas (OR: 1,43; IC 95%:1,290-1,587; $p<0,001$) (24).

3.5. Caídas y fracturas

La patogénesis de las caídas en adultos mayores es compleja e incluye varios factores como déficit relacionados con la visión, propiocepción y sistema vestibular, alta carga de comorbilidades, trastornos de la marcha, uso de ciertos medicamentos y polifarmacia (29, 30, 34, 96). Un meta análisis de 22 estudios evaluó el impacto de los fármacos sobre el riesgo de caídas en el adulto mayor, revelando una asociación significativa con antidepresivos (OR: 1.68; IC 95%: 1.47-1.91), neurolépticos y antipsicóticos (OR: 1.59; IC 95%: 1.37-1.83), benzodiazepinas (OR: 1.57; IC 95%: 1.43-1.72), fármacos sedativos e hipnóticos (OR: 1.47; IC 95%: 1.35-1.62), antihipertensivos (OR: 1.24; IC 95%: 1.01-1.50) y diuréticos (OR: 1.07; IC 95%: 1.01-1.14) (119). En Colombia, Machado *et al* encontraron que el uso de opioides (OR: 4,49; IC 95%: 2,72-7,42) y benzodiazepinas (OR: 3,73; IC 95%: 1,60-8,70), se asoció significativamente con un mayor riesgo de sufrir una caída y fractura de cadera. El opioide y la benzodiazepina más usadas fueron el tramadol (8,8%) y el alprazolam (1,5%), respectivamente (120).

Entre los efectos secundarios de los fármacos anticolinérgicos, está la confusión mental, desorientación, somnolencia, visión borrosa, entre otras, que pueden llegar a explicar el mayor riesgo de caídas en el adulto mayor (32). Aunque sólo el 10-15% de las caídas terminan en fractura, en conjunto pueden representar el 87%-96% de todas las fracturas en el adulto mayor (28-30, 33). Hsu *et al* encontraron que a mayor carga anticolinérgica (utilizando la escala ACB) había mayor riesgo de hospitalización por fractura, es decir para puntuaciones de 1 el OR era de 1.1 ($p=0.009$) y para una puntuación >3 el OR era de 1.71 ($p<0.001$) (121).

Las fracturas se pueden dividir en dos grupos: fracturas vertebrales y no vertebrales (122). Las fracturas vertebrales pueden ocurrir en cualquier parte de la columna, pero son más comunes en la región torácica y lumbar (123), mientras que las fracturas no vertebrales incluye las extremidades superiores, extremidades inferiores (incluida la cadera), pelvis y costillas (122). Las fracturas de cadera, muñeca, húmero proximal y tobillo son las más relacionadas a las caídas como mecanismo causal (29, 33, 124). La frecuencia de fracturas por sitio anatómico se puede distribuir de la siguiente forma: fracturas vertebrales 27%, muñeca 19%, cadera 14%, pelvis 7% y otros 33% (125). Aproximadamente el 50% de las fracturas vertebrales ocurren sin una caída aparente o un trauma obvio (126). Sin embargo, en mujeres la proporción de fracturas vertebrales secundaria a una caída, se ha logrado estimar que está entre el 33-60% y en hombres en el 57% de los casos (126).

Entre los factores de riesgo para presentar una fractura vertebral se encuentran la edad avanzada, caídas o fracturas previas, tabaquismo, uso de glucocorticoides, osteoporosis, sedentarismo, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante (126). Éstas fracturas se encuentran infra diagnosticadas a pesar de su alta prevalencia, debido a que una gran proporción de ellas son asintomáticas identificándose en la clínica el 30-40% de ellas (123). Las consecuencias clínicas de las fracturas vertebrales incluyen un mayor riesgo de nuevas fracturas, dolor agudo y crónico, disminución en la calidad de vida y aumento en la mortalidad (127).

Las fracturas de cadera se asocian con más discapacidad, costos de atención, y mortalidad que todas las demás fracturas osteoporóticas en conjunto (29) y representan un grave problema de salud pública (51, 128, 129) por lo que se plantea la necesidad de elaborar estrategias preventivas que reduzcan su prevalencia (129). Menos de la mitad de los pacientes vuelven a su estado basal, el 25% requerirá cuidado en casa y el 20% permanecerá con un estado de dependencia después de la fractura (124). Hay proyecciones para el año 2050, en donde la incidencia de fracturas de cadera incrementará a 310% en hombres y 240% en mujeres (34).

La mortalidad es mayor inmediatamente después de la fractura y se reduce con el tiempo; en el caso de las fracturas de cadera el aumento de la mortalidad permanece alto durante al menos 10 años, mientras que para las fracturas restantes comienza a reducirse después de los 5 años (124). La mortalidad por fracturas de cadera durante el primer mes es de alrededor del 10% (5) mientras que para el primer año se encuentra entre 16-23% de los casos (129). Las causas de mortalidad no siempre están

directamente relacionadas con las fracturas, sino también a las enfermedades concomitantes, la discapacidad e inmovilidad (124, 130).

En un estudio realizado en Suecia, se hizo seguimiento a seis meses de 272 pacientes con fracturas de cadera, de los cuales el 31,6% tuvieron reingresos hospitalarios y el 13,2% fallecieron. El uso de fármacos antiosteoporóticos (OR: 1.86; IC 95%: 1.06–3.26; p= 0.03), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (OR: 1.90; IC 95%: 1.06–3.42; p= 0.03) y gotas oftálmicas (OR: 4.12; IC 95%: 1.89–8.97; p= 0.0004) fueron predictores de rehospitalización. El tratamiento con antagonistas de vitamina K (OR: 4.29; IC 95%: 1.19–15.39; p= 0.026), tiazidas (OR: 4.10; IC 95%: 1.30–12.91; p= 0.016) y tramadol (OR: 2.84; IC 95%: 1.17–6.90; p= 0.021) predijeron readmisiones debido a una nueva caída y/o trauma (131).

Los costos debido a hospitalización, cuidados a largo plazo y rehabilitación asociados a fracturas de cadera, varían ampliamente entre los países (132, 133). Los costos estimados anualmente en Estados Unidos por cada fractura de cadera están entre 13.240 y 35.600 dólares, mientras que para las otras fracturas no vertebrales, está entre 3.000 y 29.600 dólares al año (134). En Europa los costos se encuentran entre 560 y 3650 dólares año (134). Se estima que el gasto promedio por fractura vertebral corresponde al 30-50% del costo de una fractura de cadera (126). De otro lado, Pike *et al* encontraron en EE.UU que la carga económica para los pacientes con fracturas no vertebrales se mantiene significativamente más alta durante el segundo año después de la fractura que para los controles con osteoporosis y sin historial de fracturas (134).

En un análisis de costos realizado en la población de EE.UU, Burge *et al* encontraron gastos por 16,9 billones de dólares debido a 2,04 millones de fracturas durante el año 2005, de los cuales 72% de los costos correspondían a fracturas de cadera, 6% a fracturas vertebrales, 3% a fracturas de muñeca, 5% a fracturas pélvicas y 14% a otras, además proyectaron para el año 2025 un aumento en los costos anuales por fracturas de 50% (125). Para el año 2050, China estima atender cerca de 6 millones de fracturas con un costo de 25,4 billones de dólares (135).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

- Comparar tres escalas de actividad anticolinérgica en pacientes con 60 o más años con fracturas, en tres centros de referencia de Cartagena y Manizales, Colombia.

4.2. Objetivos específicos

- Caracterizar y describir las variables sociodemográficas y clínicas de la población objeto de estudio.
- Determinar la frecuencia de polifarmacia y prescripciones potencialmente inapropiadas, utilizando los criterios STOPP-START en los pacientes al ingreso, durante la hospitalización y al egreso.
- Contrastar la carga anticolinérgica total de los pacientes al ingreso, durante la hospitalización y al egreso, utilizando las escalas ADS, ARS y ACB.
- Describir la frecuencia de los principales fármacos anticolinérgicos detectada por cada una de las tres escalas en el entorno extrahospitalario como intrahospitalario.
- Proponer estrategias de intervención, de acuerdo a los resultados obtenidos, que permitan mejorar la prescripción y fomentar el uso racional de estos fármacos en el adulto mayor.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño de investigación

Investigación analítica de concordancia.

La exposición a fármacos anticolinérgicos se determinó empleando las escalas ADS, ARS y ACB a cada uno de los pacientes seleccionados. Estas herramientas, tienen cuatro categorías, partiendo del grupo sin actividad conocida (0 puntos) hasta los que presentan actividad anticolinérgica definitiva o alta (3 puntos). La carga anticolinérgica total se calculó sumando la puntuación de cada fármaco prescrito a cada paciente y se clasificaron los resultados en 3 categorías de riesgo: sin riesgo (0 puntos), riesgo medio (1 y 2 puntos) y alto riesgo (≥ 3 puntos). Posteriormente, estas herramientas se compararon mediante una prueba de concordancia con el fin de determinar el grado de acuerdo entre los instrumentos, en tres momentos diferentes: fármacos prescritos un mes antes de la fractura, durante la hospitalización y al egreso de la institución de salud.

Se excluyeron de las diferentes escalas los fármacos no disponibles en Colombia según lo notificado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (ADS: 29, ARS: 6 y ACB: 24 fármacos). Se identificaron 23 fármacos con propiedades anticolinérgicas comunes en las 3 escalas: amantadina, amitriptilina, atropina, ciclobenzaprina, cimetidina, ciproheptadina, clorfeniramina, clorpromazina, clozapina, difenhidramina, hidroxicina, imipramina, loperamida, meclizina, nortriptilina, olanzapina, oxibutinina, paroxetina, perfenazina, prometazina, ranitidina, tolterodina y trifluoperazina (ver anexo 4).

Se determinó la frecuencia de fármacos anticolinérgicos detectada por cada una de las tres escalas en los escenarios extrahospitalario como intrahospitalario. De igual forma se determinaron las PPI antes, durante y después de la hospitalización, utilizando la escala STOPP, con énfasis en la sección: indicación de la medicación, SNC y psicotrópicos, fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores y carga antimuscarínica anticolinérgica, involucrando un total de 22 criterios; mientras que para la escala START se tuvo en cuenta la sección de SNC y ojos, correspondiente a 6 criterios (ver anexo 5). Se definió como polifarmacia el uso de 5 o más fármacos y de polifarmacia excesiva el uso de 10 o más prescripciones.

5.2. Población

5.2.1. Población marco o referencia

Adulto mayor con fracturas que consultaron en Cartagena de Indias o Manizales, Colombia.

5.2.2. Población de estudio

Los pacientes ≥ 60 años de edad con fracturas admitidos a uno de los dos centros de referencia en Cartagena de Indias y uno de Manizales.

5.2.3. Población sujeto de estudio

Los pacientes ≥ 60 años de edad con fracturas vertebrales y no vertebrales admitidos a uno de los centros de referencia en Cartagena de Indias o Manizales, en el periodo comprendido entre el 1 de enero al 30 de junio de 2018 y que cumplan los siguientes criterios de selección:

Inclusión

- Edad mayor o igual de 60 años.
- Fractura no vertebral (cadera, hombro, clavícula, muñeca, tobillo, fémur, tibia, rodilla, peroné, húmero, radio, cúbito y/o de costilla) y/o vertebral (cervical, dorsal, lumbar y sacra).

Exclusión

- Fractura de etiología oncológica, infecciosa o periprotésica.
- Fractura secundaria a accidente de tránsito, arma de fuego y de altura (mayor a su propia altura).
- Rechazar ser parte del estudio.

Los pacientes fueron captados en dos centros de referencia de la ciudad de Cartagena de Indias y en un centro de referencia de la ciudad de Manizales. No se mencionan las instituciones con nombre propio para evitar juzgar los hospitales/clínicas.

5.3. Muestra y muestreo

5.3.1. Cálculo de muestra

Se desconoce actualmente en la literatura científica la sensibilidad y especificidad de las escalas utilizadas para cuantificar la carga anticolinérgica total de los pacientes. De igual manera, en este momento no hay estudios de concordancia publicados comparando las escalas ADS, ARS y ACB específicamente en una población ≥ 60 años de edad con fracturas. Los estudios disponibles involucran grupos etarios y demográficos diferentes (Estados Unidos, España y Australia), así como patologías heterogéneas (enfermedades psiquiátricas, demencia y población general) (40, 41, 103, 136).

Para establecer el número de casos necesario para detectar un coeficiente de *kappa* como significativamente diferente de cero ($p < 0,05$), es necesario realizar un estudio piloto con pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión (137, 138). Se

realizó una prueba piloto con 50 casos y se calculó la proporción de pacientes identificados con prescripciones anticolinérgicas empleando la escala ADS y ACB.

Estudio piloto de concordancia entre las escalas ACB y ADS, según presencia de carga anticolinérgica				
		Escala ACB		Total
		CON	SIN	
Escala ADS	CON	16	2	18
	SIN	5	27	32
Total		21	29	50

La proporción de carga anticolinérgica hallada por la escala ADS fue de 0,36 (IC: 0,2414 – 0,4986) y para la escala ACB fue de 0,42 (IC: 0,2938 – 0,5577).

De acuerdo a la siguiente formula:

$$EE_{k=0} = (p_c / N (1-p_c))^{1/2}$$

En donde, **EE k=0** es el error estándar de $kappa = 0$, p_c es la proporción de concordancia dada por el azar y **N** el número de casos a estudiar. Con relación a ésta formula, se debe calcular p_c y **EE k=0** para poder despejar **N**. El valor de p_c se puede determinar con el valor inferior de los intervalos de confianza de las proporciones de las prescripciones anticolinérgicas halladas previamente en la prueba piloto. Conociendo que el total de la tabla es 1 y el valor de los marginales 0,2414 y 0,2938 se puede calcular los datos faltantes (137) como se muestra en la siguiente tabla.

Determinación de p_c				
		Escala ACB		Total
		CON	SIN	
Escala ADS	CON	0,0709	0,1705	0,2414
	SIN	0,2228	0,5358	0,7586
Total		0,2938	0,7062	1

Por lo tanto, p_c es igual a 0,6066 (suma de 0,0709 y 0,5358). Posteriormente, se calculó el error estándar de $kappa$ utilizando el software Epidat versión 4.2 de 2016 dando como resultado 0,1017 (coeficiente $kappa$ 0,7 IC: 0,5-0,9). Al tener el valor de p_c y de **EE k=0**, se puede despejar **N** de la formula indicada previamente y de esta forma se obtiene un tamaño muestral de 149,13 casos.

Lo anterior se realizó de igual manera con las escalas ACB-ARS y ADS-ARS, tanto antes, durante como después del egreso, arrojando tamaños muestrales diferentes, pero inferiores a 149 casos. Se tomó el valor superior como unidad muestral de la investigación.

5.3.2. Técnica de muestreo

Se accedió a la totalidad de la población disponible para el estudio (pacientes que consultaron a los tres centros de referencia).

5.4. Operacionalización de variables

Código	Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
VSDN1_Sexo	Sexo	Características fenotípicas del paciente	Cualitativa nominal categórica	1-Hombre 2-Mujer	1-2
VSDN2_Edad	Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	No aplica	≥60
VSDN3_ECivil	Estado civil	Tipo de unión conyugal	Cualitativa nominal categórica	1-Casado 2- Soltero 3- Unión libre 4- Viudo 5- Separado 6- Divorciado	1-6
VSDN4_Escol	Escolaridad	Grado escolar más alto alcanzado	Cualitativa ordinal	0-Ninguno 1-Primaria completa 2-Primaria incompleta 3-Secundaria completa 4-Secundaria incompleta 5-Técnico completa 6-Técnico incompleta 7-Universitario completa 8-Universitario incompleta 9-Postgrado	0-9
VSDN5_Ocupa	Ocupación	Trabajo en el cual se desempeña actualmente	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos de la encuesta	NA
VSDN6_Ciu_Resid	Ciudad de Residencia	Ciudad en la cual el paciente vive	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en la encuesta	NA
VSDN7_Ciu_Aten	Ciudad de atención	Ciudad en la cual el paciente recibe la atención médica	Cualitativa nominal categórica	1-Cartagena 2-Manizales	1-2
VSDN8_Reg_Afil	Régimen de afiliación	Tipo de afiliación al Sistema de Seguridad Social en Salud	Cualitativa nominal categórica	1-Contributivo 2-Subsidiado 3-Regimen especial 4-No afiliado	1-4
VSDN9_EPS	Empresa Prestadora de Salud	EPS a la cual el paciente está afiliado	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en la encuesta	NA
VSDN10_IPS	Institución Prestadora de Salud	IPS responsable de la atención médica del paciente	Cualitativa nominal categórica	1-Centro de referencia Cartagena 1 2-Centro de referencia Cartagena 2 3-Centro de referencia Manizales	1-3
VCN11_Fx	Fractura	Clasificación general del tipo de fractura	Cualitativa nominal categórica	1-Fractura vertebral 2-Fractura no vertebral	1-2
VCN12_Fx_tipo	Tipo de fractura	Diagnóstico del sitio anatómico de la fractura	Cualitativa nominal categórica	1-Fractura de cadera 2-Fractura de hombro 3-Fractura de muñeca 4-Fractura de tobillo 5-Fractura de fémur 6-Fractura de pelvis 7-Fractura de tibia	1-17

				8-Fractura de peroné 9-Fractura de humero 10-Fractura de radio 11-Fractura de cubito 12-Fractura de clavícula 13-Fractura vertebral cervical 14-Fractura vertebral torácica 15-Fractura vertebral lumbar 16-Fractura vertebral sacra	
VCN13_TipoTto	Tipo de tratamiento	Manejo quirúrgico o médico de la fractura	Cualitativa nominal categórica	1-Quirúrgico 2-No quirúrgico	1-2
VCN14_T_Qx	Tiempo entre el ingreso y la cirugía	Tiempo de espera para la realización del procedimiento quirúrgico.	Cuantitativa continua	No aplica	NA
VCN15_T_Hosp	Tiempo de hospitalización	Tiempo transcurrido entre el ingreso y el egreso de la institución de salud	Cuantitativa continua	No aplica	NA
VCN16_Comorb	Comorbilidades	Patologías concomitantes	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en la encuesta	NA
VCN17_Polifarm	Polifarmacia	Uso de 5 o más fármacos	Cualitativa ordinal	1- 0 a 4 fármacos 2- 5 a 9 fármacos 3-10 o más fármacos	1-3
VCN18_PPI	Prescripciones potencialmente inapropiadas	Fármacos inadecuadamente formulados según los criterios STOPP-START	Cuantitativa discreta	Depende de los hallazgos en la encuesta	NA
VCN19_CC_ADS	Carga anticolinérgica ADS	Medición de la carga anticolinérgica según la "escala de fármacos anticolinérgicos"	Cualitativa ordinal	0-Sin carga colinérgica 1-Leve 2-Moderado 3-Severo	0-3
VCN20_CC_ARS	Carga anticolinérgica ARS	Medición de la carga anticolinérgica según la "escala de riesgo anticolinérgico"	Cualitativa ordinal	0-Sin carga colinérgica 1-Leve 2-Moderado 3-Severo	0-3
VCN21_CC_ACB	Carga anticolinérgica ACB	Medición de la carga anticolinérgica según la "escala de carga anticolinérgica cognitiva"	Cualitativa ordinal	0-Sin carga colinérgica 1-Leve 2-Moderado 3-Severo	0-3
VCN22_Desen_Cli	Desenlace clínico	Condición clínica al egreso hospitalario	Cuantitativa nominal categórica	1-Vivo 2-Muerto	1-2

5.5. Obtención de la información

5.5.1. Fuentes

Los datos se obtuvieron de una fuente primaria (directamente de los sujetos de estudio), por medio de una encuesta (Ver Anexo 6) y por medio de una fuente secundaria a través de su historia clínica.

5.5.2. Fases

- Permisos: Aprobación del comité de ética (ver Anexo 7) y autorización de las instituciones responsables de la custodia de la información.
- Diseño del instrumento de recolección de información y consentimiento informado.

- c. Realización de prueba piloto y posterior afinamiento del instrumento.
- d. Capacitación en el diligenciamiento del cuestionario empleado para la recolección de la información.
- e. Notificación de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión por parte de los médicos y/o enfermeras jefes que laboren en las diferentes instituciones prestadoras de salud.
- f. Aplicación del consentimiento informado y cuestionario a los pacientes en los servicios de urgencias, hospitalización y/u ortopedia en cada una de las IPS involucradas.
- g. Acceso a la historia clínica para recolectar información del tratamiento intrahospitalario y del egreso.
- h. Tabulación de los datos recolectados en una base de datos en Microsoft Excel.

5.6. Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics versión 24.0 para Windows (IBM, EE.UU). Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias y proporciones para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Se compararon las variables categóricas mediante la prueba Chi cuadrado. Se realizaron modelos de regresión logística binaria usando como variable dependiente las PPI según la escala STOPP y el estar recibiendo medicamentos con carga anticolinérgica (≥ 1 puntos) empleando las escalas ADS, ACB y ARS, y como covariables las que se asociaron significativamente a éstas en los análisis bivariados. El análisis multivariado se ajustó por sexo y grupo etareo. Se determinó como nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

Utilizando el software Epidat versión 4.2 de 2016 se realizó el análisis de concordancia entre las escalas ADS, ARS y ACB, empleando el coeficiente *kappa* con ponderación cuadrática y con un intervalo de confianza del 95%. Para clasificar los resultados se utilizó la escala descrita por Landis y Koch, de la siguiente forma: débil 0-0,2; leve 0,2-0,4; moderada 0,4-0,6; sustancial o alta 0,6-0,8; casi perfecta 0,8-1. Los resultados se consideraron significativos cuando $p < 0,05$.

5.7. Aspectos éticos

La presente investigación se considera sin riesgo de acuerdo al Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, respetando los principios éticos de confidencialidad de la información de cada paciente, justicia, beneficencia y no maleficencia. Se obtuvo aval para este protocolo de investigación del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira - Audifarma (Código: CBE-SYR-162016), garantizando el respeto de los principios de confidencialidad establecidos por la Declaración de Helsinki. Además se obtuvo autorización de las instituciones responsables de la custodia de la información y se diligenció a cada uno de los pacientes seleccionados el consentimiento informado (ver Anexo 9).

6. RESULTADOS

6.1. Análisis univariado

Se incluyó un total de 220 pacientes ≥ 60 años con diagnóstico de fracturas vertebrales y no vertebrales en un periodo de 6 meses (1 de enero - 30 de junio de 2018) captadas en 3 centros de referencia en Colombia. La edad media fue de $75,3 \pm 10,3$ años (rango: 60-103 años) y el 68,2% (n=150) de pacientes correspondió a mujeres. La relación hombre: mujer fue de 1:2,4. La ocupación más comúnmente hallada fueron las actividades del hogar en un 44,5% de los casos. En cuanto a formación académica la primaria incompleta (34,5%) y completa (30%) fueron los niveles de escolaridad más frecuentemente encontrados y el 95,9% de los pacientes se encontraban afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de 220 pacientes con fracturas atendidas en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Frecuencia (n=220)	%
Edad, media en años \pm DE	75,33 \pm 10,34	
Género (Femenino/Masculino)	150/70	68,2/31,8
Estado civil		
Viudo	89	40,5
Casado	83	37,7
Soltero	21	9,5
Separado	14	6,4
Unión libre	13	5,9
Escolaridad		
Ninguna	44	20
Primaria (Completa/Incompleta)	66/76	30/34,5
Secundaria (Completa/Incompleta)	12/13	5,5/5,9
Técnico (Completa/Incompleta)	2/0	0,9/0
Universitario (Completa/Incompleta)	6/0	2,7/0
Postgrado	1	0,5
Ocupación		
Amante de casa	98	44,5
Cesante	43	19,5
Pensionado	38	17,3
Independiente	18	8,2
Otros	23	10,5
Régimen de afiliación en Salud		
Subsidiado	112	50,9
Contributivo	96	43,6
Especial	3	1,4
No afiliado	9	4,1
Institución prestadora de Salud		
Centro de referencia Cartagena 1	123	55,9
Centro de referencia Manizales	70	31,8
Centro de referencia Cartagena 2	27	12,3

DE: Desviación Estándar

El promedio de comorbilidades encontradas fue de 2,35 por paciente (mínimo de 0 y máximo 9). El 25% de los pacientes al ingreso hospitalario desconocían tener patologías concomitantes. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes fueron hipertensión arterial (56,4%), seguida de osteoartrosis (15,5%) y diabetes mellitus (14,1%). El diagnóstico de osteoporosis se presentó en 11,4% de los casos (tabla 2).

Tabla 2. Principales comorbilidades de los pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Frecuencia (n=220)	%
Hipertensión arterial	124	56,4
Osteoartrosis	34	15,5
Diabetes mellitus	31	14,1
Anemia	28	12,7
Hipotiroidismo	28	12,7
Demencia	26	11,8
Osteoporosis	25	11,4
Dislipidemia	24	10,9
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	24	10,9
Cardiopatía isquémica	15	6,8
Otros	157	72,3

El mecanismo de la fractura correspondió en todos los casos a trauma de baja energía (caídas desde su propia altura) y el 8,7% de los pacientes presentó más de una fractura. Las fracturas no vertebrales fueron las que más se presentaron (93,6%), siendo la fractura de cadera (37,7%) y muñeca (14,1%) las más frecuentes. Las fracturas de vertebrales lumbares se encontraron en el 5% de los casos. La mayoría de pacientes tuvo manejo quirúrgico (88,2%) y la mortalidad intrahospitalaria fue de 2,3% (n=5) representado en 4 fracturas de cadera y 1 fractura de fémur (tabla 3).

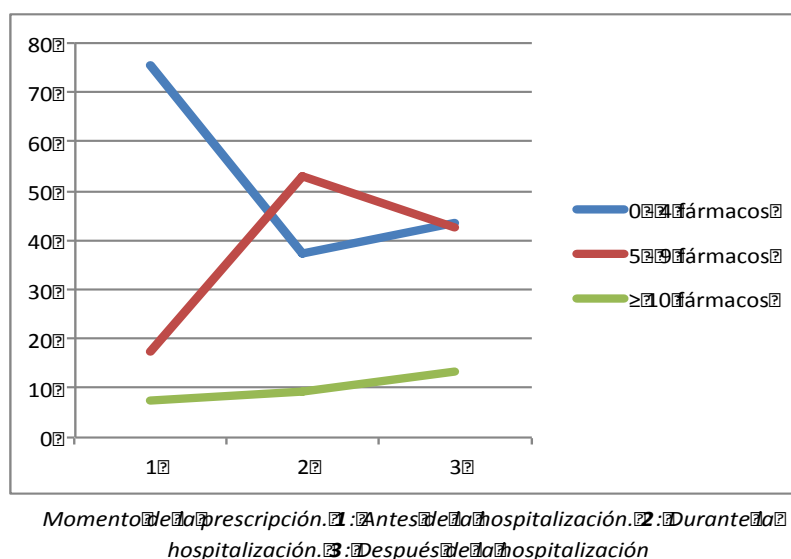
Tabla 3. Caracterización de las fracturas atendidas en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Frecuencia ^a (n=220)	%
Número de fracturas por paciente		
1 fractura	201	91,4
2 fracturas	18	8,2
3 fracturas	1	0,5
Tipo de fractura		
No vertebral	206	93,6
Cadera	83	37,7
Muñeca	31	14,1
Húmero*	24	10,9
Fémur*	19	8,6
Radio**	15	6,8
Tibia**	14	6,4
Hombro	10	4,5
Rotula	6	2,7
Tobillo	6	2,7
Cúbito**	5	2,3
Pelvis	4	1,8
Peroné**	4	1,8
Clavicula ^b	2	0,9
Vertebral	16	7,3
Lumbar	11	5
Dorsal	2	0,9
Cervical	2	0,9
Sacra	1	0,5
Manejo		
Quirúrgico	195	88,6
No quirúrgico	25	11,4
Estancia hospitalaria, mediana en días (RIC)	8 (4-14)	
Centro de referencia Cartagena ¹	12 (6-18)	
Centro de referencia Manizales	5 (4-8)	
Centro de referencia Cartagena ²	4 (1-9)	
Mortalidad intrahospitalaria	5	2,3

*Epifisis inferior de diáfisis. **Epifisis superior de diáfisis. RIC: Rango intercuantil

El 25% de los pacientes no tenía ninguna prescripción antes de la admisión hospitalaria. El promedio de fármacos por paciente pasó de 3,2 (rango de 0-16) antes de la hospitalización a 5,9 (rango 1-16) al egreso. La mayor proporción de pacientes con polifarmacia se identificó a nivel intrahospitalario (53,2%) mientras que la polifarmacia excesiva se encontró en el 13,5% de los pacientes a la salida. Se evidenció un aumento en la polifarmacia de 25,5% al momento del egreso hospitalario. En la figura 1 se visualiza el comportamiento del número de fármacos prescritos en la población estudiada.

Figura 1. Comportamiento del número de medicamentos prescritos en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.



Antes de presentarse la fractura, los grupos farmacológicos más frecuentemente utilizados fueron los antihipertensivos en el 51,4% de los pacientes, seguido de los analgésicos no opioides (25%) e hipolipemiantes (21,7%), mientras que durante y después de la hospitalización fueron los analgésicos no opioides (90,9% y 83,26% respectivamente), seguido de antiácidos (75%) durante la atención y de analgésicos opioides (63,2%) al egreso. La dipirona y el tramadol fueron utilizados en la mayoría de pacientes para el control del dolor pre y post quirúrgico (75% y 64,1%, respectivamente), mientras que el manejo analgésico ambulatorio fue a través de acetaminofén (79,53%) y tramadol (61,4%). El 12,1% de los pacientes recibió manejo con fármacos antiosteoporóticos (bifosfonatos: 6,5%, denosumab: 4,7% y teriparatida: 0,9%) y al 23,7% les fue prescrito calcio y/o suplementos de vitamina D. En la tabla 4 se describen los 10 grupos farmacológicos más utilizados por los pacientes con fracturas.

Tabla 4. Principales grupos farmacológicos prescritos antes, durante y después de la atención hospitalaria en pacientes con fractura en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Grupo farmacológico	Antes		Grupo farmacológico	Durante		Grupo farmacológico	Después	
	n(220)	%		n(220)	%		n(215)	%
1 Antihipertensivos	113	51,4	Analgésicos no opioides	200	90,9	Analgésicos no opioides	179	83,26
2 Analgésicos no opioides	55	25,0	Antiulcerosos	165	75,0	Analgésicos opioides	136	63,26
3 Hipolipemiantes	47	21,4	Analgésicos opioides	157	71,4	Antiulcerosos	124	57,67
4 Antiagregantes plaquetarios	36	16,4	Anticoagulantes	150	68,2	Antihipertensivos	110	51,16
5 Antiulcerosos	29	13,2	Antihipertensivos	99	45,0	Anticoagulantes	100	46,51
6 Calcio/Vitamina D	28	12,7	Antibióticos	45	20,5	Calcio/Vitamina D	51	23,72
7 Diuréticos	26	11,8	Hipolipemiantes	34	15,5	Antibióticos	47	21,86
8 Suplementos vitamínicos	26	11,8	Diuréticos	27	12,3	Hipolipemiantes	44	20,47
9 Levotiroxina	23	10,5	Laxantes	21	9,5	Eritropoyetina	31	14,42
10 Antidiabéticos orales	18	8,2	Levotiroxina	20	9,1	Diuréticos	27	12,56

Las PPI se observaron más frecuentemente en los pacientes hospitalizados (35,9%), predominando los criterios STOPP (88,1%) sobre los START (11,9%). Entre los pacientes que presentaron alguna prescripción potencialmente inapropiada, se encontró un promedio de criterios STOPP/START de 1,91 a 2,46. El rango encontrado de criterios STOPP fue de 0 a 6 y de criterios START de 0 a 1. El criterio STOPP más frecuentemente encontrado en los pacientes tanto antes, durante, como posterior a la hospitalización fue el uso concomitante de dos o más fármacos con propiedades anticolinérgicas (14,1%, 33,6% y 24,2% respectivamente), mientras que el criterio START más comúnmente hallado fue el no inicio de inhibidores de la acetilcolinesterasa para la enfermedad de Alzheimer (8,6%, 7,7% y 7,4% respectivamente). En la tabla 5 se describe la frecuencia de PPI en la población estudiada y en la tabla 6 la caracterización de los criterios STOPP/START.

Tabla 5. Frecuencia de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variable	Antes		Durante		Después	
	n(220)	%	n(220)	%	n(215)	%
Criterios STOPP						
0	180	81,8	141	64,1	161	74,9
1	12	5,5	50	22,7	29	13,5
2	11	5	12	5,5	8	3,7
3	13	5,9	11	5	11	5,1
4	1	0,5	4	1,8	4	1,9
5	2	0,9	2	0,9	2	0,9
6	1	0,5	0	0	0	0,0
Criterios START						
0	200	90,9	202	91,8	199	92,6
1	20	9,1	18	8,2	16	7,4

STOPP: Herramienta de detección de prescripciones potencialmente inapropiadas de personas mayores, START: Herramienta de detección para alertar a los médicos sobre el tratamiento correcto

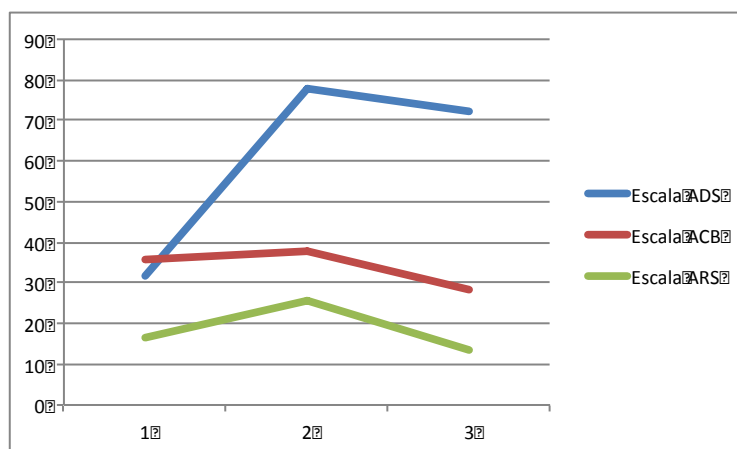
Tabla 6. Caracterización de las prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP/START en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Antes		Durante		Después	
	n=220	%	n=220	%	n=215	%
Pacientes con PPI	46	20,91	79	35,91	57	26,51
Criterios STOPP	20	9,09	61	27,73	42	19,53
Criterios START	6	2,73	5	2,27	3	1,40
Criterios STOPP y START	14	6,36	13	5,91	12	5,58
Criterios STOPP						
Uso concomitante de 2 o más fármacos con propiedades antimuscarínicas	31	14,09	74	33,64	52	24,19
Anticolinérgicos en pacientes con delirium o demencia	16	7,27	16	7,27	14	6,51
Neurolépticos	16	7,27	15	6,82	15	6,98
Benzodiazepinas durante >4 semanas	7	3,18	5	2,27	8	3,72
Uso de benzodiazepinas	7	3,18	8	3,64	8	3,72
Cualquier prescripción concomitante de los fármacos de la misma clase	6	2,73	8	3,64	4	1,86
Antihistamínicos de primera generación	4	1,82	3	1,36	1	0,47
ATC en presencia de demencia, glaucoma, prostatismo, trastorno de la conducción cardíaca	2	0,91	0	0,00	0	0,00
Vasodilatadores con hipotensión postural	2	0,91	1	0,45	0	0,00
Introducción de ATC como tratamiento antidepresivo de primera línea	1	0,45	1	0,45	1	0,47
Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o demencia por cuerpos de Lewy	1	0,45	2	0,91	1	0,47
Criterios START						
Inhibidores de la anticolinesterasa para la enfermedad de Alzheimer	19	8,64	17	7,73	16	7,44
Antidepresivos tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores	1	0,45	1	0,45	0	0,00

STOPP: Herramienta de detección de prescripciones potencialmente inapropiadas de personas mayores, START: Herramienta de detección para alertar a los médicos sobre el tratamiento correcto, ATC: Antidepresivos tricíclicos

La escala de carga anticolinérgica que identificó la mayor cantidad de prescripciones con propiedades antimuscarínicas en el paciente antes de ser hospitalizado fue la ACB (35,75%), siendo la quetiapina (9,1%) el fármaco más frecuente, mientras que a nivel intrahospitalario y post hospitalización fue la escala ADS (77,7% y 72,1%, respectivamente) con un importante predominio del tramadol (64,0% y 61,4%). La escala ARS fue la que presentó peor desempeño tanto antes, durante, como después de la atención (16,4%, 25,9% y 13,5%, respectivamente) identificando principalmente ranitidina (14,1%) y quetiapina (6,1-9,1%). Utilizando la escala ADS se evidenció un aumento de la carga anticolinérgica de 40,6% al egreso en comparación con la obtenida al ingreso, en cambio ocurrió una disminución con la escala ACB (7,4%) y ARS (2,9%). En la figura 2 se visualiza el comportamiento de la carga anticolinérgica en el paciente con fracturas y en la tabla 7 se describen los fármacos más frecuentes con carga anticolinérgica.

Figura 2. Comportamiento de la carga anticolinérgica según las escalas ADS, ACB y ARS en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.



ADS: Escala de fármacos anticolinérgicos, ACB: Escala de carga anticolinérgica cognitiva, ARS: Escala de riesgo anticolinérgico. 1: Antes de la hospitalización. 2: Durante la hospitalización. 3: Después de la hospitalización

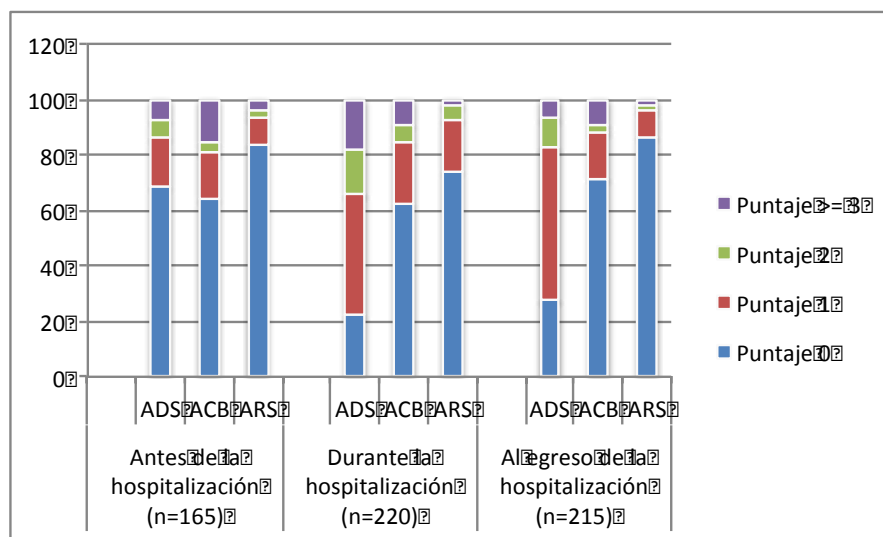
Tabla 7. Principales fármacos anticolinérgicos identificados con las escalas ADS, ACB y ARS en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Cantidad	ADS				ACB				ARS			
	Fármaco	n	%	Fármaco	n	%	Fármaco	n	%			
Antes de la hospitalización	Furosemida (B)	11	6,67	Quetiapina (A)	15	9,09	Quetiapina (B)	15	9,09			
	Sertralina (B)	9	5,45	Metoprolol (B)	14	8,48	Carbidopa/Levodopa (B)	6	3,64			
	Nifedipino (B)	6	3,64	Furosemida (B)	11	6,67	Trazodona (B)	5	3,03			
	Acido Valproico (B)	4	2,42	Nifedipino (B)	6	3,64	Amitriptilina (A)	3	1,82			
Durante la hospitalización	Tramadol (B)	141	64,09	Ranitidina (B)	31	14,09	Ranitidina (B)	31	14,09			
	Ranitidina (M)	31	14,09	Furosemida (B)	14	6,36	Quetiapina (B)	11	5,00			
	Furosemida (B)	14	6,36	Metoprolol (B)	13	5,91	Metoclopramida (B)	9	4,09			
	Sertralina (B)	9	4,09	Quetiapina (A)	11	5,00	Trazodona (B)	9	4,09			
Posterior a la hospitalización	Tramadol (B)	132	61,40	Metoprolol (B)	17	7,91	Quetiapina (B)	13	6,05			
	Furosemida (B)	13	6,05	Furosemida (B)	13	6,05	Carbidopa/Levodopa (B)	6	2,79			
	Sertralina (B)	12	5,58	Quetiapina (A)	13	6,05	Trazodona (B)	6	2,79			
	Carbamazepina (M)	5	2,33	Trazodona (B)	6	2,79	Amitriptilina (A)	3	1,40			

ADS: Escala de fármacos anticolinérgicos, ACB: Escala de carga anticolinérgica cognitiva, ARS: Escala de riesgo anticolinérgico, B: Baja potencia, M: Moderada potencia, A: Alta potencia anticolinérgica

La mayoría de los pacientes presentaron una carga anticolinérgica de 1 punto, utilizando cada una de las escalas y con cada una de las prescripciones al ingreso, durante y posterior a la hospitalización. Entre el 3,6 y 15,8% (según las escalas ADS, ARS y ACB) de los pacientes antes de ingresar a la institución prestadora de salud tuvieron una carga anticolinérgica ≥ 3 puntos, contrastando con el 1,9%-9,3% de los pacientes que la presentaron al momento del alta hospitalaria. En la figura 3 se discrimina la carga anticolinérgica de los pacientes con fracturas.

Figura 3. Carga anticolinérgica discriminada según las escalas ADS, ACB y ARS en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018



ADS: Escala de fármacos anticolinérgicos, ACB: Escala de carga anticolinérgica cognitiva, ARS: Escala de riesgo anticolinérgico

6.2. Análisis bivariado

Carga anticolinérgica antes de la hospitalización

El análisis bivariado mostró que tener una carga anticolinérgica ≥ 1 punto según las tres escalas y tener cinco o más comorbilidades se asociaron significativamente con un riesgo de tener prescripciones antimuscarínicas entre 8 a 15 veces, con diferencias entre las escalas: ADS (RR: 8,143; IC95%: 3,846-17,240; $p < 0,001$), ARS (RR: 15,545; IC95%: 6,226-38,816; $p < 0,001$) y ACB (RR: 11,215; IC95%: 5,146-24,444; $p < 0,001$), al igual que tener polifarmacia: ADS (RR: 4,515; IC95%: 2,156-9,457; $p < 0,001$), ARS (RR: 4,227; IC95%: 1,773-10,077; $p = 0,001$) y ACB (RR: 7,200; IC95%: 3,383-15,322; $p < 0,001$) y polifarmacia excesiva: ADS (RR: 18,333; IC95%: 4,982-67,471; $p = 0,001$), ARS (RR: 13,286; IC95%: 4,423-39,907; $p < 0,001$) y ACB (RR: 24,733; IC95%: 5,420-112,872; $p < 0,001$). La edad entre 75-89 años se comportó como factor de riesgo para tener carga anticolinérgica ≥ 1 punto sólo en las escalas ARS (RR: 3,656; IC: 1,524-8,771, $p = 0,002$) y ACB (RR: 2,455; IC95%: 1,334-4,517; $p = 0,003$).

La presencia de una o dos patologías fue factor protector para recibir prescripciones con carga anticolinérgica según las escalas ARS (RR: 0,121; IC95%: 0,028-0,524, $p = 0,001$) y ACB (RR: 0,358; IC95%: 0,177-0,727; $p = 0,004$) al igual que tener una edad entre 60 y 74 años con la escala ARS (RR: 0,260; IC95%: 0,101-0,673, $p = 0,003$) y ACB (RR: 0,532; IC95%: 0,288-0,980; $p = 0,041$) (tablas 8A, 8B, 8C).

Carga anticolinérgica después de la hospitalización

En el análisis bivariado de las prescripciones del egreso se encontró que en algunas variables no se identificaron significancias estadísticas a diferencia de lo encontrado en los fármacos antes de la hospitalización. Se encontró un riesgo de tener medicamentos con carga anticolinérgica cuando había polifarmacia excesiva en la escala ADS (RR: 4,165; IC95%: 1,214-14,292; p=0,015), ARS (RR: 8,887; IC95%: 3,638-21,708; p<0,001) y ACB (RR: 9,909; IC95%: 4,087-24,029; p<0,001), mientras que la polifarmacia solo se asoció de manera estadísticamente significativa con tener el riesgo anticolinérgico en la escala ACB (RR: 2,409; IC95%: 1,319-4,399; p=0,004). La presencia de cinco o más comorbilidades fueron factor de riesgo para recibir carga anticolinérgica utilizando las escalas ARS (RR: 12,570; IC95%: 5,257-30,057; p<0,001) y ACB (RR: 8,919; IC95%: 4,172-19,064; p<0,001); igual que con la edad entre 75-89 años en escala ARS (RR: 3,437; IC95%: 1,486-7,950; p=0,003) y ACB (RR: 2,221; IC95%: 1,219-4,048; p=0,008).

Las variables que se comportaron como factores protectores de recibir prescripciones con carga anticolinérgica fueron la presencia de 1-2 patologías en las escalas ARS (RR: 0,247; IC95%: 0,083-0,739; p=0,008) y ACB (RR: 0,484; IC95%: 0,249-0,940; p=0,030) y tener edades entre 60-74 años con la escala ARS (RR: 0,354; IC95%: 0,149-0,839; p=0,015) (tablas 8A, 8B, 8C).

Tabla 8A. Análisis bivariado entre carga anticolinérgica ≥ 1 según la escala ADS y variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Antes					Después					
	ADS ≥ 1	RR	IC95%		p	ADS ≥ 1	RR	IC95%		p	
			Inferior	Superior				Inferior	Superior		
Sexo	Femenino	65%	0,847	0,438	1,636	0,620	70%	1,387	0,753	2,554	0,292
	60-74 años	44%	0,793	0,424	1,482	0,467	50%	1,258	0,703	2,250	0,440
Grupos etarios	75-89 años	48%	1,296	0,694	2,421	0,415	39%	0,592	0,330	1,061	0,077
	≥ 90 años	8%	0,917	0,288	2,917	0,883	10%	3,626	0,809	16,247	0,074
IPS de atención	Centro de referencia Cartagena	31%	0,253	0,130	0,494	<0,001	63%	2,509	1,386	4,541	0,002
	Centro de referencia Cartagena	15%	1,426	0,584	3,479	0,434	11%	0,678	0,292	1,571	0,362
	Centro de referencia Manizales	54%	3,500	1,832	6,687	<0,001	26%	0,446	0,244	0,818	0,008
Número de comorbilidades	1-2 patologías	25%	0,515	0,256	1,037	0,061	34%	0,779	0,429	1,416	0,413
	3-4 patologías	29%	1,598	0,787	3,244	0,192	21%	0,735	0,374	1,444	0,370
	≥ 5 patologías	46%	8,143	3,846	17,240	<0,001	20%	1,556	0,694	3,484	0,280
Cantidad de medicamentos	Polifarmacia	37%	4,515	2,156	9,457	<0,001	41%	0,850	0,474	1,525	0,586
	Polifarmacia excesiva	15%	18,333	4,982	67,471	<0,001	17%	4,165	1,214	14,292	0,015

ADS: Escala de fármacos anticolinérgicos, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, p: Nivel de significancia, IPS: Institución prestadora de salud

Tabla 8B. Análisis bivariado entre carga anticolinérgica ≥ 1 según la escala ARS y variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Antes				Después						
	ARS ≥ 1	RR	IC95%		p	ARS ≥ 1	RR	IC95%			
			Inferior	Superior				Inferior	Superior		
Sexo	Femenino	67%	0,924	0,393	2,175	0,857	62%	0,731	0,325	1,645	0,448
Grupos etarios	60-74 años	60%	0,260	0,101	0,673	0,003	28%	0,354	0,149	0,839	0,015
	75-89 años	70%	3,656	1,524	8,771	0,002	69%	3,437	1,486	7,950	0,003
	≥ 90 años	7%	0,885	0,192	4,081	0,875	3%	0,366	0,047	2,856	0,318
IPS de atención	Centro de referencia Cartagena	15%	0,108	0,036	0,325	<0,001	17%	0,129	0,047	0,353	<0,001
	Centro de referencia Manizales	7%	0,538	0,120	2,410	0,411	7%	0,492	0,110	2,197	0,344
	Centro de referencia Manizales	78%	10,286	3,925	26,956	<0,001	76%	9,363	3,764	23,289	<0,001
Número de comorbilidades	1-2 patologías	7%	0,121	0,028	0,524	0,001	14%	0,247	0,083	0,739	0,008
	3-4 patologías	26%	1,258	0,498	3,177	0,626	24%	1,129	0,451	2,824	0,796
	≥ 5 patologías	67%	15,545	6,226	38,816	<0,001	62%	12,570	5,257	30,057	<0,001
Cantidad de medicamentos	Polifarmacia	41%	4,227	1,773	10,077	0,001	45%	1,152	0,525	2,529	0,724
	Polifarmacia excesiva	33%	13,286	4,423	39,907	<0,001	45%	8,887	3,638	21,708	<0,001

ARS: Escala de riesgo anticolinérgico, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, p: Nivel de significancia, IPS: Institución prestadora de salud

Tabla 8C. Análisis bivariado entre carga anticolinérgica ≥ 1 según la escala ACB y variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Antes				Después						
	ACB ≥ 1	RR	IC95%		p	ACB ≥ 1	RR	IC95%			
			Inferior	Superior				Inferior	Superior		
Sexo	Femenino	68%	0,976	0,515	1,849	0,941	67%	0,940	0,500	1,767	0,848
Grupos etarios	60-74 años	37%	0,532	0,288	0,980	0,041	39%	0,594	0,326	1,083	0,088
	75-89 años	59%	2,455	1,334	4,517	0,003	57%	2,221	1,219	4,048	0,008
	≥ 90 años	3%	0,318	0,071	1,427	0,116	3%	0,303	0,068	1,359	0,100
IPS de atención	Centro de referencia Cartagena	29%	0,210	0,110	0,403	<0,001	31%	0,239	0,127	0,450	<0,001
	Centro de referencia Manizales	14%	1,172	0,483	2,843	0,725	13%	1,112	0,459	2,693	0,814
	Centro de referencia Manizales	58%	4,722	2,501	8,917	<0,001	56%	4,302	2,298	8,055	<0,001
Número de comorbilidades	1-2 patologías	20%	0,358	0,177	0,727	0,004	25%	0,484	0,249	0,940	0,030
	3-4 patologías	31%	1,841	0,934	3,629	0,076	28%	1,533	0,776	3,029	0,217
	≥ 5 patologías	47%	11,215	5,146	24,444	<0,001	44%	8,919	4,172	19,064	<0,001
Cantidad de medicamentos	Polifarmacia	41%	7,200	3,383	15,322	<0,001	57%	2,409	1,319	4,399	0,004
	Polifarmacia excesiva	24%	24,733	5,420	112,872	<0,001	34%	9,909	4,087	24,029	<0,001

ACB: Escala de carga anticolinérgica cognitiva, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, p: Nivel de significancia, IPS: Institución prestadora de salud

Prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP

El análisis bivariado de las PPI según los criterios STOPP mostró como factores de riesgo antes de la hospitalización la presencia de cinco o más comorbilidades (RR: 9,366; IC95%: 4,286-20,467, $p < 0,001$), polifarmacia (RR: 3,500; IC95%: 1,606-7,627; $p = 0,001$) y polifarmacia excesiva (RR: 28,407, IC95%: 7,596-106,243, $p < 0,001$). Igualmente, al egreso tener cinco o más patologías (RR: 5,653, IC95%: 2,722-11,739; $p < 0,001$) y polifarmacia excesiva (RR: 7,045, IC95%: 3,063-16,208; $p < 0,001$) tuvieron asociación estadísticamente significativa con tener PPI. Se comportó como factor protector de no tener PPI la presencia de una a dos patologías tanto antes como

después de la hospitalización (RR: 0,318, IC95%: 0,134-0,758, p=0,007 y RR: 0,422, IC95%: 0,207-0,861, p=0,016, respectivamente) (tabla 9).

Tabla 9. Análisis bivariado entre prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP y variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas, en pacientes con fracturas atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Antes					Después					
	PPI (STOPP)	RR	IC95%		p	PPI (STOPP)	RR	IC95%		p	
			Inferior	superior				Inferior	Superior		
Sexo	Femenino	68%	0,962	0,463	2,002	0,918	65%	0,817	0,427	1,563	0,541
	60-74 años	38%	0,574	0,284	1,160	0,119	41%	0,655	0,352	1,221	0,181
Grupos etarios	75-89 años	53%	1,583	0,796	3,150	0,188	50%	1,441	0,778	2,670	0,244
	≥90 años	10%	1,317	0,410	4,237	0,643	9%	1,201	0,408	3,538	0,739
	Centro de referencia Cartagena	25%	0,198	0,091	0,430	<0,001	43%	0,490	0,263	0,913	0,023
IPS de atención	Centro de referencia Cartagena	10%	0,758	0,247	2,329	0,628	9%	0,668	0,240	1,859	0,437
	Centro de referencia Manizales	65%	5,740	2,757	11,951	<0,001	48%	2,575	1,364	4,860	0,003
	1-2 patologías	18%	0,318	0,134	0,758	0,007	22%	0,422	0,207	0,861	0,016
Número de comorbilidades	3-4 patologías	30%	1,656	0,769	3,566	0,194	28%	1,493	0,738	3,021	0,263
	≥5 patologías	53%	9,366	4,286	20,467	<0,001	41%	5,653	2,722	11,739	<0,001
	Polifarmacia	35%	3,500	1,606	7,627	0,001	52%	1,716	0,925	3,186	0,085
Cantidad de medicamentos	Polifarmacia excesiva	33%	28,407	7,596	106,243	<0,001	33%	7,045	3,063	16,208	<0,001

PPI: Prescripciones potencialmente inapropiadas, STOPP: Herramienta de detección de prescripciones potencialmente inapropiadas de personas mayores, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, p: nivel de significancia, IPS: Institución prestadora de salud

6.3. Análisis multivariado

Carga anticolinérgica

La regresión logística para identificar las variables que se asociaran con que los pacientes con fracturas estuvieran recibiendo medicamentos con carga anticolinérgica, mostró antes del ingreso según las escalas ADS, ARS y ACB que tener 10 o más prescripciones eleva dicha probabilidad, al igual que la polifarmacia (escala ADS y ACB) y cinco o más comorbilidades (escala ADS y ACB). Sólo en la escala ARS la polifarmacia excesiva no se asoció con tener concomitante múltiples comorbilidades, lo que indica que los pacientes ingresan con alto número de prescripciones para tratar pocas patologías asociadas (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis multivariado de las variables asociadas a la carga anticolinérgica en pacientes con fracturas antes de la hospitalización, atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Sig.	OR*	IC95%	
			Inferior	Superior
ADS				
Centro de referencia Cartagena	0,434	0,629	0,196	2,012
Centro de referencia Manizales	0,241	0,449	0,118	1,714
≥5 Comorbilidades	0,017	4,000	1,281	12,496
Polifarmacia	<0,001	5,841	2,183	15,627
Polifarmacia excesiva	<0,001	21,967	4,799	100,546
ARS				
60-74 años	0,125	0,213	0,030	1,537
75-89 años	0,540	0,558	0,086	3,603
Centro de referencia Cartagena	0,984	1,021	0,134	7,795
Centro de referencia Manizales	0,344	2,551	0,367	17,725
1-2 Comorbilidades	0,671	0,681	0,116	4,002
≥5 Comorbilidades	0,099	2,955	0,815	10,719
Polifarmacia	0,071	3,310	0,902	12,143
Polifarmacia excesiva	0,004	9,685	2,104	44,584
ACB				
60-74 años	0,390	2,226	0,360	13,783
75-89 años	0,198	3,351	0,532	21,090
Centro de referencia Cartagena	0,490	0,666	0,210	2,110
Centro de referencia Manizales	0,338	0,523	0,139	1,970
1-2 Comorbilidades	0,289	1,687	0,642	4,437
≥5 Comorbilidades	0,010	4,759	1,456	15,553
Polifarmacia	<0,001	9,511	3,410	26,526
Polifarmacia excesiva	<0,001	38,931	6,548	231,469

*Análisis multivariado ajustado por sexo y grupos de edad. ADS: Escala de fármacos anticolinérgicos, ARS: Escala de riesgo anticolinérgico, ACB: Escala de carga anticolinérgica cognitiva, Sig: Significancia estadística, OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza

Con relación a los medicamentos dados al egreso, la regresión logística identificó en las escalas ADS y ACB que tener polifarmacia excesiva era factor de riesgo en los pacientes con fracturas de tener prescripciones con carga anticolinérgica. Así mismo, según la escala ACB, tener polifarmacia y cinco o más comorbilidades incrementaron la probabilidad de tener éstos fármacos. La escala ARS en el análisis multivariado no mostró ningún hallazgo estadísticamente significativo (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis multivariado de las variables asociadas a la carga anticolinérgica en pacientes con fracturas después de la hospitalización, atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Sig.	OR*	IC95%	
			Inferior	Superior
ADS				
Centro de Referencia Cartagena	0,021	3,068	1,182	7,962
Centro de Referencia Manizales	0,304	0,581	0,207	1,634
Polifarmacia Excesiva	<0,001	11,459	2,984	44,005
ARS				
60-74 años	0,785	0,728	0,075	7,088
75-89 años	0,722	1,499	0,161	14,004
Hospital Universitario del Caribe	0,690	0,698	0,119	4,084
Hospital de Caldas	0,320	2,364	0,434	12,880
1-2 Comorbilidades	0,860	0,885	0,229	3,423
≥5 Comorbilidades	0,078	3,165	0,880	11,382
Polifarmacia Excesiva	0,199	2,142	0,670	6,850
ACB				
60-74 años	0,236	2,793	0,510	15,290
75-89 años	0,175	3,245	0,593	17,746
Centro de Referencia Cartagena	0,884	1,089	0,347	3,412
Centro de Referencia Manizales	0,402	0,591	0,173	2,022
1-2 Comorbilidades	0,606	0,787	0,316	1,957
≥5 Comorbilidades	0,040	3,171	1,052	9,559
Polifarmacia	<0,001	13,503	4,306	42,336
Polifarmacia Excesiva	<0,001	36,253	7,777	169,000

*Análisis multivariado ajustado por sexo y grupos de edad. ADS: Escala de fármacos anticolinérgicos, ARS: Escala de riesgo anticolinérgico, ACB: Escala de carga anticolinérgica cognitiva, Sig: Significancia Estadística, OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza

Prescripciones potencialmente inapropiadas según criterios STOPP

La regresión logística identificó que la polifarmacia y polifarmacia excesiva en las prescripciones previas a la hospitalización se asociaron con mayor probabilidad de tener PPI según los criterios STOPP, mientras que en las medicaciones dadas al egreso se encontró asociación de riesgo con polifarmacia excesiva y cinco o más comorbilidades (tabla 12).

Tabla 12. Análisis multivariado de las variables asociadas a las prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP en pacientes con fracturas antes y después de la hospitalización, atendidos en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Variables	Sig.	OR*	IC95%	
			Inferior	Superior
PPI Criterios STOPP (ingreso)				
Centro de referencia Cartagena	0,673	1,374	0,314	6,012
Centro de referencia Manizales	0,612	1,460	0,339	6,291
1-2 Comorbilidades	0,787	0,857	0,278	2,638
≥5 Comorbilidades	0,121	2,551	0,781	8,330
Polifarmacia	0,016	4,888	1,340	17,831
Polifarmacia excesiva	<0,001	24,161	4,795	121,758
PPI Criterios STOPP (egreso)				
Centro de referencia Cartagena	0,495	1,502	0,467	4,831
Centro de referencia Manizales	1,000	1,000	0,268	3,736
1-2 Comorbilidades	0,434	0,720	0,317	1,639
≥5 Comorbilidades	0,030	3,550	1,129	11,161
Polifarmacia excesiva	0,018	3,628	1,249	10,536

*Análisis multivariado ajustado por sexo y grupos de edad. STOPP: Herramienta de detección de prescripciones potencialmente inapropiadas de personas mayores, Sig: Significancia estadística, OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza

6.4. Análisis de consistencia (coeficiente kappa ponderado)

El grado de acuerdo entre las escalas evaluadas varió con las prescripciones antes, durante y después de la atención del paciente. En las medicaciones previas al ingreso hospitalario, el menor coeficiente kappa ponderado se encontró entre las escalas ADS y ARS (0,4879, IC: 0,3036-0,6722) y la mejor consistencia ocurrió entre las escalas ADS y ACB (0,7171, IC: 0,6245-0,8097), en cambio con los fármacos administrados durante la hospitalización, el menor coeficiente kappa ponderado se halló entre las escalas ARS y ADS (0,2584, IC: 0,1781-0,3387) y la mayor consistencia ocurrió entre las escalas ARS y ACB (0,6113, IC: 0,5061-0,7165). La consistencia encontrada con los medicamentos dados al egreso se comportó de forma similar con las prescripciones intrahospitalarias pero con una proporción inferior en los resultados del coeficiente kappa. Finalmente, comparando las medicaciones ambulatorias, la variación de la consistencia fue mínima entre las escalas ARS y ACB (1%), mientras que entre las otras herramientas fue entre 36-44% (tabla 13).

Tabla 13. Comparación del coeficiente *Kappa* ponderado entre 3 escalas de carga anticolinérgica en pacientes con fracturas en 3 centros de referencia, Colombia, 2018.

Comparación entre escalas	Antes de la hospitalización			Durante la hospitalización			Después de la hospitalización		
	Coeficiente kappa	IC 95%		Coeficiente kappa	IC 95%		Coeficiente kappa	IC 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
ACB-ADS	0,7171	0,6245	0,8097	0,3317	0,2471	0,4163	0,2766	0,1575	0,3956
ACB-ARS	0,5811	0,4671	0,6951	0,6113	0,5061	0,7165	0,5685	0,4447	0,6924
ADS-ARS	0,4879	0,3036	0,6722	0,2584	0,1781	0,3387	0,1274	0,021	0,2337

ADS: Escala de fármacos anticolinérgicos, ACB: Escala de carga anticolinérgica cognitiva, ARS: Escala de riesgo anticolinérgico, IC: Intervalo de confianza

7. DISCUSIÓN

7.1. Características sociodemográficas y clínicas

El envejecimiento de la población es un fenómeno global que plantea diversos desafíos en la atención médica. Con el aumento esperado del número de patologías y el alto uso de fármacos en la población geriátrica, es esencial tener una adecuada comprensión en la calidad de las prescripciones en este grupo etario (139). Nuestro país no es ajeno a los cambios demográficos y en un futuro próximo, el aumento progresivo de la población geriátrica será una condición importante, que requerirá una planificación económica, social y de salud pública (140). Las caídas y fracturas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el adulto mayor. Uno de cada 3 adultos mayores presentará al menos una caída cada año y se estima que el 7% de ellas llevan a fractura, pero el 87-90.8% de éstas son debidas a caídas (141-143). El riesgo de fracturas a partir de los 60 años es de 44% en las mujeres y de 25% para los hombres (144), con un pico de ocurrencia entre los 70-79 años (145).

Las características sociodemográficas y la distribución del tipo de fractura varía de acuerdo a la región en donde se realice el estudio y a sus criterios de inclusión/exclusión. La edad media de 75,3 años, fue similar a lo descrito en países de Europa, Asia y Latinoamérica (146-149) y superior a lo reportado en un estudio realizado en EE.UU (67 años) (150). Las fracturas ocurrieron predominantemente en mujeres (68,2%), lo que es acorde a lo hallado en la literatura, pero con una proporción inferior (71%-87%) (33, 150-152). La mayoría de los pacientes eran viudos (40,5%), lo cuál fue menor a lo observado en España (63,5%) (153). Mientras que la escolaridad formal por mas de 5 años se encontró sólo en el 15,5% de los pacientes, a diferencia del 29,8% descrito en Brasil (149) y a lo reportado en países europeos (154). Según el Ministerio de Salud y Protección Social, en Colombia, para el primer semestre del año 2018 se estimó una cobertura en salud en el país de 94,43% (155), muy similar a lo encontrado en la muestra estudiada (95,9%). La población no afiliada pueden tener más dificultades para acceder al tratamiento farmacológico, al seguimiento clínico y a los programas de rehabilitación.

Las fracturas no vertebrales fueron las que más se encontraron (93,6%), lo cuál es muy superior a lo reportado en EEUU (73%) (125). De éstas, la fractura de cadera fue la más frecuente (37,7%), datos similares a lo descrito en Suecia (36%) (156), inferiores a lo encontrado en España (77,5%) (148), pero superiores a lo hallado en Norteamérica (12,7%-16,3%) (144, 150). En otros estudios predominó la fractura de tercio distal de antebrazo (37,9%-42,9%) (150, 152), contrastando con el 14,1% hallado en la presente investigación. La fractura de muñeca es de gran importancia epidemiológica, puesto que en un meta análisis se encontró que los pacientes con antecedente de fractura de antebrazo distal o fractura vertebral tienen un riesgo mayor de presentar una fractura de cadera que el resto de la población (157).

La incidencia de fracturas de cadera se está incrementando en muchos países alrededor del mundo, incluyendo Asia, Norteamérica y Europa. Las consecuencias de

esto son el incremento de la mortalidad, reducción de la movilidad, incremento en la necesidad de servicios de cuidados de salud, depresión, deterioro cognitivo, incremento en el riesgo de otra fractura e incrementos en los costos de atención (158, 159). A nivel local son escasos los estudios publicados sobre la epidemiología y caracterización de las fracturas en el adulto mayor. Sin embargo, en pacientes con fracturas de cadera se documentó una edad media entre 75-81,3 años, con predominio femenino (60%-78,3%) (140, 160, 161) y una mortalidad a los 6-12 meses del 19-28% (140, 160), asociadas a comorbilidades como hipertensión arterial en el 73% de los pacientes, demencia en el 14% de los casos y la osteoporosis en el 2%, lo cual claramente muestra un sub registro de esta condición dada la edad promedio de los pacientes (160).

Las fracturas vertebrales clínicamente diagnosticadas en el estudio correspondieron a 6,4%, inferior a lo identificado en América Latina (11,2%) (162), pero similar a lo reportado en Inglaterra (7,3%) (151) y Suecia (5%) (156). Las fracturas vertebrales ocurren con mayor frecuencia en la unión toracolumbar y son responsables de causar dolor crónico, pérdida de la funcionalidad, limitación al movimiento, institucionalización, muerte (145) y constituyen un factor de riesgo para presentar una fractura de cadera (157). Éstas fracturas se encuentran infra diagnosticadas a pesar de su alta prevalencia, debido a que una gran proporción de ellas son asintomáticas o son erróneamente tratadas como lumbalgias, descubriéndose en la clínica sólo el 30-40% de las fracturas vertebrales (123).

El mecanismo de la fractura correspondió en todos los casos a trauma de baja energía (caídas desde la propia altura). En un estudio realizado en Colombia, se identificó como el principal mecanismo responsable de las fracturas en el paciente geriátrico, la presencia de caídas (72%), de las cuales el 72% correspondió a caídas del mismo nivel y el 28% restante a una altura superior a la propia, mientras que los accidentes de tránsito ocuparon la segunda posición (14%) (163). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera las caídas como un importante problema de salud pública, responsables de 646.000 muertes al año en todo el mundo, con una representación del 80% en los países con bajos ingresos (164).

Las caídas son de etiología multicausal, comprendiendo factores externos como iluminación, pisos resbaladizos, escalones altos, objetos en el suelo, mascotas, etc., así como a factores propios del paciente como fragilidad, disminución de las destrezas motoras, polifarmacia, PPI, fármacos sedativos y anticolinérgicos y una gran variedad de condiciones médicas (trastornos de la marcha, de la agudeza visual, equilibrio, confusión, osteoporosis, amputaciones, condiciones asociadas a síncope, entre otras) (142, 165, 166). Muchos de los cuales probablemente se puedan modificar o eliminar mediante intervenciones enfocadas en la prevención de caídas (166, 167) siendo la reducción de la prescripción de medicamentos uno de los factores de riesgo más susceptibles a ser modificados para disminuir las lesiones relacionadas con caídas (159).

La evidencia sugiere que la estrategia más efectiva para reducir la frecuencia de caídas en los adultos mayores en la comunidad es interviniendo múltiples factores de riesgo.

Entre las estrategias se incluyen el ejercicio, terapia física, instrucciones de comportamiento, cirugía de cataratas, evaluación y modificación ambiental, reducción y/o ajustes de fármacos y calidad de prescripciones (165, 167, 168). En un estudio realizado en Nueva Zelanda, se encontró que al suspender progresivamente los fármacos psicotrópicos (benzodiazepinas, hipnóticos, antipsicóticos y antidepresivos) se redujo la tasa de caídas en un 40%, en comparación con los pacientes que continuaron tomando las prescripciones (169). Es evidente que suspender estas prescripciones reduce el riesgo de caídas, pero asegurar que los pacientes permanezcan sin estos medicamentos es un verdadero desafío en la práctica médica diaria.

La mayoría de pacientes fracturados requirió manejo quirúrgico. La duración promedio de la hospitalización fue de 10,3 días, inferior a lo encontrado en otros estudios (17,5 días en pacientes con fractura de cadera) (161). La mortalidad intrahospitalaria fue de 2,3% (n=5), menor a lo reportado por Komagamine *et al* en Japón (3.8%) (170). En un estudio realizado a nivel local, en pacientes con fractura de cadera se encontró una mortalidad intrahospitalaria del 11% (161). El aumento de la mortalidad en los pacientes que sufren una fractura especialmente de cadera o de columna vertebral, es debida a la confluencia de múltiples factores como edad, sexo, etnia, comorbilidades y estado funcional. Entre las patologías que más contribuyen a la mortalidad están la presencia de demencia o deterioro cognitivo, diabetes mellitus, falla cardiaca, enfermedad renal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (171). La mortalidad durante el primer año se encuentra entre 8,4%-36% (172, 173).

La comorbilidad más frecuentemente identificada fue hipertensión arterial en el 56,4% de los casos, siendo acorde con otros trabajos publicados en Europa, Asia y EE.UU (146, 174, 175). La demencia se encontró en el 11,8% de los casos, muy lejos del 42,1% reportado en Japón (170) y del 47,8% en EE.UU (177). Es de resaltar que el compromiso cognitivo se constituye en un factor de riesgo para caídas recurrentes, deterioro funcional, comorbilidad y mayor polifarmacia (153, 176). El diagnóstico de osteoporosis sólo se identificó en el 11,4% de los pacientes, hallazgo similar a lo encontrado en otros estudios (5,6%-11,3%) (146, 148, 174).

Desafortunadamente, la osteoporosis es poco diagnosticada y por ende no tratada y sólo es superada por las enfermedades cardiovasculares como un problema de salud pública (178). A pesar del aumento de las opciones terapéuticas para la osteoporosis, menos del 20% de los pacientes con una fractura por traumatismo mínimo son tratados o estudiados para esta condición, por lo que el tratamiento insuficiente es extremadamente común (179). En un estudio local se determinó que el costo de diagnosticar y seguir adecuadamente a un paciente con osteoporosis por un año es 14 a 18 veces menor que el costo de la atención de una fractura de cadera o de columna vertebral (180). Es clara la necesidad de realizar un diagnóstico oportuno, intervenir y gestionar adecuadamente los factores de riesgo y darle un eficaz manejo a una patología de alto impacto en salud pública.

El 75% de los pacientes antes de la admisión hospitalaria tenía prescrito por lo menos un fármaco, hallazgo similar a lo publicado por Ziere *et al* (181) y la totalidad de ellos egresó con al menos una prescripción, con un incremento promedio de 2,71 fármacos por paciente. El grupo farmacológico predominante antes de la fractura fue el de antihipertensivos, en el 51,4% de los pacientes, guardando correlación con otros estudios (153, 175). Durante la hospitalización los antihipertensivos fueron desplazados por otros grupos farmacológicos como los analgésicos. La prescripción de analgésicos no opioides y opioides durante la hospitalización fue del 90,9% y 71,4%, respectivamente, contrastando con un estudio en Suiza en donde se administraron fármacos no opioides en el 55,8% de los pacientes y opioides sólo en el 14,7% de los casos (182).

Después del manejo ortopédico (quirúrgico o conservador), el tratamiento analgésico al egreso hospitalario fue principalmente por medio de acetaminofén (79,5%) y tramadol (61,4%) siendo más alto a lo reportado en otro estudio (182). Analizando los analgésicos opioides, éstos pasaron de 3,6% a 63,2% (incremento de 59,6%), comportamiento similar a lo descrito por Kragh *et al* en Suecia (21.1% a 73.6%: incremento 52,5%) (183). Es evidente el mayor uso de analgésicos en nuestra población de estudio, sin embargo se debe tener en cuenta que el manejo analgésico del paciente geriátrico es un verdadero reto clínico, debido entre otras cosas, a la dificultad que tiene el adulto mayor en expresar la intensidad del dolor por sus problemas cognitivos y físicos propios del envejecimiento y de sus comorbilidades (161).

La OMS defiende un enfoque gradual sobre la terapia analgésica. Así, fármacos como acetaminofén o los AINEs se utilizan para el dolor leve a moderado. Si el control del dolor no es suficiente, se puede agregar un opioide agonista parcial, mientras que el uso de opioides agonistas totales se usan para el tratamiento inicial del dolor moderado a intenso o si el control del dolor es inadecuado con un opioide agonista parcial. Los analgésicos adyuvantes se pueden usar en cualquier paso para mejorar el efecto de otros agentes analgésicos (182, 184). Gonzáles *et al* en un estudio realizado en pacientes con fracturas de cadera, evaluaron la severidad del dolor y encontraron que el 60,3% de los casos presentaron dolor severo, 18,0% dolor moderado y 14,6% dolor leve (140).

De acuerdo a lo anterior, es de esperar que el manejo analgésico de la mayoría de pacientes con dolor de intensidad moderado/severo incluya un opioide asociado o no a un AINEs/acetaminofén como lo recomienda la escala analgésica de la OMS (nivel 2 a 3) (185). La principal asociación encontrada fue acetaminofén y tramadol, la cuál ha demostrado ser efectiva y bien tolerada en la practica médica, sin embargo están asociadas a algunas reacciones adversas principalmente del tracto gastrointestinal y del SNC. El tramadol y los otros opioides presentan RAM importantes a nivel del SNC caracterizados por mareo, somnolencia, inestabilidad postural y cefalea, presentes en el 2.5% al 20% de los pacientes, sin embargo su asociación con acetaminofén es considerado por algunos autores como la primera línea de manejo en el dolor moderado-severo en pacientes jóvenes como en el adulto mayor (186, 187).

Es claro, que garantizar una analgesia eficaz reduce el riesgo de complicaciones como isquemia miocárdica, hipertensión arterial e hipoxemia, condiciones clínicas desencadenadas por la liberación de catecolaminas inducidas por dolor (161). Sus beneficios deben sopesarse con precauciones de seguridad, por el aumento de riesgo de caídas, fracturas y hospitalizaciones asociado al uso de opioides (159, 166, 185). Harstedt *et al* en Suecia, identificaron que el uso de tramadol al egreso de una fractura de cadera predijo readmisiones debido a una nueva caída o trauma (OR: 2.84; IC: 95%: 1.17-6.90; p=0.021) (131). Por lo cual su uso requiere un enfoque individualizado, considerando sus propiedades farmacológicas, las comorbilidades del paciente y la intensidad del dolor para garantizar una prescripción segura con mínimos riesgos.

De otro lado, entre las estrategias farmacológicas utilizadas para el manejo del paciente con osteoporosis se encuentran el calcio y los suplementos de vitamina D, y los agentes antiosteoporóticos como bifosfonatos, teriparatida, ranelato de estroncio y denosumab (188, 189). El tratamiento antiosteoporótico ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales entre el 30-70%, de 30-50% para fracturas de cadera y de 25% en fracturas no vertebrales (179, 190). Algunos meta análisis han demostrado que el uso de calcio con o sin suplementos de vitamina D fueron asociados con una reducción del 12% del riesgo de fracturas de todo tipo (191). Otro meta análisis demostró que la terapia combinada de calcio y vitamina D reduce la incidencia de fractura de cadera en un 25% (192).

Por lo tanto, las estrategias farmacológicas reducen la incidencia de fracturas y a su vez los costos que se generarían por su atención. Así, en la Unión Europea se estimaron costos por 37 billones de euros, en donde la prevención farmacológica correspondió sólo al 5% mientras que el tratamiento de las fracturas representó el 66% y su atención a largo plazo el 29% de los gastos (156). En nuestro estudio, el 12,1% de los pacientes recibieron terapia antiosteoporótica como prevención secundaria después de una fractura, por debajo a lo encontrado en otros estudios (175, 193, 194). Los bifosfonatos (6,5%), denosumab (4,7%) y teriparatida (0,9%) fueron las terapias más empleadas en nuestros pacientes, contrastando con lo encontrado por Flais *et al* en Francia (29,6%, 3,90% y 7,0%, respectivamente) (193). El 23,7% recibieron calcio y/o suplementos de vitamina D, igualmente inferior a otras investigaciones (27,7%-49,2%) (183, 193). La prescripción de estos fármacos aumentó con relación al ingreso, pero en menor proporción a lo reportado en un estudio sueco (183).

La polifarmacia ha sido considerado como un factor de riesgo para caídas en la población geriátrica (166, 195, 196). La polifarmacia incrementa sustancialmente con la edad y las comorbilidades (195) y puede resultar en reacciones adversas debido a interacciones farmacológicas y a errores de prescripción (196), llegando a ser prevenibles hasta en el 50% de las veces (69). Los fármacos pueden aumentar el riesgo de caídas y fracturas a través de diversos mecanismos, como reacciones ortostáticas, trastornos de la marcha y del equilibrio, sedación, debilidad muscular, deterioro cognitivo y osteoporosis (183, 197). La presencia de cinco o más

medicamentos se asoció como factor de riesgo para recibir PPI y fármacos con carga anticolinérgica.

La polifarmacia previa a la fractura fue de 17,3% y al egreso de 42,8%, mientras que la hiperpolifarmacia pasó de 7,3% a 13,5%, comportamiento similar pero notablemente inferior a lo encontrado en otro estudio (48% a 88,1% y 17,3% a 53,7%, respectivamente) (183). La frecuencia de polifarmacia es mucho más alta entre los pacientes hospitalizados como lo evidencia nuestro estudio así como otras investigaciones (198, 199). Es de conocimiento que el riesgo de caídas incrementa con el número de fármacos prescritos, así para 5-9 fármacos aumenta 4 veces y >10 fármacos casi 6 veces (200). El incremento en la polifarmacia e hiperpolifarmacia podría estar aumentando el riesgo de reacciones adversas, facilitando una nueva caída y produciendo fracturas adicionales durante el periodo de recuperación de un evento inicial.

Las estrategias para reducir el riesgo de reacciones adversas incluye la reducción del número de medicamentos, la prescripción de fármacos más seguros con igual o mayor efectividad y la reconciliación frecuente de medicamentos (69). Los criterios Beers y STOPP/START, pueden ayudar a identificar prescripciones que causen eventos adversos, mejorarlas y posiblemente reducir la mortalidad a largo plazo (69). Algunos criterios pueden ser aplicados directamente a un medicamento, mientras que otros requieren información clínica como diagnósticos y parámetros de laboratorio (201). No obstante, no todos los medicamentos potencialmente inapropiados se pueden evitar, por lo tanto los médicos deben involucrar a los pacientes en la toma de decisiones e individualizar las prescripciones en función a las condiciones médicas, funcionales, sociales, calidad de vida y pronóstico (69).

Muchos de los fármacos que tienen efectos en el SNC, deben usarse con precaución en personas de edad avanzada debido a que podrían alterar su tiempo de reacción, memoria, equilibrio y perfusión cerebral (176). Se incluyen opioides, benzodiazepinas, diuréticos, vasodilatadores, antidepresivos, antipsicóticos, relajantes musculares, bloqueantes beta adrenérgicos, antihistamínicos e hipnóticos (159, 176). Los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios agregan una carga de complejidad en la atención que pueden hacer que las caídas tengan peores repercusiones (176).

Aplicando los criterios STOPP/START relacionados con el SNC y el riesgo de caídas, se encontraron PPI en el 20,9% de los pacientes al ingreso, lo cual es inferior a otros estudios publicados pero haciendo la salvedad que en ellos se incluyeron la totalidad de los criterios (201-203). El uso de neurolépticos se reportó en 7,3% de los pacientes, superior a lo encontrado en Austria (2,2%) (203), Suecia (5,5%) (202) y en Australia (4%) (204), pero inferior a lo encontrado en otro estudio sueco (8,5%) (201). La prescripción de benzodiazepinas y su uso por más de cuatro semanas se encontró en 3,2% de los pacientes, inferior a lo descrito en otras investigaciones en donde el uso prolongado de benzodiazepinas se documentó entre el 6,5%-27,1% (201-204). La duplicidad terapéutica se encontró en 2,7% de los pacientes, ligeramente superior a lo reportado en otro estudio (1,5%) (203); sin embargo, se evidenció un aumento durante

la atención intrahospitalaria a 3,6%, casi tres veces menor a lo encontrado por Hamilton *et al.* (71).

7.3. Carga anticolinérgica y consistencia entre escalas

La carga anticolinérgica se define como el efecto acumulativo de presentar efectos adversos antimuscarínicos con la toma de uno o más fármacos con propiedades anticolinérgicas (23). Según una revisión sistemática y meta análisis, las escalas clínicamente más relevantes validadas por expertos, fueron la escala ADS, ARS y ACB (37). No todos los fármacos presentes en cada una de las herramientas tenía registro sanitario según el ente de control colombiano. De los 117 fármacos presentes en la escala ADS, sólo se comercializaba en el país según el INVIMA un total de 88, para la escala ARS 43 de 49 y para la ACB 64 de 88 medicamentos (205). Las tres escalas fueron diseñadas en EE.UU (25, 35, 117), por lo tanto es esperado que haya diferencias en los medicamentos autorizados y comercializados en uno u otro país, lo que podría influir en el rendimiento diagnóstico de cada una de los instrumentos.

Además, la proporción de prescripciones con carga anticolinérgica variará de acuerdo a la escala utilizada y al momento en que se aplica la herramienta en el paciente. Es así como previo al ingreso hospitalario, la escala ACB identificó que el 35% de pacientes presentaban al menos un fármaco con una puntuación de 1 en la carga anticolinérgica total, mientras que durante la hospitalización, la escala ADS identificó el 77,7% y al egreso 72,09% de los pacientes. Tal diferencia se debe principalmente a la inclusión de opioides, antibióticos y benzodiazepinas en la escala ADS (25), prescripciones que fueron muy frecuentes durante la hospitalización y al egreso del mismo pero no en el momento del ingreso. Éstos grupos farmacológicos no se encuentran representados plenamente en la escala ACB (117) ni en la ARS (35) afectando claramente su rendimiento en comparación con la escala ADS.

Ampliando lo descrito previamente, es de resaltar que entre los analgésicos, algunos opioides agonistas parciales (tramadol, codeína) y totales (morfina, meperidina, fentanilo) presentan carga anticolinérgica según algunas escalas, entre ellas la ADS y ACB (25, 117). Sin embargo, sólo la escala ADS incluye dentro de sus fármacos el tramadol (25), marcando una gran diferencia con los otros instrumentos, más aún cuando su prescripción fue superior al 60% durante la atención médica intrahospitalaria así como al egreso. Los opioides están relacionados con reacciones adversas como confusión, alucinaciones, delirio o alteraciones cognitivas y por lo tanto relacionarse con un riesgo de caídas (206). La escala ARS presentó el peor desempeño en la identificación de fármacos con propiedades anticolinérgicas (16,37%-25,9%-13,49%), tal vez debido a la menor cantidad de fármacos que incluye el instrumento frente a los presentes en la escala ACB y ADS, y a la ausencia de opioides con agonismo parcial en ella.

Ante lo poco homogéneas que son las escalas y por ende la gran diferencia en resultados, es importante para poder definir conductas clínicas, farmacoepidemiológicas y de farmacovigilancia la necesidad de conocer el grado de acuerdo entre los

instrumentos, para determinar su intercambiabilidad o no. En la literatura son pocos los estudios de concordancia realizados sobre las escalas de carga anticolinérgica, ninguno de ellos llevados a cabo específicamente en pacientes geriátricos ≥ 60 años con fracturas. Se lograron identificar cuatro estudios, los cuales presentan diferentes criterios de inclusión, entre ellos, edades diferentes (≥ 65 años, ≥ 70 años o 70-79 años), sexo (hombres y mujeres o sólo hombres), diferentes patologías (demencia, enfermedades psiquiátricas o enfermedad general), ubicación del paciente (hogar, asilo u hospitalización) y país de realización del estudio (España, EE.UU y Australia) (40, 103, 136, 207).

Las aclaraciones dadas previamente son de gran relevancia debido a que los resultados del coeficiente *Kappa* ponderado van a variar de acuerdo al número de fármacos disponibles en cada país y al contexto clínico en el que se esté empleado cada una de las herramientas. En las prescripciones previas a la fractura, la mayor consistencia se encontró entre las escalas ADS y ACB (alta de 71%), lo cual también se evidenció en tres estudios, pero con una proporción inferior (62% y 65% en pacientes con enfermedad general en EE.UU y Australia, respectivamente, y 62% en pacientes con demencia en España) (40, 136, 207). La menor consistencia fue observada entre las escalas ADS y ARS (48%), difiriendo con lo reportado en los otros estudios, en donde el peor acuerdo se observó entre las escalas ACB y ARS (40, 136, 207). En estos estudios, la consistencia entre ADS y ARS fue de 26% (136), 31% (207) y 53% (40).

Los fármacos utilizados a nivel intrahospitalario, determinaron niveles de acuerdo, diferentes a los obtenidos en las prescripciones previas al ingreso. La mayor consistencia se evidenció entre las escalas ACB y ARS (Alta de 61%), seguida de las escalas ADS y ACB (33%) y finalmente entre las escalas ADS y ARS (25%), contrastando con lo encontrado en el único estudio realizado en pacientes hospitalizados (institución psiquiátrica) en España, donde reportaron coeficientes *kappa* notablemente inferiores (25%, 21% y 19%, respectivamente) (103).

Más interesante aún es que al comparar las dos prescripciones ambulatorias, es decir los fármacos antes y después de la hospitalización, se encontró una menor consistencia entre las 3 escalas con las prescripciones del egreso, con una reducción del 44% entre las escalas ADS-ACB, de 36% entre ADS-ARS y con un mínimo cambio entre ACB-ARS de 1%. Estos hallazgos evidencian que la presencia de fármacos que sólo se encuentren en un instrumento, en grandes cantidades, como el caso del tramadol, alterará la intercambiabilidad de las escalas en los diferentes contextos clínicos en los que se utilicen.

8. CONCLUSIONES

- Las escalas de carga anticolinérgica en este estudio no son intercambiables y los resultados se modifican ostensiblemente en los diferentes momentos en los que se realizan las prescripciones, siendo la escala ADS la herramienta que más identificó medicamentos antimuscarínicos contrastando con el pobre desempeño que tuvo la escala ARS.
- Las escalas ACB y ARS fueron las herramientas que presentaron una consistencia más constante en las prescripciones antes, durante y después de la hospitalización, debido principalmente a la no inclusión del tramadol en ellas.
- La polifarmacia, polifarmacia excesiva y presencia de cinco o más comorbilidades son factores de riesgo para tener una carga anticolinérgica de uno o más puntos según la escala ACB, tanto en las prescripciones previas al evento como en las posteriores al egreso.
- La mayoría de fracturas se presentaron en mujeres de edad avanzada, predominando las ocurridas en cadera y muñeca, requiriendo manejo quirúrgico en gran parte de los casos y con estancias hospitalarias prolongadas.
- El manejo de la osteoporosis con fármacos antiosteoporóticos y con suplementos de calcio/vitamina D como prevención secundaria después de una fractura inicial, son muy bajas en comparación a lo reportado en la literatura.
- Durante la atención intrahospitalaria los pacientes son sometidos a mayor polifarmacia/hiperpolifarmacia, mayores prescripciones potencialmente inapropiadas y a una mayor carga anticolinérgica, con mínimos ajustes al momento del alta médica, que pueden generar y aumentar el riesgo de nuevos eventos adversos interfiriendo en el proceso de recuperación, rehabilitación y generando mayores costos al sistema de salud.
- La polifarmacia excesiva y en menor media la polifarmacia, se comportaron como factores de riesgo para tener prescripciones potencialmente inapropiadas y carga anticolinérgica. En algunos casos la prescripción de cinco o más medicamentos no se correlacionó de forma proporcional con la cantidad de comorbilidades, evidenciando la utilización de muchos medicamentos para tratar pocas patologías.

9. RECOMENDACIONES

- El personal responsable de la prescripción de medicamentos en el adulto mayor debe tener precauciones al utilizar fármacos con propiedades anticolinérgicas, evaluando adecuadamente las características de cada paciente, las comorbilidades, la cantidad de medicamentos formulados, en especial cuando se prescriben cinco o más, ya que estas condiciones contribuyen al desarrollo de interacciones perjudiciales y a efectos adversos importantes.
- Si es necesario la prescripción de fármacos anticolinérgicos, éstos se deberán utilizar a la mínima dosis efectiva y durante el menor tiempo posible, para reducir la frecuencia de pacientes con problemas relacionados con los medicamentos. Adicionalmente, se deben promover en la medida de lo posible el uso de fármacos eficientes y seguros, siempre y cuando éstos se encuentren disponibles en el mercado.
- Se hace necesario el desarrollo de una escala de carga anticolinérgica que se adapte más a las condiciones de los pacientes a nivel local, teniendo en cuenta los medicamentos que se encuentren disponibles en el país con el fin de unificar los resultados de las investigaciones de farmacoepidemiología y farmacovigilancia, logrando intervenir e impactar de forma más confiable al personal responsable de las prescripciones anticolinérgicas y a los pacientes que los reciben.
- Es necesario promover y realizar un manejo integral de los pacientes que ya han presentado una primera fractura, estudiando la posible deficiencia de vitamina D, osteopenia u osteoporosis asociada, con el fin de iniciar oportunamente el tratamiento por medio de fármacos antiosteoporóticos y/o suplementos de calcio/vitamina D, buscando reducir el riesgo de nuevas fracturas, que podrían generar mayor morbilidad, dificultando la recuperación y rehabilitación del paciente.
- El manejo del dolor en el adulto mayor con fracturas debe ser guiado por la escala analgésica de la OMS, alertando sobre el riesgo de usar indiscriminadamente el tramadol u otros opioides en pacientes que pueden ser manejados con analgésicos más seguros, con el fin de no aumentar el riesgo de eventos adversos principalmente a nivel del SNC, pero sin negarles su prescripción al paciente que lo requiera siempre y cuando se informen los riesgos y las precauciones pertinentes.
- Se debe incentivar la desprescripción de medicamentos que el paciente no necesite y aquellos que carezcan de adecuada evidencia clínica, procurando reemplazarlos por otros más eficaces, pero con menos reacciones adversas, buscando como objetivos mejorar la adherencia, reducir interacciones y disminuir la morbilidad y la mortalidad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodrigues MCS, Oliveira Cd. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2016;24.
2. Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia (DANE). Censo general 2005 [internet]. [Consultado: 25 de Diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/files/censoslibroCenso2005nacional.pdf>. [
3. Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia (DANE). Proyecciones de población [internet]. [Consultado: 25 de Diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>.
4. Page AT, Potter K, Clifford R, Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. *Maturitas*. 2016;91:115-34.
5. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(4):796-807.
6. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *The Nursing clinics of North America*. 2017;52(3):457-68.
7. Alpert PT, Gatlin T. Polypharmacy in Older Adults. *Home healthcare now*. 2015;33(10):524-9; quiz 30-1.
8. Skinner M. A literature review: polypharmacy protocol for primary care. *Geriatric nursing (New York, NY)*. 2015;36(5):367-71.e4.
9. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of internal medicine*. 2003;163(22):2716-24.
10. Bilyeu KM, Gumm CJ, Fitzgerald JM, Fox SW, Selig PM. Cultivating quality: Reducing the use of potentially inappropriate medications in older adults. *The American journal of nursing*. 2011;111(1):47-52.
11. Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. *Journal of mid-life health*. 2016;7(3):105-7.
12. Alldred DP, Kennedy MC, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2:Cd009095.
13. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2007;5(4):345-51.

14. Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque ME, Chica L. Deprescribing: a new goal focused on the patient. *Expert opinion on drug safety*. 2017;16(2):111-2.
15. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ open*. 2015;5(12):e009235.
16. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug safety*. 2016;39(2):109-16.
17. Antimisiaris D, Cutler T. Managing Polypharmacy in the 15-Minute Office Visit. *Primary care*. 2017;44(3):413-28.
18. Levy HB. Polypharmacy Reduction Strategies: Tips on Incorporating American Geriatrics Society Beers and Screening Tool of Older People's Prescriptions Criteria. *Clinics in geriatric medicine*. 2017;33(2):177-87.
19. Storms H, Marquet K, Aertgeerts B, Claes N. Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review. *The European journal of general practice*. 2017;23(1):69-77.
20. Verdoorn S, Kwint H-F, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Majority of drug-related problems identified during medication review are not associated with STOPP/START criteria. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(10):1255-62.
21. Beuscart JB, Dupont C, Defebvre MM, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;59(3):630-5.
22. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert opinion on drug safety*. 2011;10(5):751-65.
23. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert opinion on drug safety*. 2016;15(6):753-68.
24. Machado-Alba JE, Castro-Rodriguez A, Alzate-Piedrahita JA, Hoyos-Pulgarin JA, Medina-Morales DA. Anticholinergic Risk and Frequency of Anticholinergic Drug Prescriptions in a Population Older Than 65. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(3):275.e1-4.
25. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *Journal of clinical pharmacology*. 2006;46(12):1481-6.
26. Lee MSS, Hanger HC. Audit of anticholinergic medication changes in older hospitalised patients using the Anticholinergic Drug Scale. *Internal medicine journal*. 2017;47(6):689-94.

27. Salahudeen MS, Nishtala PS. Examination and Estimation of Anticholinergic Burden: Current Trends and Implications for Future Research. *Drugs & aging*. 2016;33(5):305-13.
28. Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and Fractures: A systematic approach to screening and prevention. *Maturitas*. 2015;82(1):85-93.
29. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2013;68(10):1236-42.
30. Berry SD, Miller R. Falls: Epidemiology, Pathophysiology, and Relationship to Fracture. *Current osteoporosis reports*. 2008;6(4):149-54.
31. Machado-Duque ME, Castano-Montoya JP, Medina-Morales DA, Castro-Rodriguez A, Gonzalez-Montoya A, Machado-Alba JE. Drugs With Anticholinergic Potential and Risk of Falls With Hip Fracture in the Elderly Patients: A Case-Control Study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2018;31(2):63-9.
32. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28(1):25-35.
33. Court-Brown CM, Clement ND, Duckworth AD, Aitken S, Biant LC, McQueen MM. The spectrum of fractures in the elderly. *The bone & joint journal*. 2014;96-b(3):366-72.
34. Cummings-Vaughn LA, Gammack JK. Falls, osteoporosis, and hip fractures. *The Medical clinics of North America*. 2011;95(3):495-506, x.
35. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of internal medicine*. 2008;168(5):508-13.
36. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2014;114(2):151-9.
37. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2015;15:31.
38. Duran CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(7):1485-96.
39. Mayer T, Meid AD, Saum KU, Brenner H, Schottker B, Seidling HM, et al. Comparison of Nine Instruments to Calculate Anticholinergic Load in a Large Cohort of Older Outpatients: Association with Cognitive and Functional Decline, Falls, and Use of

Laxatives. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2017;25(5):531-40.

40. Naples JG, Marcum ZA, Perera S, Gray SL, Newman AB, Simonsick EM, et al. Concordance among anticholinergic burden scales. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(10):2120-4.

41. Turro-Garriga O, Calvo-Perxas L, Vilalta-Franch J, Blanco-Silvente L, Castells X, Capella D, et al. Measuring anticholinergic exposure in patients with dementia: A comparative study of nine anticholinergic risk scales. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018.

42. Lam MP, Cheung BM. The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population. *Expert review of clinical pharmacology*. 2012;5(2):187-97.

43. Mera F, Mestre D, Almeda J, Ferrer A, Formiga F, Rojas Farreras S, et al. Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad ¿somos conscientes de ello? *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011;46(3):125-30.

44. Sumukadas D, McMurdo ME, Mangoni AA, Guthrie B. Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. *Age and ageing*. 2014;43(4):515-21.

45. 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 Gerontología*. 2015;50(2):89-96.

46. Gillette C, Prunty L, Wolcott J, Broedel-Zaugg K. A new lexicon for polypharmacy: Implications for research, practice, and education. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2015;11(3):468-71.

47. Welker KL, Mycyk MB. Pharmacology in the Geriatric Patient. *Emergency medicine clinics of North America*. 2016;34(3):469-81.

48. Grimmsmann T, Himmel W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18(12):1206-13.

49. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics*. 2017;17:230.

50. 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.

51. Hammond T, Wilson A. Polypharmacy and falls in the elderly: a literature review. *Nursing and midwifery studies*. 2013;2(2):171-5.

52. Gomez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-Leon J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology*. 2015;61(4):301-9.
53. Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2014;23(7):753-8.
54. Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clinics in geriatric medicine*. 2012;28(2):159-72.
55. Hitzeman N, Belsky K. Appropriate use of polypharmacy for older patients. *American family physician*. 2013;87(7):483-4.
56. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *The New England journal of medicine*. 2011;365(21):2002-12.
57. Stevens CL, Torke AM. Geriatric Trauma: A Clinical and Ethical Review. *Journal of trauma nursing : the official journal of the Society of Trauma Nurses*. 2016;23(1):36-41; quiz E3-4.
58. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(3):319-26.
59. Hubbard RE, Peel NM, Scott IA, Martin JH, Smith A, Pillans PI, et al. Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in Australia. *The Medical journal of Australia*. 2015;202(7):373-7.
60. Holguín-Hernández E, Orozco-Díaz JG. Medicación potencialmente inapropiada en ancianos en un hospital de primer nivel, Bogotá 2007. *Rev salud pública*. 2010;12(2):287-99.
61. Holguín E, Orozco J. Medicación potencialmente inapropiada en ancianos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá. *Universitas Médica*. 2011;52(2):149-68.
62. Cano-Guitierrez C, Samper-Ternent R, Cabrera J, Rosselli D. Uso de medicamentos en adultos mayores de Bogotá, Colombia. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2016;33:419-24.
63. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussey K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(12):1415-27.
64. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic

review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016;41(2):158-69.

65. Desnoyer A, Guignard B, Lang PO, Desmeules J, Vogt-Ferrier N, Bonnabry P. [Potentially inappropriate medications in geriatrics: Which tools to detect them?]. *Presse medicale* (Paris, France : 1983). 2016;45(11):957-70.

66. Fuentes P, Webar J. Prescripción de fármacos en el adulto mayor. *Medwave*. 2013;13(04):e5662-e.

67. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2013;38(5):360-72.

68. Hansen CR, Byrne S, Cullinan S, O'Mahony D, Sahm LJ, Kearney PM. Longitudinal patterns of potentially inappropriate prescribing in early old-aged people. *European journal of clinical pharmacology*. 2017.

69. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *American family physician*. 2013;87(5):331-6.

70. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227-46.

71. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Archives of internal medicine*. 2011;171(11):1013-9.

72. Pastor Cano J, Aranda Garcia A, Gascon Canovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. [Spanish adaptation of Beers criteria]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2015;38(3):375-85.

73. 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. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;46(2):72-83.

74. Castro-Rodriguez AJ, Orozco-Hernandez JP, Marin-Medina DS. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. *Rev Med Risaralda*. 2015;21(2):52-7.

75. 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. 2015;44(2):213-8.

76. Barenholtz Levy H, Marcus EL. Potentially Inappropriate Medications in Older Adults: Why the Revised Criteria Matter. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(7):599-603.
77. van der Stelt CA, Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Egberts AC, van den Bemt PM, Leendertse AJ, Hermens WA, et al. The Association Between Potentially Inappropriate Prescribing and Medication-Related Hospital Admissions in Older Patients: A Nested Case Control Study. *Drug safety*. 2016;39(1):79-87.
78. Mimica Matanovic S, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(8):1123-38.
79. 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(2):97-113.
80. Soukup O, Winder M, Killi UK, Wsol V, Jun D, Kuca K, et al. Acetylcholinesterase Inhibitors and Drugs Acting on Muscarinic Receptors- Potential Crosstalk of Cholinergic Mechanisms During Pharmacological Treatment. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(4):637-53.
81. Wess J, Eglen RM, Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nature reviews Drug discovery*. 2007;6(9):721-33.
82. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacological reviews*. 1998;50(2):279-90.
83. Leach K, Simms J, Sexton PM, Christopoulos A. Structure-function studies of muscarinic acetylcholine receptors. *Handbook of experimental pharmacology*. 2012(208):29-48.
84. Lampela P, Paajanen T, Hartikainen S, Huupponen R. Central Anticholinergic Adverse Effects and Their Measurement. *Drugs & aging*. 2015;32(12):963-74.
85. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*. 2016;14(1):101-15.
86. Foreman JC, Johansen T, Gibb AJ. *Textbook of Receptor Pharmacology*, Third Edition: Taylor & Francis; 2011.
87. Eglen RM. Overview of muscarinic receptor subtypes. *Handbook of experimental pharmacology*. 2012(208):3-28.
88. Haga T. Molecular properties of muscarinic acetylcholine receptors. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences*. 2013;89(6):226-56.

89. Nathanson NM. Synthesis, trafficking, and localization of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;119(1):33-43.
90. EIDesoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *American journal of therapeutics*. 2007;14(5):488-98.
91. Britt DM, Day GS. Over-Prescribed Medications, Under-Appreciated Risks: A Review of the Cognitive Effects of Anticholinergic Medications in Older Adults. *Missouri medicine*. 2016;113(3):207-14.
92. Kachru N, Carnahan RM, Johnson ML, Aparasu RR. Potentially inappropriate anticholinergic medication use in community-dwelling older adults: a national cross-sectional study. *Drugs & aging*. 2015;32(5):379-89.
93. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10):Cd008165.
94. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(2):209-20.
95. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs & aging*. 2015;32(10):835-48.
96. Richardson K, Bennett K, Maidment ID, Fox C, Smithard D, Kenny RA. Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(8):1561-9.
97. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Perez-Guerrero MC, Nieto-Martin MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2016;62:1-8.
98. Lopez-Alvarez J, Zea-Sevilla MA, Aguera Ortiz L, Fernandez Blazquez MA, Soler MV, Martinez-Martin P. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 215;8:35-43.
99. Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. Alterations in drug disposition in older adults. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(4):491-508.
100. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2007;5(3):263-303.
101. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurological sciences* :

official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2009;30(2):87-92.

102. Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and Delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1999;10(5):342-4.

103. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2013;13(1):17-24.

104. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Archives of general psychiatry*. 1980;37(3):293-7.

105. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(7):1333-41.

106. Salahudeen MS, Chyou T-y, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PloS one*. 2016;11(3):e0151084.

107. Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, Teschendorf P, Hestermann U, Weigand MA, et al. Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neuroscience letters*. 2007;417(1):16-20.

108. Rudd K, L Raehl C, A Bond C, J Abbruscato T, C Stenhouse A. Methods for Assessing Drug-Related Anticholinergic Activity 2005. 1592-601 p.

109. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people. *Expert review of clinical pharmacology*. 2010;3(4):441-52.

110. Mangoni AA, van Munster BC, Woodman RJ, de Rooij SE. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause postdischarge mortality in older hospitalized patients with hip fractures. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2013;21(8):785-93.

111. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG. A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice. *Psychopharmacology bulletin*. 2002;36(2):24-39.

112. Cox EA, Kwatra SG, Shetty S, Kwatra MM. Flaws in the serum anticholinergic activity assay: implications for the study of delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(9):1707-8.

113. Nishtala PS, Fois RA, McLachlan AJ, Bell JS, Kelly PJ, Chen TF. Anticholinergic activity of commonly prescribed medications and neuropsychiatric adverse events in older people. *Journal of clinical pharmacology*. 2009;49(10):1176-84.
114. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Impact of anticholinergic discontinuation on cognitive outcomes in older people: a systematic review. *Drugs & aging*. 2014;31(3):185-92.
115. Wawruch M, Macugova A, Kostkova L, Luha J, Dukat A, Murin J, et al. The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(2):170-6.
116. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Archives of internal medicine*. 2001;161(8):1099-105.
117. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-20.
118. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Archives of internal medicine*. 2007;167(8):781-7.
119. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of internal medicine*. 2009;169(21):1952-60.
120. Machado-Duque ME, Castano-Montoya JP, Medina-Morales DA, Castro-Rodriguez A, Gonzalez-Montoya A, Machado-Alba JE. Association between the use of benzodiazepines and opioids with the risk of falls and hip fractures in older adults. *International psychogeriatrics*. 2017:1-6.
121. Hsu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Comparative Associations Between Measures of Anti-cholinergic Burden and Adverse Clinical Outcomes. *Annals of family medicine*. 2017;15(6):561-9.
122. Hochberg MC. Nonvertebral fracture risk reduction with nitrogen-containing bisphosphonates. *Current osteoporosis reports*. 2008;6(3):89-94.
123. Gerdhem P. Osteoporosis and fragility fractures: Vertebral fractures. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2013;27(6):743-55.
124. Del Pino-Montes J. Epidemiology of osteoporotic fractures: vertebral and non-vertebral fractures. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2(5):8-12.
125. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States,

2005-2025. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007;22(3):465-75.

126. Schousboe JT. Epidemiology of Vertebral Fractures. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. 2016;19(1):8-22.

127. Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, Yuen CK, Adachi JD, Ferko N. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. The American journal of medicine. 2002;113(3):220-8.

128. Aigner R, Meier Fedeler T, Eschbach D, Hack J, Bliemel C, Ruchholtz S, et al. Patient factors associated with increased acute care costs of hip fractures: a detailed analysis of 402 patients. Archives of osteoporosis. 2016;11(1):38.

129. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Jafarpour M, Noursaadat S, Ramezani M, Hashemian R, et al. Direct costs of osteoporosis-related hip fractures: protocol for a cross-sectional analysis of a national database. BMJ open. 2017;7(4):e014898.

130. Pike C, Birnbaum HG, Schiller M, Sharma H, Burge R, Edgell ET. Direct and indirect costs of non-vertebral fracture patients with osteoporosis in the US. PharmacoEconomics. 2010;28(5):395-409.

131. Harstedt M, Rogmark C, Sutton R, Melander O, Fedorowski A. Polypharmacy and adverse outcomes after hip fracture surgery. Journal of orthopaedic surgery and research. 2016;11(1):151.

132. Sahota O, Morgan N, Moran CG. The direct cost of acute hip fracture care in care home residents in the UK. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2012;23(3):917-20.

133. Budhia S, Mikyas Y, Tang M, Badamgarav E. Osteoporotic fractures: a systematic review of U.S. healthcare costs and resource utilization. PharmacoEconomics. 2012;30(2):147-70.

134. Pike C, Birnbaum HG, Schiller M, Swallow E, Burge RT, Edgell ET. Economic burden of privately insured non-vertebral fracture patients with osteoporosis over a 2-year period in the US. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2011;22(1):47-56.

135. Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, Chen M, Palmer AJ. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2015;26(7):1929-37.

136. Pont LG, Nielen JT, McLachlan AJ, Gnjidic D, Chan L, Cumming RG, et al. Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: a comparison of four different measures. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(5):1169-75.
137. Duffau T. G. Tamaño muestral en estudios biomédicos. *Revista chilena de pediatría*. 1999;70:314-24.
138. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
139. Lu W-H, Wen Y-W, Chen L-K, Hsiao F-Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2015;187(4):E130-E7.
140. Gonzáles I, Becerra M, Gónzales J, Campos A, Barbosa J, Alvarado J. Fracturas de cadera: satisfacción posquirúrgica al año en adultos mayores atendidos en Méderi-Hospital Universitario Mayor, Bogotá, D.C. *Rev Cienc Salud*. 2015;14(3):409-22.
141. Court-Brown CM, McQueen MM. Global Forum: Fractures in the Elderly. *JBJS*. 2016;98(9):e36.
142. Patel D, Ackermann RJ. Issues in Geriatric Care: Falls. *FP essentials*. 2018;468:18-25.
143. Bischoff-Ferrari HA. The role of falls in fracture prediction. *Current osteoporosis reports*. 2011;9(3):116-21.
144. Tran T, Bliuc D, van Geel T, Adachi JD, Berger C, van den Bergh J, et al. Population-Wide Impact of Non-Hip Non-Vertebral Fractures on Mortality. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32(9):1802-10.
145. Sanchez-Riera L, Wilson N. Fragility Fractures & Their Impact on Older People. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(2):169-91.
146. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(3):463-70.
147. Pan H-H, Li C-Y, Chen T-J, Su T-P, Wang K-Y. Association of polypharmacy with fall-related fractures in older Taiwanese people: age- and gender-specific analyses. *BMJ open*. 2014;4(3).
148. Aguilar del Rey FJ, Pérez González O. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas en Andalucía en el período 2000-2010. *Medicina Clínica*. 2018;150(8):297-302.

149. Del Duca GF, Antes DL, Hallal PC. Quedas e fraturas entre residentes de instituições de longa permanência para idosos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2013;16:68-76.
150. Roux S, Cabana F, Carrier N, Beaulieu M, April PM, Beaulieu MC, et al. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) underestimates incident and recurrent fractures in consecutive patients with fragility fractures. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(7):2400-8.
151. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JP, Geusens P, de Vries F, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone*. 2016;87:19-26.
152. Liu SK, Munson JC, Bell J-E, Zaha RL, Mecchella JN, Tosteson ANA, et al. Quality of Osteoporosis Care Among Older Medicare Fragility Fracture Patients 2006–2010. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(11):1855-62.
153. Formiga F, Navarro M, Duaso E, Chivite D, Ruiz D, Perez-Castejon JM, et al. Factors associated with hip fracture-related falls among patients with a history of recurrent falling. *Bone*. 2008;43(5):941-4.
154. Richardson K, Bennett K, Kenny RA. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. *Age and ageing*. 2015;44(1):90-6.
155. Ministerio de Salud y Protección Social. Cifras del aseguramiento en salud [internet]. [Consultado: 9 de Julio 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cifras-aseguramiento-salud.aspx>.
156. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of osteoporosis*. 2013;8(1-2):136.
157. Haentjens P, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2003;85-a(10):1936-43.
158. Friedman SM, Mendelson DA. Epidemiology of fragility fractures. *Clinics in geriatric medicine*. 2014;30(2):175-81.
159. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs & aging*. 2012;29(5):359-76.

160. Uribe-Ríos A, Castaño-Herrera DA, García-Ortega AN, Pardo-Aluma EE. Morbilidad y mortalidad en pacientes mayores de 60 años con fractura de cadera en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, de Medellín, Colombia. *Iatreia*. 2012;25(4):305-13.
161. Martínez-Rondanelli A. Fractura de cadera en ancianos. Pronóstico, epidemiología, aspectos generales, experiencia. *Rev Col de Or Tra*. 2005;19(1).
162. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(2):275-82.
163. Calle-Toro JS, Sanchez AI, Morales M, García AF. Trauma en ancianos - Experiencia de dos hospitales de referencia en Cali, Colombia. *Panam J Trauma Crit Care Emerg Surg*. 2016;5(1):38-42.
164. World Health Organization. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age 2007 [internet]. [Consultado: 10 de Julio 2018]. Disponible en: http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf.
165. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and ageing*. 2006;35 Suppl 2:ii37-ii41.
166. Kwan MM, Close JC, Wong AK, Lord SR. Falls incidence, risk factors, and consequences in Chinese older people: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(3):536-43.
167. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *The Medical clinics of North America*. 2006;90(5):807-24.
168. Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: "It's always a trade-off". *Jama*. 2010;303(3):258-66.
169. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(7):850-3.
170. Komagamine J, Hagane K. Intervention to improve the appropriate use of polypharmacy for older patients with hip fractures: an observational study. *BMC geriatrics*. 2017;17:288.
171. Sattui SE, Saag KG. Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10(10):592-602.

172. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(10):1633-50.
173. Court-Brown CM, McQueen MM. Global Forum: Fractures in the Elderly. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2016;98(9):e36.
174. Neila Calvo S, Nan Nan D, García Ibarbia C, Olmos Martínez JM, González Macías J, Hernández Hernández JL. La realidad de la osteoporosis en el paciente hospitalizado en Medicina Interna. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2013;5:141-5.
175. Kim SC, Kim MS, Sanfelix-Gimeno G, Song HJ, Liu J, Hurtado I, et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. *The American journal of medicine*. 2015;128(5):519-26.e1.
176. Cuevas-Trisan R. Balance Problems and Fall Risks in the Elderly. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2017;28(4):727-37.
177. Menzies IB, Mendelson DA, Kates SL, Friedman SM. The Impact of Comorbidity on Perioperative Outcomes of Hip Fractures in a Geriatric Fracture Model. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 2012;3(3):129-34.
178. Dominguez LJ, Scalisi R, Barbagallo M. Therapeutic options in osteoporosis. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2010;81 Suppl 1:55-65.
179. Milat F, Ebeling PR. Osteoporosis treatment: a missed opportunity. *The Medical journal of Australia*. 2016;205(4):185-90.
180. García J, Guerrero EA, Terront A, Molina JF, Pérez C, Jannaut MJ, et al. Costos de fracturas en mujeres con osteoporosis en Colombia. *Acta Med Colom*. 2014;39:46-56.
181. Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HA, van der Cammen TJ, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;61(2):218-23.
182. Iolascon G, Cisari C, Moretti A, Frizzi L, Gimigliano R, Gimigliano F. NSAIDs and opioids in management of fragility fractures. *Aging clinical and experimental research*. 2013;25 Suppl 1:S97-100.
183. Annika K, Sölve E, Isam A. Older Adults' Medication Use 6 Months Before and After Hip Fracture: A Population- Based Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(5):863-8.

184. Karani R, Meier DE. Systemic pharmacologic postoperative pain management in the geriatric orthopaedic patient. *Clinical orthopaedics and related research*. 2004(425):26-34.
185. Malec M, Shega JW. Pain management in the elderly. *The Medical clinics of North America*. 2015;99(2):337-50.
186. Mejjad O, Serrie A, Ganry H. Epidemiological data, efficacy and safety of a paracetamol-tramadol fixed combination in the treatment of moderate-to-severe pain. SALZA: a post-marketing study in general practice. *Current medical research and opinion*. 2011;27(5):1013-20.
187. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clinical drug investigation*. 2010;30(10):711-38.
188. Vandenbroucke A, Luyten FP, Flamaing J, Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:1065-77.
189. Wilkins CH, Birge SJ. Prevention of osteoporotic fractures in the elderly. *The American journal of medicine*. 2005;118(11):1190-5.
190. Cerocchi I, Ghera S, Gasbarra E, Scialdoni A, Tarantino U. Fragility fractures: the clinical pathway. *Aging clinical and experimental research*. 2013;25 Suppl 1:S43-5.
191. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9588):657-66.
192. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(4):1415-23.
193. Flais J, Coiffier G, Le Noach J, Albert JD, Faccin M, Perdriger A, et al. Low prevalence of osteoporosis treatment in patients with recurrent major osteoporotic fracture. *Archives of osteoporosis*. 2017;12(1):24.
194. Liu Z, Weaver J, de Papp A, Li Z, Martin J, Allen K, et al. Disparities in osteoporosis treatments. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27(2):509-19.
195. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgraduate medicine*. 2015;127(3):330-7.

196. Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(12):1429-40.
197. Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R. [Prevention of adverse drug reactions in older patients]. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. 2007;40(4):241-54.
198. Olmos R, Garcia O, Velasco J, de la Rubia A. Prevalence of polypharmacy in older hospitalised patients. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2012;19(2):242-3.
199. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Tisonova J, Gajdosik J, et al. Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharmacy world & science : PWS*. 2008;30(3):235-42.
200. Hartikainen S, Lonroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007;62(10):1172-81.
201. Lonnbro J, Wallerstedt SM. Clinical relevance of the STOPP/START criteria in hip fracture patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2017;73(4):499-505.
202. Belfrage B, Koldestam A, Sjöberg C, Wallerstedt SM. Number of drugs in the medication list as an indicator of prescribing quality: a validation study of polypharmacy indicators in older hip fracture patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(3):363-8.
203. Gosch M, Wörtz M, Nicholas JA, Doshi HK, Kammerlander C, Lechleitner M. Inappropriate Prescribing as a Predictor for Long-Term Mortality after Hip Fracture. *Gerontology*. 2014;60(2):114-22.
204. Wahab MS, Nyfort-Hansen K, Kowalski SR. Inappropriate prescribing in hospitalised Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(6):855-62.
205. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Consultas registros sanitarios [internet]. [Consultado: 10 de Julio 2018]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/consultas-registros-sanitarios>.
206. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2008;8(4):287-313.
207. Oriol T-G, Laia C-P, Joan V-F, Lidia B-S, Xavier C, Dolors C, et al. Measuring anticholinergic exposure in patients with dementia: A comparative study of nine

anticholinergic risk scales. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2018;33(5):710-7.

ANEXOS

Anexo 1. Escala de fármacos anticolinérgicos (ADS)

Tabla. Escala de fármacos anticolinérgicos (ADS)			
1	2	3	
Ácido valproico	Gentamicina	Carbamazepina	Amitriptilina
Alprazolam	Hidralazina	Ciclobenzaprina	Atropina
Amantadina	Hidrocloridato	Cimetidina	Benzatropina*
Ampicilina	Isosorbide dinitrato	Ciproheptadina	Bromfeniramina*
Azatioprina	Isosorbide mononitrato	Disopiramida*	Carbinoxamina*
Bromocriptina	Isosorbide*	Loxapina*	Clemastina
Captopril	Ketotifeno oftálmico	Meperidina	Clomipramina
Cefalotina	Loperamida	Metotrimeprazina*	Clorfeniramina
Cefamandol*	Lorazepam	Molindona*	Clorpromazina
Cefoxitina	Metilprednisolona	Oxcarbapazepina	Clozapina
Cicloserina	Midazolam	Pimozida*	Darifenacina
Ciclosporina	Morfina	Ranitidina	Desipramina*
Clindamicina	Nifedipino		Diciclomina*
Clonazepam	Nizatidina		Difenhidramina
Clorazepato*	Olanzapina		Dimenhidrinato
Clordiazepóxido*	Oxazepam*		Doxepina
Clortalidona	Oxicodona		Escopolamina*
Codeína	Pancuronio		Flavoxato
Cortisona*	Paroxetina		Hidroxicina
Dexametasona	Perfenazina		Hiosciamina*
Diazepam	Piperacilina/tazobactam		Imipramina
Digitoxina*	Prednisolona		Meclizina
Digoxina	Prednisona		Nortriptilina
Diltiazem	Proclorperazina*		Orfenadrina*
Dipiridamol	Sertralina		Oxibutinina
Divalproato sódico	Temazepam		Pirilamina*
Estazolam*	Teofilina		Prociclidina*
Famotidina	Tiotixeno*		Prometazina
Fenelzina*	Tramadol		Propantelina
Fentanilo	Triamcinolona		Protriptilina*
Flufenazina	Triamterona*		Tioridazina
Fluoxetina	Triazolam		Tolterodina
Flurazepam*	Trifluoperazina		Trihexifenidilo
Fluticasona-Salmeterol	Vancomicina		Trimipramina
Fluvoxamina	Warfarina		
Furosemida			

*Fármacos no disponibles en Colombia. Carga anticolinérgica: 1 punto: Leve; 2 puntos: Moderado; 3 puntos: Alto

Anexo 2. Escala de riesgo anticolinérgico (ARS)

Escala de riesgo anticolinérgico (ARS)		
1	2	3
Carbidopa-Levodopa	Amantadina	Amitriptilina
Entacapone	Baclofeno	Atropina
Haloperidol	Cetirizina	Benzatropina* ²
Metocarbamol	Ciclobenzaprina	Carisoprodol
Metoclopramida	Cimetidina	Ciproheptadina ²
Mirtazapina	Clozapina	Clorfeniramina ²
Paroxetina	Desipramina*	Clorpromazina ²
Pramipexol	Loperamida	Diciclomina* ²
Quetiapina	Loratadina	Difenhidramina ²
Ranitidina	Nortriptilina	Flufenazina ²
Risperidona	Olanzapina	Hidroxicina ²
Selegilina	Proclorperazina*	Hiosciamina*
Trazodona	Pseudoefedrina ²	Hiosciamina*
Ziprasidona	Tolterodina ²	Imipramina ²
		Meclizina ²
		Oxibutinina
		Perfenazina
		Prometazina ²
		Tioridazina ²
		Tiotixeno*
		Tiotixeno*
		Tizanidina ²
		Trifluoperazina

*Fármacos no disponibles en Colombia. Carga anticolinérgica: ¹ 1 punto; ² 2 puntos; ³ Moderado; ⁴ 3 puntos; ⁵ Alto

Anexo 3. Escala de carga anticolinérgica cognitiva (ACB)

Escala de carga anticolinérgica cognitiva (ACB)		
1	2	3
Alimemazina*	Amantadina	Amitriptilina
Alprazolam	Belladona	Amoxapina*
Alverina*	Carbamazepina	Atropina
Atenolol	Ciclobenzaprina	Benzotropina*
Bromfeniramina*	Ciproheptadina	Bromfeniramina*
Bupropion	Empracet*	Carbinoxamina*
Captopril	Loxapina*	Clemastina
Cimetidina	Meperidina	Clomipramina
Clorazepato*	Metotrimeprazina*	Clorfeniramina
Clortalidona	Molindona*	Clorpromazina
Codeína	Oxcarbapazepina	Clozapina
Colchicina	Petidina	Darifenacina
Diazepam	Pimozida*	Desipramina*
Digoxina		Diciclomina*
Dipiridamol		Difenhidramina
Disopiramida*		Dimenhidrinato
Fentanil		Doxepina
Fluvoxamina		Escopolamina*
Furosemida		Flavoxato
Haloperidol		Hidroxicina
Hidralazina		Hiosciamina*
Hidrocortisona		Imipramina
Isosorbide		Meclizina
Loperamida		Nortriptilina
Metoprolol		Olanzapina
Morfina		Orfenadrina*
Nifedipino		Oxibutinina
Prednisona		Paroxetina
Quinidina		Perfenazina
Ranitidina		Pirilamina*
Risperidona		Prociclidina*
Teofilina		Promazina*
Trazodona		Prometazina
Triamtereno		Propenfelina*
Warfarina		Quetiapina
		Tolterodina
		Trifluoperazina
		Trihexifenidilo
		Trimipramina
		Trioridazina*

*Fármacos no disponibles en Colombia. Carga anticolinérgica: 1 punto: Leve, 2 puntos: Moderado, 3 puntos: Alto

Anexo 4. Fármacos disponibles en Colombia presentes en las 3 escalas de carga anticolinérgica

Tabla. Fármacos disponibles en Colombia presentes en las tres escalas: ADS, ACB y ARS

Fármaco	Carga anticolinérgica		
	Escala ADS	Escala ACB	Escala ARS
Amantadina	1	2	2
Amitriptilina*	3	3	3
Atropina*	3	3	3
Ciclobenzaprina*	2	2	2
Cimetidina	2	1	2
Ciproheptadina	2	2	3
Clorfeniramina*	3	3	3
Clorpromazina*	3	3	3
Clozapina	3	3	2
Difenhidramina*	3	3	3
Hidroxicina*	3	3	3
Imipramina*	3	3	3
Loperamida	1	1	2
Meclizina*	3	3	3
Nortriptilina	3	3	2
Olanzapina	1	3	2
Oxibutinina*	3	3	3
Paroxetina	1	3	1
Perfenazina	1	3	3
Prometazina*	3	3	3
Ranitidina	2	1	1
Tolterodina	3	3	2
Trifluoperazina	1	3	3

*Fármaco con igual carga anticolinérgica. ADS: Escala de fármacos anticolinérgicos, ACB: Escala de carga anticolinérgica cognitiva, ARS: Escala de riesgo anticolinérgico

Anexo 5. Criterios STOPP/START utilizados en la investigación

CRITERIOS STOPP/START UTILIZADOS EN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN

CRITERIOS STOPP

Sección A. Indicación de la medicación

1. Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica
2. Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento esté bien definida
3. Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase, como dos AINE, ISRS, diuréticos de asa, IECA, anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de fármacos antes de considerar un nuevo fármaco)

Sección D. Sistema nervioso central y psicótropos

1. Antidepresivos tricíclicos (ATC) en presencia de demencia, glaucoma de ángulo estrecho, trastornos en la conducción cardíaca, prostatismo o antecedentes de retención urinaria (riesgo de empeoramiento de estas enfermedades)
2. Introducción de ATC como tratamiento antidepresivo de primera línea (mayor riesgo de efectos secundarios con ATC que con ISRS o ISRN)
3. Neurolépticos con efectos antimuscarínicos moderados-graves (clorpromazina, clozapina, flupentixol, flufenazina, pipotiazina, promazina, zuclopentixol) con antecedentes de prostatismo o retención urinaria (alto riesgo de retención urinaria)
4. ISRS con hiponatremia significativa concurrente o reciente (sodio sérico < 130 mmol/l) (riesgo de precipitar o exacerbar una hiponatremia)
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)
6. Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o enfermedad demencia por cuerpos de Lewy (riesgo de efectos extrapiramidales graves)
7. Anticolinérgicos/antimuscarínicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (riesgo de toxicidad anticolinérgica)
8. Anticolinérgicos/antimuscarínicos en pacientes con delirium o demencia (riesgo de empeoramiento de la cognición)
9. 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)
10. Neurolépticos como hipnóticos, salvo que el trastorno del sueño se deba a psicosis o demencia (riesgo de confusión, hipotensión, efectos secundarios extrapiramidales, caídas)

11. Inhibidores de la acetilcolinesterasa con antecedentes de bradicardia persistente (< 60 lpm), bloqueo cardiaco o síncope recurrentes de etiología no explicada o tratamiento simultáneo con fármacos que bajan la frecuencia cardiaca como betabloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (riesgo de trastornos de la conducción cardiaca, síncope o lesiones)
12. Fenotiazinas como tratamiento de primera línea, ya que existen alternativas más seguras y eficaces (las fenotiazinas son sedantes y producen toxicidad antimuscarínica relevante en los mayores, con la excepción de la proclorperazina para el tratamiento de náuseas/vómitos/vértigo, clorpromazina para el hipo persistente y levomepromazina como antiemético en cuidados paliativos)
13. Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el temblor esencial (no hay evidencia de eficacia)
14. Antihistamínicos de primera generación (existen muchos antihistamínicos más seguros y menos tóxicos)

Sección K. Fármacos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores

1. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio)
2. Neurolépticos (pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo)
3. Vasodilatadores (p. ej., bloqueantes alfa-1-adrenérgicos, calcioantagonistas, nitratos de acción prolongada, IECA, ARA-II) con hipotensión postural persistente (descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica; riesgo de síncope, caídas)
4. Hipnóticos-Z (p. ej., zopiclona, zolpidem, zaleplón) (pueden causar sedación diurna prolongada, ataxia)

Sección N. Carga antimuscarínica/anticolinérgica

1. 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)

CRITERIOS START

Sección C. Sistema nervioso central y ojos

1. Levodopa o un agonista dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional y discapacidad secundarias
2. Antidepresivos no tricíclicos en presencia de síntomas depresivos mayores persistentes
3. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada o la demencia por cuerpos de Lewy (rivastigmina)
4. Prostaglandinas, prostamida o betabloqueantes tópicos para el glaucoma primario de ángulo abierto
5. ISRS (ISRN o pregabalina si los ISRS está contraindicados) para la ansiedad grave persistente que interfiere con la independencia funcional
6. Agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol o rotigotina) para el síndrome de piernas inquietas una vez se han descartado como causas la deficiencia de hierro y la enfermedad renal grave

Anexo 6. Formato de recolección de datos

Consistencia entre escalas de carga anticolinérgica y prescripciones potencialmente inapropiadas en el adulto mayor con fracturas, en cinco centros de referencia, Colombia, 2018

Grupo de investigación en Farmacoepidemiología y farmacovigilancia Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma y Grupo Farmabac de la Universidad de Cartagena

Formulario de recolección de datos

Criterios de exclusión: ≤ 59 años, fracturas de origen oncológico, infecciosa, periprotésica, fracturas secundarias a accidente de tránsito, arma de fuego, altura y rechazar ser parte de la investigación.

Fecha encuesta: Día ___ Mes ___ Año: 2018. Fecha ingreso: Día ___ Mes ___ Año: 2018

1. Nombre: _____ 2. Cédula: _____

3. Fecha de nacimiento: Día ___ Mes ___ Año: _____ 4. Edad: _____ años (≥ 60 años)

5. Género: a. Hombre ___ b. Mujer ___ 6. Ocupación: _____

7. Estado civil: a. Soltero ___ b. Casado ___ c. Unión libre ___ d. Viudo ___ e. Separado ___ f. Divorciado ___

8. Escolaridad: a. Ninguno ___ b. Primaria completa ___ c. Primaria incompleta ___ d. Secundaria completa ___ e. Secundaria incompleta ___ f. Técnico completa ___ g. Técnico incompleta ___ h. Universitario completa ___ i. Universitario incompleta ___ j. Postgrado ___.

9. Ciudad/municipio residencia: _____ 10. Departamento: _____

11. Ciudad/municipio atención: _____ 12. Departamento: _____

13. Régimen de afiliación: a. Contributivo ___ b. Subsidiado ___ c. Especial ___ d. No afiliado ___

14. Nombre EPS: _____ 15. Nombre IPS: _____

16. Número Telefónico paciente/familiar: a. _____ b. _____

17. Diagnóstico confirmado (marque una o más X en caso que así se requiera):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Fractura (Fx) de pelvis | <input type="checkbox"/> Fx de peroné (epífisis superior o diáfisis) |
| <input type="checkbox"/> Fx de cadera (cuello femoral) | <input type="checkbox"/> Fx de clavícula |
| <input type="checkbox"/> Fx de fémur (epífisis inferior o diáfisis). | <input type="checkbox"/> Fx de costilla |
| <input type="checkbox"/> Fx de muñeca | <input type="checkbox"/> Fx vertebral cervical |
| <input type="checkbox"/> Fx de radio (epífisis superior o diáfisis) | <input type="checkbox"/> Fx vertebral torácica |
| <input type="checkbox"/> Fx de cubito (epífisis superior o diáfisis) | <input type="checkbox"/> Fx vertebral lumbar |
| <input type="checkbox"/> Fx de hombro | <input type="checkbox"/> Fx vertebral sacra |
| <input type="checkbox"/> Fx de húmero (epífisis inferior o diáfisis) | <input type="checkbox"/> Otra. ¿Cuál? |
| <input type="checkbox"/> Fx de clavícula | _____ |
| <input type="checkbox"/> Fx de tobillo | _____ |
| <input type="checkbox"/> Fx de tibia (epífisis superior o diáfisis) | _____ |

18. Fecha de la fractura: Día ___ Mes ___ Año 2018

19. Tratamiento: a. No quirúrgico ___ b. Quirúrgico ___

20. Fecha de la intervención quirúrgica: a. Día ___ Mes ___ Año 2018. b. No aplica ___

21. Tiempo transcurrido entre el ingreso y la intervención: ___ días.

22. Fecha egreso hospitalario: Día ___ Mes ___ Año 2018

23. Comorbilidades: (marque una o más X en caso que así se requiera)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Arritmia cardiaca | <input type="checkbox"/> Hiperplasia prostática y/o retención urinaria |
| <input type="checkbox"/> Artritis | <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial |
| <input type="checkbox"/> Bradicardia persistente | <input type="checkbox"/> Incontinencia urinaria |
| <input type="checkbox"/> Ceguera | <input type="checkbox"/> Insomnio |
| <input type="checkbox"/> Demencia | <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardiaca congestiva |
| <input type="checkbox"/> Depresión | <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica |
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> Osteoartrosis |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad de Parkinson | <input type="checkbox"/> Osteoporosis |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad hepática | <input type="checkbox"/> Síncope |
| <input type="checkbox"/> Enfermedades autoinmunes | <input type="checkbox"/> Temblor esencial |
| <input type="checkbox"/> Epilepsia | <input type="checkbox"/> Trastorno de ansiedad |
| <input type="checkbox"/> EPOC | <input type="checkbox"/> Trastorno psicótico |
| <input type="checkbox"/> Espasticidad | <input type="checkbox"/> Vértigo |
| <input type="checkbox"/> Glaucoma | <input type="checkbox"/> Otro |

24. Otras comorbilidades, Cuáles? a. _____ b. _____ c. _____
d. _____ e. No aplica _____

25. Uso de fármacos un mes antes de la fractura, durante la hospitalización y al egreso.

N	Fármacos un mes antes de la fractura	Fármacos durante la hospitalización	Fármacos al egreso hospitalario
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

9			
10			
11			
12			
13			

26. Si hubo consumo de benzodiazepinas (alprazolam, clonazepam, lorazepam), ¿éstas fueron por más de 4 semanas? a. Sí__ b. No__

27. Desenlace clínico:

- Vivo
- Muerto.

Nombre profesional que diligenció el cuestionario

Anexo 7. Aval de Bioética



Sello: ORIGINAL

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
COMITÉ DE BIOÉTICA
NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN

Código: CBE-SYR-162016



Página: 1 de 1

Pereira, 11 de Septiembre de 2017

Señor(a)

Luis Fernando Valladales Restrepo
Investigador Principal

Referencia: proyecto

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, ubicado en la oficina 12-803A del edificio 12, en la carrera 27 #10-02 del barrio Los Álamos de Pereira, con teléfono (8) 3137300 ext. 7742, en reunión ordinaria efectuada el día de hoy, según acta No 41, punto 03, numeral 3.2, ha aprobado el proyecto **“Relación entre polifarmacia, prescripciones potencialmente inapropiadas y diferencias entre las escalas de riesgo anticolinérgico en pacientes mayores de 65 años con fracturas no vertebrales. Estudio multicéntrico, Colombia, 2018”**, clasificado como investigación **sin riesgo**. El CBE-UTP deja constancia de lo siguiente:

1. Los autores del proyecto están calificados para ejecutarlo.
2. El proyecto posee las condiciones bioéticas y científicas adecuadas, está justificado y carece de riesgo para los seres humanos de los cuales se obtiene información.
3. Por ser una investigación sin riesgo sólo requiere la autorización de la(s) institución(es) responsable(s) de la custodia de la información requerida en la investigación.
4. Los autores están comprometidos en que cualquier cambio substancial en el proyecto original debe ser reportado al CBE-UTP, tan pronto como sea posible por el investigador principal, para las consideraciones y pronunciamientos pertinentes.

El CBE-UTP se acoge a las normas y estándares éticos, legales y jurídicos vigentes para la investigación en seres humanos (resolución 8430 de 1993, resolución 2378 de 2008 y Declaración de Helsinki). El CBE-UTP cuenta con 14 miembros activos y considera quórum a la presencia de la mitad más uno de sus miembros. Se anexa a esta notificación la lista de los asistentes a la reunión en la cual el proyecto fue aprobado, con las respectivas firmas.

Atentamente,

Carlos Alberto Isaza Mejía
Presidente Comité de Bioética
Universidad Tecnológica de Pereira

Anexo 8. Consentimiento informado

Grupo de investigación en farmacoepidemiología y farmacovigilancia Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma y Grupo Farmabac de la Universidad de Cartagena

Proyecto: Consistencia entre escalas de actividad anticolinérgica y prescripciones potencialmente inapropiadas en el adulto mayor con diagnóstico de fractura, en tres centros de referencia, Colombia, 2018

Investigador principal: Luis Fernando Valladales Restrepo. Medico, maestrante farmacología Universidad de Cartagena. Correo electrónico: lvalladalesr@unicartagena.edu.co

El Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, la Universidad Tecnológica de Pereira y el grupo de investigación Farmabac de la Universidad de Cartagena, están ejecutando la investigación mencionada con la finalidad de realizar una descripción de los aspectos demográficos, sociales, de evolución y manifestaciones clínicas así como de los tratamientos recibidos por los pacientes mayores de 60 años de edad con fracturas vertebrales y no vertebrales, en algunas instituciones prestadoras de salud en el país, determinando prescripciones potencialmente inapropiadas y carga anticolinérgica.

Los medicamentos anticolinérgicos hacen parte de las prescripciones más frecuentes y se sabe que la utilización de estos fármacos en la población anciana se asocia a disminución en la funcionalidad, fracturas, caídas y deterioro cognitivo. El estudio de los medicamentos potencialmente inapropiados en ancianos y en especial de los fármacos con propiedades anticolinérgicas, empleados específicamente en nuestra población, permitirá generar propuestas de intervención educativas en el personal médico con el fin de disminuir la carga anticolinérgicos, sus efectos adversos y los costos que estos conllevan para el sistema de salud, y sugerir la herramienta de evaluación de carga anticolinérgica más adecuada, sentando las bases para el desarrollo de una línea de investigación de farmacovigilancia en geriatría.

El objetivo de esta investigación es: Comparar tres escalas de carga anticolinérgica en pacientes ≥ 60 años con fracturas, en tres centros de referencia de Cartagena, y Manizales, Colombia.

Usted ha sido seleccionado para participar en la presente investigación, para lo cual garantizaremos total confidencialidad. Este trabajo se desarrollará sólo con las personas que acepten y firmen el consentimiento informado, conociendo que no se le generarán riesgos, dado que solamente se aplicará un cuestionario y se revisarán aspectos documentales de su historia clínica. Por lo anterior esta investigación ha sido clasificada como “investigación sin riesgo” según la resolución 8430 de 1993 y fue avalada por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira.

Al recibir éste documento y firmarlo, usted acepta participar voluntariamente en la investigación con sus términos y condiciones. Eso incluye básicamente permitir el

acceso a su historia clínica con el fin de recopilar las variables de interés y no se le realizará ningún tipo de intervención adicional. Es compromiso de los investigadores garantizar que la información se utilizará solo con fines científicos, que solucionen todos los problemas que surjan durante la investigación, además de suministrar el apoyo que usted requiera en cualquier momento durante su realización. Los productos de la investigación serán divulgados en revistas médicas y se presentarán en congresos de carácter científico.

Usted no incurrirá en ningún gasto adicional y su participación en esta investigación no será remunerada económicamente. Usted es libre de retirarse voluntariamente del estudio en el momento que lo desee, sin que esto afecte la atención que le brinda la institución prestadora de salud, ni el cuidado sobre su salud que la entidad le proporciona.

Si es su deseo, podrá consultar en cualquier momento para que le resuelvan todas sus preguntas relacionadas con la investigación en qué está participando. Al final del estudio su médico le informará los resultados obtenidos. Cualquier duda o inquietud podrá resolverla comunicándose con el médico Luis Fernando Valladales Restrepo, investigador del estudio, al teléfono: 3116325502 o al correo electrónico: lvalladalesr@unicartagena.edu.co. Los aspectos bioéticos de esta investigación puede consultarlos con el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira al correo electrónico: comitedebioetica@utp.edu.co.

Manifiesto que no he recibido presiones verbales, escritas y/o gestuales para participar en el estudio; que dicha decisión la he tomado en pleno uso de mis facultades mentales, sin encontrarme bajo efectos de medicamentos, drogas o bebidas alcohólicas, de forma consciente, autónoma y libre. Por lo tanto:

Yo, _____, identificado(a) con cédula de ciudadanía número _____, de _____, confirmo que, después de leer y comprender lo anterior y haber tenido la oportunidad de preguntar y solicitar cualquier explicación adicional, autorizo plenamente mi participación en la presente investigación.

Firma _____ Identificación _____

Fecha _____

Testigo: _____

Dirección: _____

Firma investigador: _____