

The seal of the University of Valencia is a large, light green circular emblem. It features a central shield with a cross and four smaller crosses in the quadrants. The shield is surrounded by a decorative border with intricate patterns. The text of the seal is in a stylized, gothic font.

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**INFLUENCIA DE LA POLIFARMACIA EN LA MORTALIDAD
POSTQUIRÚRGICA DEL ADULTO MAYOR CON
FRACTURA DE CADERA**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por:

D^a. ANA VALCUENDE ROSIQUE

Tutor:

Dr. FRANCISCO TARAZONA SANTABALBINA

Valencia, 9 de mayo de 2024

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCIÓN	4
I.1. Fractura de cadera en el adulto mayor	5
I.2. Fragilidad en el adulto mayor con fractura de cadera.....	6
I.3. Valoración geriátrica integral del adulto mayor con fractura de cadera	7
I.4. Medicamentos inadecuados en el adulto mayor con fractura de cadera.....	10
I.4.1. Medicamentos inadecuados y aumento del riesgo de caídas	13
I.4.2. Medicamentos inadecuados y aumento del riesgo de fractura de cadera	13
I.4.3. Medicamentos inadecuados y aumento de mortalidad tras fractura de cadera	14
I.5. Polifarmacia en el adulto mayor con fractura de cadera	15
I.6. Polifarmacia y mortalidad en el adulto mayor con fractura de cadera	17
II. HIPÓTESIS.....	19
III. OBJETIVOS	19
IV. MÉTODO.....	20
IV.1. Tamaño de muestra.....	20
IV.2. Criterios de elegibilidad.....	20
IV.3. Variables independientes o predictoras.....	20
IV.4. Variables clínicas dependientes	21
IV.5. Definición de polifarmacia	22
IV.6. Polifarmacia y eventos adversos durante el ingreso hospitalario	22
IV.7. Polifarmacia y duración de la estancia hospitalaria.....	22
IV.8. Polifarmacia y mortalidad.....	22
IV.9. Fármacos potencialmente inadecuados y mortalidad	23
IV.10. Análisis estadístico.....	23
IV.10.1. Estadística descriptiva.....	23
IV.10.2. Análisis bivariante	24
IV.10.3. Análisis multivariante	24

IV.11. Consideraciones éticas.....	24
V. RESULTADOS	25
V.1. Análisis descriptivo de la polifarmacia.....	26
V.2. Análisis descriptivo de los fármacos potencialmente inadecuados	27
V.2.1. Análisis descriptivo del grupo de hipotensores.....	30
V.2.2. Análisis descriptivo del grupo de benzodiazepinas e hipnóticos	31
V.2.3. Análisis descriptivo del grupo de antidiabéticos.....	32
V.2.4. Análisis descriptivo del grupo de antipsicóticos.....	34
V.2.5. Análisis descriptivo del grupo de opiáceos.....	35
V.2.6. Análisis descriptivo del grupo de fármacos para el tratamiento de la demencia.....	35
V.3. Polifarmacia y morbilidad durante el ingreso hospitalario.....	36
V.4. Polifarmacia y duración de la estancia hospitalaria.....	39
V.5. Polifarmacia y mortalidad.....	40
V.6. Fármacos potencialmente inadecuados y mortalidad	44
V.6.1. Hipotensores y mortalidad a 5 años	45
V.6.2. Benzodiazepinas e hipnóticos y mortalidad a 5 años.....	46
V.6.3. Antidiabéticos y mortalidad a 5 años	47
V.6.4. Antipsicóticos y mortalidad a 5 años	48
V.6.5. Opiáceos y mortalidad a 5 años.....	49
V.6.6. Fármacos para tratamiento de demencia y mortalidad a 5 años.....	50
VI. DISCUSIÓN	51
VII. CONCLUSIONES	58
VIII. BIBLIOGRAFÍA	59
IX. ANEXOS	68
Anexo I. Medicamentos inapropiados en geriatría. Priscus 2.0, v. abreviada	68
Anexo II. Fármacos con actividad anticolinérgica disponibles en España	71
Anexo III. Dictamen favorable CEIm.....	74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos)	25
Tabla 2. Características basales de los pacientes en los grupos sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).....	25
Tabla 3. Distribución de pacientes en función del número de fármacos utilizados.....	26
Tabla 4. Porcentaje de utilización de fármacos potencialmente inadecuados en la muestra estudiada	27
Tabla 5. Grupos de fármacos potencialmente inadecuados utilizados y sus asociaciones. FPI (fármacos potencialmente inapropiados). BDZ (benzodiacepinas).....	29
Tabla 6. Hipotensores (IECAS- Inhibidores enzima convertidora de angiotensina).....	30
Tabla 7. Benzodiacepinas e hipnóticos utilizados	32
Tabla 8. Antidiabéticos utilizados. DPP-4 (Dipeptidil peptidasa 4). SGLT-2 (Cotransportador sodio-glucosa tipo 2)	33
Tabla 9. Antipsicóticos utilizados	34
Tabla 10. Opiáceos utilizados	35
Tabla 11. Fármacos utilizados para el tratamiento de la demencia	36
Tabla 12. Comorbilidad (medida por el índice de Charlson) en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos).....	36
Tabla 13. Comorbilidad Mediada por el índice de Charlson en los grupos sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).....	37
Tabla 14. Eventos adversos de los pacientes durante el ingreso hospitalario (complicaciones totales y mayores) en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos)	37
Tabla 15. Eventos adversos de los pacientes durante el ingreso hospitalario (complicaciones totales y mayores), en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).....	38

Tabla 16. Tipo de complicaciones mayores durante el ingreso hospitalario en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos)	38
Tabla 17. Tipo de complicaciones mayores durante el ingreso hospitalario en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos)	39
Tabla 18. Duración de la estancia hospitalaria en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos)	39
Tabla 19. Duración de la estancia hospitalaria en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).....	40
Tabla 20. Porcentaje de mortalidad de los pacientes a los 30 días de la intervención, 6 meses, 1 año y 2 años, en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos)....	40
Tabla 21. Porcentaje de mortalidad a 30 días, 6 meses, 1 y 2 años: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).....	41
Tabla 22. Utilización de fármacos potencialmente inapropiados en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos)	44
Tabla 23. Utilización de fármacos potencialmente inapropiados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).....	44
Anexo 1. Tabla. Medicamentos inapropiados en geriatría. Priscus 2.0, versión abreviada.	68
Anexo 2. Tabla. Fármacos con actividad anticolinérgica disponibles en España. Fuente: Boletín Terapéutico Andaluz 2021. CADIME.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de polifarmacia (≥ 5 fármacos) en ≥ 65 años de 17 países europeos e Israel. Encuesta sobre Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE). (Midao L 2018).....	16
Figura 2. Distribución de pacientes en función de la presencia de polifarmacia	27
Figura 3. Número de grupos de fármacos potencialmente inadecuados utilizados por los pacientes	28
Figura 4. Número de hipotensores utilizados por paciente	31
Figura 5. Número de benzodiazepinas o hipnóticos utilizados por paciente.....	32
Figura 6. Número de antidiabéticos utilizados por paciente	34
Figura 7. Número de antipsicóticos utilizados por paciente.....	35
Figura 8. Curvas de supervivencia de los pacientes en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos). Método Kaplan- Meier.....	42
Figura 9. Curvas de supervivencia de los pacientes en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos). Método Kaplan- Meier	43
Figura 10. Curvas de supervivencia de los pacientes en el grupo de hipotensores y sin hipotensores. Método Kaplan- Meier	45
Figura 11. Curvas de supervivencia de los pacientes en el grupo de benzodiazepinas e hipnóticos y sin benzodiazepinas e hipnóticos. Método Kaplan- Meier	46
Figura 12. Curvas de supervivencia de los pacientes en el grupo de antidiabéticos y sin antidiabéticos. Método Kaplan- Meier	47
Figura 13. Curvas de supervivencia de los pacientes en el grupo de antipsicóticos y sin antipsicóticos. Método Kaplan- Meier	48
Figura 14. Curvas de supervivencia de los pacientes en el grupo de opiáceos y sin opiáceos. Método Kaplan- Meier	49
Figura 15. Curvas de supervivencia de los pacientes en el grupo de fármacos para el tratamiento de la demencia y sin ellos. Método Kaplan- Meier.....	50

ACRÓNIMOS UTILIZADOS

AAVD	Actividades avanzadas de la vida diaria
ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
AIVD	Actividades instrumentales de la vida diaria
BDZ	Benzodiazepinas
DE	Desviación estándar
FPI	Fármacos potencialmente inapropiados
FRIDS	Fármacos que aumentan el riesgo de caídas
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IECAs	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto nacional de estadística
OR	Odds ratio
OMS	Organización mundial de la salud

RESUMEN

HIPÓTESIS: La polifarmacia y los fármacos potencialmente inadecuados (FPI) pueden incrementar la morbilidad hospitalaria del adulto mayor con fractura de cadera, aumentando la mortalidad.

OBJETIVOS: Analizar la relación entre polifarmacia y morbilidad hospitalaria, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad. Así como, analizar la relación entre FPI y mortalidad.

MÉTODO: Estudio retrospectivo realizado en el Hospital de la Ribera (Alzira, Valencia) en pacientes >70 años intervenidos de fractura de cadera durante 2018.

RESULTADOS: El estudio incluyó 340 pacientes, el 71.2 % mujeres. El 59,7% con polifarmacia (≥ 5 fármacos), el 40,6% (5-9 fármacos) y el 19,1% con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos). La polifarmacia, en todos los rangos analizados, aumentó el número de complicaciones mayores y totales durante la hospitalización, y la mortalidad a 30 días, 6 meses, 1 y 2 años. La polifarmacia aumentó el riesgo de mortalidad a 5 años: HR 3,96 (≥ 5 fármacos); 4,2 (5-9 fármacos) y 4,3 (≥ 10 fármacos). El aumento de mortalidad a 5 años con la polifarmacia ajustada con sexo, edad y comorbilidades, fue de 2,87; 3,09 y 3,11 veces, respectivamente. La polifarmacia aumentó significativamente la utilización de FPI. Los hipotensores, benzodiazepinas e hipnóticos y antipsicóticos aumentaron la mortalidad a 5 años, mientras los antidiabéticos, opiáceos y fármacos antidemencia no afectaron a la supervivencia.

CONCLUSIONES: La polifarmacia aumenta la morbilidad hospitalaria y la mortalidad a corto, medio y largo plazo de los adultos con fractura de cadera. Los hipotensores, benzodiazepinas e hipnóticos y antipsicóticos aumentan la mortalidad a 5 años.

PALABRAS CLAVE: Polifarmacia, fármacos potencialmente inadecuados, fractura de cadera, adulto mayor, morbilidad, mortalidad.

ABSTRACT

HYPOTHESIS: Polypharmacy and potentially inappropriate medication (PIM) may increase hospital morbidity in older adults with hip fracture, increasing mortality.

OBJECTIVES: To analyse the relationship between polypharmacy and hospital morbidity, length of hospital stay and mortality. To analyse the relationship between PIM and mortality.

METHOD: Retrospective study conducted at the Hospital de la Ribera (Alzira, Valencia) in patients >70 years old operated on for hip fracture during 2018.

RESULTS: The study included 340 patients, 71.2 % women. 59.7 % with polypharmacy (≥ 5 drugs), 40.6 % (5-9 drugs) and 19.1 % with severe polypharmacy (≥ 10 drugs). Polypharmacy, in all ranges analysed, increased the number of major and total complications during hospitalisation, and mortality at 30 days, 6 months, 1 and 2 years. Polypharmacy increased the risk of 5-year mortality: HR 3.96 (≥ 5 drugs); 4.2 (5-9 drugs) and 4.3 (≥ 10 drugs). The 5-year mortality increase with polypharmacy adjusted for sex, age and comorbidities was 2.87, 3.09 and 3.11 times, respectively. Polypharmacy significantly increased PIM utilisation. Hypotensives, benzodiazepines and hypnotics and antipsychotics increased 5-year mortality, while antidiabetics, opioids and antidementia drugs did not affect survival.

CONCLUSIONS: Polypharmacy increases hospital morbidity and short-, medium- and long-term mortality in adults with hip fracture. Hypotensives, benzodiazepines and hypnotics and antipsychotics increase 5-year mortality.

KEYWORDS: Polypharmacy, potentially inappropriate medication, hip fracture, older adult, morbidity, mortality.

I. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento demográfico mundial es un fenómeno global con importantes implicaciones sociales, económicas y de salud pública. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la población ≥ 60 años en el mundo en el año 2023 supone un 10% del total y aumentará hasta el 16,7% en el 2030. En ese momento, el grupo de población ≥ 60 años habrá pasado de 1000 millones, en 2020, a 1400 millones. En 2050, la población mundial de personas ≥ 60 años se habrá duplicado. Asimismo, se prevé que el número de personas ≥ 80 años se triplique entre 2020 y 2050 (OMS 2023). En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, en 2022 el porcentaje de población ≥ 65 años se situaba en el 20,1% del total y alcanzará el 30,4% en torno al 2050 (INE 2023).

El envejecimiento de la población está intrínsecamente asociado al incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes o enfermedades neurodegenerativas, así como al crecimiento sostenido de procedimientos quirúrgicos, presentando desafíos únicos en términos de riesgos perioperatorios y morbilidad postoperatoria (López-Otín 2013, Neuman 2016). La fractura de cadera es un grave problema de salud pública que afecta con frecuencia a las personas mayores. Su prevalencia aumenta a medida que la población envejece, produciéndose en aproximadamente el 90% de los casos en mayores de 64 años (Serra JA 2002).

El paciente adulto mayor con fractura de cadera se caracteriza por la presencia de fragilidad, deterioro funcional y cognitivo, desnutrición y comorbilidades, que repercutirán negativamente en la morbilidad hospitalaria y los resultados clínicos (Inoue T 2020, Romero E 2023, Yan B 2022). El uso de medicamentos potencialmente inadecuados en el adulto mayor está asociado al aumento del riesgo de caídas, aumento del riesgo de fracturas de cadera y aumento del riesgo de mortalidad por fractura de cadera (Andersen CU 2020, Kragh EA 2016, Do Nascimento MM 2017). Asimismo, la polifarmacia está directamente relacionada con la iatrogenia por medicamentos en esta población, especialmente vulnerable debido a su fragilidad y a los cambios fisiológicos secundarios al envejecimiento, que producen una especial sensibilidad a la acción farmacológica de los medicamentos (Randles MA 2022, Saum KU 2017).

I.1. FRACTURA DE CADERA EN EL ADULTO MAYOR

Se estima que 6,3 millones de personas sufrirán una fractura de cadera en el año 2050 en todo el mundo (Zhang YW 2021). En España la incidencia de fracturas de cadera es de más de 150 casos anuales por 10.000 habitantes en la población general y de 511 casos anuales por cada 10.000 habitantes mayores de 65 años (González C 2021). En el año 2020 se produjeron 88.306 hospitalizaciones por fractura de cadera, el 29,01% en hombres y el 74,26% en mujeres, con un 88,04% de mayores de 65 años, según datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos del Sistema Nacional de Salud, con una mortalidad hospitalaria del 5,16% (SMS 2024).

En el año 2021, el informe del Registro Nacional de Fracturas de Cadera español publicó que se produjeron 10.068 hospitalizaciones por esta causa, con una edad media de 86,8 años y afectando a mujeres en el 75,4% de casos. La fractura más habitual fue la pertrocanterea (50,7%), seguida de la subcapital (40,8%), siendo intervenidos quirúrgicamente la práctica totalidad de los pacientes (98,2%). Respecto a los resultados clínicos, el 82,4% de los casos conservaron la movilidad previa autónoma, aunque con alta prevalencia de deterioro cognitivo (44,4%). La estancia hospitalaria media fue de 9,9 días, con un 4,9% de mortalidad hospitalaria y un 9,2% de mortalidad durante el primer mes (RNFC 2021).

Los factores de riesgo clásicamente relacionados con la incidencia de fractura de cadera incluyen edad, mujeres, antecedentes de caídas, raza caucásica, tabaquismo, alcoholismo, bajo peso corporal, vivir en residencias de ancianos, fracturas anteriores, antecedentes familiares de fractura, osteoporosis, artritis reumatoide, cáncer, asma, EPOC, enfermedad hepática y renal crónica, infarto, accidente cerebrovascular, epilepsia, demencia, párkinson, malabsorción, diabetes, tirotoxicosis, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, así como el uso de fármacos esteroides, estrógenos, terapia hormonal sustitutiva y psicofármacos como benzodiacepinas, hipnóticos, antipsicóticos, antidepresivos o antiepilépticos (Zhang YW 2021).

Estudios recientes han confirmado nuevos factores de riesgo, como la anorexia nerviosa, hiponatremia y nuevos grupos de fármacos, como diuréticos, IECAs, antagonistas de los receptores de la angiotensina, betabloqueantes, opiáceos, altas dosis de vitaminas B6 y B12, o inhibidores de la bomba de protones (Yu Y 2023). La causa fisiopatológica de la

fractura de cadera más frecuente en el adulto mayor son las caídas: el 88% de las fracturas de cadera en mayores de 65 años están relacionadas con caídas, siendo este porcentaje superior entre los mayores de 85 años (Moreland BL 2023). Diversas publicaciones científicas demuestran que el riesgo de caídas está directamente relacionado con la polifarmacia (ingesta de 5 o más medicamentos), siendo máximo si el paciente toma 10 o más medicamentos (Correa A 2019). Además, existen fármacos especialmente asociados con el riesgo de caída: los denominados medicamentos FRIDS (acrónimo de *Fall-Risk Increasing Drugs*), que incluyen psicofármacos (antipsicóticos, antidepresivos e hipnóticos-sedantes), antihipertensivos y antidiabéticos (Correa A 2019, Chiu MH 2015, Park H 2015, Seppala LJ 2018, Zia A 2015, Turégano M 2019, Bell D 2020).

I.2. FRAGILIDAD EN EL ADULTO MAYOR CON FRACTURA DE CADERA

La fragilidad es un síndrome geriátrico que se caracteriza por un incremento de la vulnerabilidad frente a noxas internas y externas, debido al declive acumulado de múltiples sistemas fisiológicos que disminuyen la capacidad de adaptación del organismo, predisponiéndole a eventos adversos de salud, mayores probabilidades de dependencia, e incluso la muerte. Es un estado o condición que precede a la discapacidad y que está intrínsecamente relacionada con el envejecimiento. Es multifactorial y dinámica (Heuberger 2011). La fragilidad aumenta de manera exponencial con el envejecimiento, con una prevalencia media del 3,2% a los 65 años, aumentando al 16,3% en mayores de 80 años y hasta el 23,1% a los 90 años (Abizanda P 2012). La fragilidad es un factor de riesgo asociado al aumento de complicaciones postoperatorias en adultos mayores intervenidos de fractura de cadera (OR 1,46). Los ancianos frágiles tienen mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (OR 1,68), mortalidad a los seis meses (OR 1,46) y mortalidad después del año (OR 2,24) (Song Y 2022). Además, el riesgo de estancias hospitalarias prolongadas es 1,15 veces más probable en los pacientes frágiles.

En el mismo sentido, otro metaanálisis confirma que los pacientes frágiles intervenidos de fractura de cadera presentan un aumento elevado de la mortalidad (OR 3,46), así como una mayor incidencia de complicaciones perioperatorias y prolongación de la estancia hospitalaria (Yan B 2022).

Para el diagnóstico de fragilidad pueden emplearse varias escalas. En el adulto mayor con fracturas, la escala FRAIL consta de cinco breves preguntas sobre fatiga, resistencia, capacidad aeróbica, enfermedades y pérdida de peso, clasificando a los pacientes en robustos, prefrágiles y frágiles. La escala permite asociar el grado de fragilidad del paciente con la duración de la estancia hospitalaria y las complicaciones postoperatorias, incluyendo el delirio, siendo superiores en el grupo de mayor fragilidad (Gleason LJ 2017).

Los datos publicados en la bibliografía permiten establecer la asociación entre fragilidad y polifarmacia. La prevalencia de la polifarmacia en el adulto frágil mayor de 60 años es del 59%, con un 22% de prevalencia de hiperpolifarmacia (10 o más medicamentos) (Toh JJY 2023). Otros autores reportan que el 75% de los adultos con polifarmacia son prefrágiles/frágiles, y la probabilidad de desarrollar prefragilidad en personas robustas es significativamente mayor en presencia de polifarmacia (Palmer K 2019). Además, la polifarmacia es un factor de riesgo de fragilidad (RR 1.72) (Wang X 2022) y la ingesta de 7 o más medicamentos al día se asocia con un riesgo 2.5 mayor de desarrollar fragilidad a lo largo de 8 años (Veronese N 2017).

La fragilidad y la polifarmacia son dos características del adulto mayor relacionadas bidireccionalmente, porque la fragilidad está relacionada con la presencia de multimorbilidad, y la polifarmacia es frecuente asociada a la multimorbilidad. Además, la polifarmacia se relaciona con la fragilidad debido a las reacciones adversas producidas por medicamentos y a la mayor presencia de medicamentos potencialmente inadecuados en adultos mayores con polifarmacia, situación que genera un incremento de la incidencia de síndromes geriátricos. A su vez, la iatrogenia producida por medicamentos puede facilitar, directa o indirectamente, el desarrollo de la fragilidad, empeorar el estado de fragilidad o impactar negativamente en los criterios de fragilidad (Randles MA 2022, Saum KU 2017).

I.3. VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL DEL ADULTO MAYOR CON FRACTURA DE CADERA

La valoración del adulto mayor con fractura de cadera debe realizarse de forma integral, incluyendo, además de la valoración clínica, la valoración funcional, cognitiva, social y farmacológica (Pérez N2011). La Valoración Funcional se realiza mediante la evaluación

de la independencia para la realización de las actividades de la vida diaria, la movilidad y la valoración nutricional. Las actividades de la vida diaria se dividen en básicas (ABVD), instrumentales (AIVD) y avanzadas (AAVD). Las ABVD son las esenciales para el autocuidado (baño, aseo, uso del WC, movilidad, capacidad de comer y vestirse). Las AIVD son las que permiten que la persona viva de forma autónoma (limpiar, lavar, cocinar, comprar, manejo de dinero, control de la medicación, uso del teléfono y del transporte). Las AAVD evalúan la capacidad del individuo para participar en la vida social de la comunidad (viajes, negocios, trabajo, ocio, aficiones, deportes).

La escala más utilizada para la valoración de las ABVD es el Índice de Barthel, que mide la independencia del anciano mediante diez ítems: alimentación, traslado sillón-cama, aseo, uso del retrete, baño o ducha, deambulación, subir/bajar escaleras, vestido, continencia fecal y continencia urinaria. Mediante esta escala los pacientes se agrupan en: pacientes con deterioro funcional (o dependencia) total, severo, moderado y leve. Es la escala de valoración funcional más empleada y es especialmente útil en patologías en las que la función se recupera lentamente con rehabilitación, como las fracturas de cadera (Perlado F 2001).

Las AIVD son más complejas, implican la capacidad previa de realizar las ABVD, y son más útiles en la detección de los primeros grados del deterioro funcional del paciente. La escala más utilizada para su valoración es la escala de Lawton y Brody, que utiliza ocho ítems: capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparar la comida, realizar el cuidado de la casa, lavado de la ropa, utilización de los medios de transporte y responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía.

La valoración nutricional del paciente es necesaria porque la desnutrición está asociada a peores resultados clínicos en adultos mayores con fractura de cadera, tanto en complicaciones postoperatorias y duración de la estancia hospitalaria, como en peor actividad funcional y aumento de la mortalidad. La prevalencia de malnutrición en este tipo de pacientes es elevada y varía entre el 7-26% (Inoue 2020). Las herramientas más utilizadas para la valoración nutricional en pacientes con fractura de cadera son las Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF) y la Mini Nutritional Assessment-Full Form (MNA-FF).

La escala MNA es una herramienta de cribado nutricional sencilla que incluye aspectos funcionales, psicológicos y cognitivos, evaluando la disminución del apetito y del peso, la existencia de enfermedades agudas y mentales y el índice de masa corporal (IMC). Además, en la puntuación de la versión corta, MNA-SF, se puede utilizar la circunferencia de la pantorrilla en lugar del IMC, lo que supone una ventaja debido a la dificultad de medir con precisión el peso corporal en el momento del ingreso de los pacientes con fractura de cadera, y podría ser la herramienta de cribado nutricional más adecuada para los resultados clínicos en pacientes con fractura de cadera.

La valoración cognitiva también es muy importante en el adulto mayor con fractura de cadera. El deterioro cognitivo aumenta exponencialmente a partir de los 65 años, así como el porcentaje de mujeres afectadas en los grupos de mayor edad. Se estima que el número de personas con deterioro cognitivo se triplique en todo el mundo en 2050, pasando de 55,2 millones a 130 millones. La prevalencia del deterioro cognitivo en España en adultos mayores de 85 años que viven en la comunidad se estima en un 45%.

Las personas con deterioro cognitivo tienen hasta tres veces más riesgo de sufrir una fractura de cadera, al tener mayor riesgo de fragilidad y caídas. Se estima que entre el 20-45% de pacientes con fractura de cadera presentan deterioro cognitivo. Además, en el adulto mayor con fractura de cadera existe una clara asociación entre el deterioro cognitivo y la mortalidad intrahospitalaria, así como peores resultados clínicos al mes de la fractura: menor recuperación funcional (capacidad de marcha no independiente del 44,4% vs 24,9% en los pacientes sin deterioro cognitivo), mayor porcentaje de institucionalización en residencias geriátrica (12,6% vs 12,0%) y mayor mortalidad (9,5% vs 4,6%) (Romero E 2023). En este contexto, el delirium postquirúrgico (síndrome neuropsiquiátrico agudo en el que se produce una alteración súbita y transitoria de la atención, la percepción y la conciencia) es una complicación frecuente en pacientes mayores intervenidos por fractura de cadera, asociada a un aumento de la morbilidad hospitalaria, progresión del deterioro cognitivo y mortalidad (Yang Y 2017). Asimismo, el deterioro cognitivo se asocia claramente con la polifarmacia, y especialmente los medicamentos psicótrpos y anticolinérgicos (Niikawa H 2017), siendo esta asociación más negativa en individuos con polifarmacia de larga duración (Rawle MF 2018). El metaanálisis de Zou Q y col. demostró una incidencia de delirium postoperatorio del 10,7% en adultos mayores con

fractura de cadera y que el uso de fármacos sedantes-hipnóticos incrementó más de seis veces el riesgo de aparición (OR 6,42) (Zhou Q 2021).

Finalmente, la valoración farmacológica en el adulto mayor con fractura de cadera es necesaria para detectar la polifarmacia, los medicamentos potencialmente inadecuados y la iatrogenia por medicamentos, que también repercutirán negativamente en los resultados clínicos (Kragh EA 2016).

I.4. MEDICAMENTOS INADECUADOS EN EL ADULTO MAYOR CON FRACTURA DE CADERA

Los cambios fisiológicos secundarios al envejecimiento afectan a la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, produciendo una mayor sensibilidad a los mismos. La iatrogenia por medicamentos, entendida como el daño o los efectos adversos que pueden originarse como resultado del uso de medicamentos, es un problema fundamental en el adulto mayor con fractura de cadera. Los principales factores de riesgo de iatrogenia por medicamentos son la edad avanzada, la comorbilidad, los medicamentos inadecuados y la polifarmacia. Se consideran medicamentos inadecuados en geriatría aquellos en los que el riesgo supera el beneficio existiendo alternativas más seguras para su utilización en personas mayores (O'Caomh R2019).

Para su identificación se han desarrollado herramientas basadas en la evidencia científica y consenso de expertos, entre las que destacan (García RA 2022):

- **Criterios Beers:** validado para mayores de 65 años ambulatorios o institucionalizados (excepto en situación paliativa). Creados en 1991, con una última actualización de la American Geriatric Society en 2019 (Croke L 2020), comprenden 30 fármacos o clases de fármacos que se deben evitar en adultos mayores en general, y 40 fármacos que se han de utilizar con cautela o evitar en algunos pacientes con determinadas enfermedades o trastornos. Cada criterio se acompaña de la explicación por la que es necesario evitarlo. Presentan como inconveniente una visión excesivamente norteamericana de la prescripción farmacológica que pone especial énfasis en fármacos no empleados en población europea.

- **Criterios STOP/START:** validado para atención primaria y hospitalaria. Publicados en 2008 y actualizados en 2015 y 2023 por la European Union Geriatric Medicine Society. Son criterios explícitos que resumen la evidencia sobre problemas de prescripción relevantes clínicamente relacionados con el uso de medicamentos potencialmente inapropiados (criterios STOPP) y con potenciales omisiones de prescripción (criterios START). Consideran interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad. La actualización de 2023 cuenta con 190 criterios STOPP/START (133 criterios STOPP y 57 criterios START). Se estructuran por sistemas fisiológicos, y cada criterio va acompañado de una explicación (Delgado E 2023).
- **Criterios LESS-CHRON (List of Evidence baSed depreScribing from CHRONic patients):** validado en España en 2017 para pacientes con multimorbilidad. Consta de 27 criterios o situaciones clínicas susceptibles de deprescripción, indicando la variable clínica a monitorizar y el tiempo mínimo de seguimiento del paciente tras la deprescripción (Rodríguez A 2017).
- **Lista PRISCUS:** Publicada en Alemania en 2010 y actualizada en 2023, comprende 83 medicamentos inadecuados en mayores de 65 años, explicando los efectos adversos y las posibles alternativas (Mann NK 2023). En el Anexo I se resumen los medicamentos inadecuados para el paciente geriátrico según la lista PRISCUS 2.0 (2023).

Entre los fármacos inadecuados para el adulto mayor, los fármacos anticolinérgicos tienen especial relevancia. Se utilizan para tratar trastornos muy prevalentes, como disfunciones urinarias, enfermedades respiratorias, afecciones gastrointestinales o trastornos psiquiátricos y pueden causar efectos adversos como estreñimiento, visión borrosa, sedación, retención urinaria, somnolencia y deterioro cognitivo.

Se estima que al menos el 50% de las personas mayores toma uno o más medicamentos con actividad anticolinérgica; 1 de cada 5 ancianos institucionalizados con demencia toma este tipo de fármacos, y 1 de cada 3 personas que acude a consulta por pérdida de memoria toma algún fármaco anticolinérgico y muestra mayor tendencia al deterioro cognitivo (Riter L 2021, Villalba AM 2020). Otros datos publicados muestran que entre el 33% y

50% de los medicamentos que toman las personas de edad avanzada tienen actividad anticolinérgica (Robert L 2018).

Los efectos adversos anticolinérgicos son acumulativos y dosis-dependientes, por lo que es recomendable cuantificar la carga colinérgica total (efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con efectos anticolinérgicos) para evaluar el riesgo y adoptar las medidas necesarias para reducirlo, tales como la deprescripción o sustitución de medicamentos. La carga anticolinérgica se cuantifica mediante escalas que clasifican el potencial anticolinérgico de los medicamentos en categorías, sumando la puntuación de cada medicamento incluido en la escala. La herramienta más recomendable para su cálculo es la Anticholinergic Burden Calculator, disponible en <https://www.anticholinergicscales.es>, una web que calcula la carga anticolinérgica total utilizando 10 escalas en un solo paso, y que permite identificar los fármacos sobre los que se puede actuar para optimizar el tratamiento.

Las personas de edad avanzada, frágiles y con polifarmacia son especialmente vulnerables a los fármacos anticolinérgicos, asociados con mayor deterioro de la funcionalidad física y cognitiva, así como un aumento del riesgo de caídas y de morbimortalidad.

También se ha demostrado la asociación entre carga anticolinérgica y delirium (asociado a peores resultados clínicos, deterioro cognitivo y funcional), aunque los resultados dependen de la herramienta utilizada para su cuantificación (Egberts A 2021). En el Anexo II se resumen los principales grupos de fármacos con actividad anticolinérgica (CADIME 2021). Asimismo, los adultos mayores tienen un riesgo incrementado de interacciones farmacológicas, debido a la polifarmacia, comorbilidad, inadecuado estado nutricional, fragilidad y alteración de la homeostasis. Según el metaanálisis de Hughes JE y col., la prevalencia de interacciones de medicamentos en adultos mayores que viven en la comunidad se estima en el 28,8%, calculada a partir de publicaciones con un amplio rango de prevalencia (0,8%-90,6%) en función de las características de los estudios (Hughes JE 2023). En el contexto de la fractura de cadera, los datos publicados en la literatura científica evidencian que los medicamentos inadecuados en el adulto mayor están asociados al aumento del riesgo de caídas, aumento del riesgo de fracturas de cadera y aumento del riesgo de mortalidad por fractura de cadera (Andersen CU 2020, Kragh EA 2016, Do Nascimento MM 2017).

I.4.1. Medicamentos inadecuados y aumento del riesgo de caídas

Como se ha indicado anteriormente, más del 88% de las fracturas de cadera en el adulto mayor están causadas por caídas. Existen publicaciones que demuestran que hasta el 90% de ancianos con fractura de cadera toman medicamentos que incrementan el riesgo de caídas, también conocidos como medicamentos FRIDS (Fall-Risk Increasing Drugs) (Andersen CU 2020). En los tres metaanálisis realizados por el grupo de Seppala y col. (de Vries M2018, Seppala L 2018a, Seppala L 2018b), encontraron que los siguientes grupos de fármacos FRIDS que aumentan el riesgo de caídas en adultos mayores de 60 años: antipsicóticos (OR 1,54), antidepresivos (OR 1,57), benzodiacepinas de acción larga (OR 1,81), benzodiacepinas de acción corta (OR 1,27), opiáceos (OR 1,60), antiparkinsonianos (OR 1,54), antiepilépticos (1,55), diuréticos de asa (OR 1,36) y digoxina (OR 2,06).

I.4.2. Medicamentos inadecuados y aumento del riesgo de fractura de cadera

El estudio realizado por Hyttinen V y col. en pacientes con fractura de cadera y enfermedad de Alzheimer, reveló que los medicamentos potencialmente inadecuados aumentan el riesgo de fractura de cadera en los pacientes que habían iniciado el tratamiento durante el año anterior al diagnóstico de la enfermedad (Hyttinen V 2017). También en este tipo de pacientes, otros autores constataron que los medicamentos antipsicóticos incrementan el riesgo de fractura desde el inicio del tratamiento (HR 1,54) y que este riesgo aumenta con la duración del mismo y el aumento de dosis (Koponen M 2017).

Otras publicaciones confirman el aumento del riesgo de fracturas en pacientes en tratamiento con antidepresivos, opioides, antiepilépticos, benzodiacepinas y antipsicóticos, siendo el riesgo más del doble con los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) y opioides, y 4,7 veces superior con la asociación de benzodiacepinas e IRSS (Westaway K 2019). Donnelly K y col. también evidencian el aumento del riesgo de fracturas de cadera en los pacientes en tratamiento con benzodiacepinas (RR 1,52) e hipnóticos como zolpidem, y zopiclona (RR 1,90). En este estudio, la utilización a corto plazo de estos fármacos (menos de 14 días) se asocia con un aumento del riesgo de fracturas aún superior (RR 2,40 y 2,39, respectivamente) (Donnelly K 2017). Asimismo, se ha demostrado el aumento del riesgo de fracturas con el uso de opiáceos en pacientes con Alzheimer (HR

1,96). El riesgo se observa durante los 2 primeros meses de uso (HR 2,37) y se atenúa después. Los resultados sugieren un aumento del riesgo de fractura de cadera al aumentar la potencia de los opiáceos: HR 1,75 con opiáceos débiles (combinaciones de codeína y tramadol), HR 2,10 con buprenorfina y HR 2,89 con opiáceos fuertes (oxicodona, fentanilo) (Taipale H 2019).

Por último, otras publicaciones relacionan las interacciones farmacológicas con el aumento de riesgo de fractura de cadera. En el estudio de Tolppanen A y col., en pacientes con Alzheimer y fractura de cadera, se constatan 49 interacciones de fármacos que aumentaban el riesgo de fractura, la mayor parte entre fármacos cardiovasculares y fármacos que actuaban a nivel del sistema nervioso (Tolppanen AM 2016).

I.4.3. Medicamentos inadecuados y aumento de mortalidad tras fractura de cadera

El uso de medicamentos inadecuados aumenta el tiempo de recuperación tras la fractura de cadera en mayores de 60 (definida como una capacidad funcional de al menos el 95% a la previa a la fractura), con un HR 0,69 (Iaboni A 2017). Además, el estudio de Gosch M y col. demuestra que el aumento de mortalidad a los 3 años en pacientes operados de fractura de cadera se asoció a tratamientos con medicamentos potencialmente inapropiados (según criterios STOP/START), con un aumento del riesgo del 28% (OR 1,28) (Gosch M 2014). Respecto a los fármacos con actividad anticolinérgica, el estudio de Birkmose y col., evidencia el aumento de la mortalidad en pacientes mayores de 64 años intervenidos de fractura de cadera en tratamiento con fármacos anticolinérgicos. La mortalidad a 30 días de la intervención aumentó del 7% para los pacientes sin carga colinérgica al 16% para los pacientes con la máxima carga colinérgica (OR 2,5). El HR equivalente para la mortalidad a 365 días fue de 1,9. Además de la carga colinérgica, el número de fármacos anticolinérgicos está directamente asociado per se con el aumento de la mortalidad. En comparación con los pacientes sin fármacos anticolinérgicos, las OR ajustadas para la mortalidad a 30 días fue de 1,6; 1,9 y 2,3 para los pacientes con 1, 2 o más de 3 fármacos anticolinérgicos y los HR para la mortalidad a 365 días 1,4; 1,6 y 1,8 respectivamente (Birkmose ALL 2023).

I.5. POLIFARMACIA EN EL ADULTO MAYOR CON FRACTURA DE CADERA

Se define polifarmacia al uso simultáneo de varios medicamentos. Aunque no existe una definición estándar, la definición más aceptada de polifarmacia en la literatura científica es el uso simultáneo de cinco o más medicamentos (Pazan F 2021), definición utilizada en el 49% de los estudios evaluados en el metaanálisis de Delara M y col. (Delara M 2022). No obstante, existen múltiples definiciones de polifarmacia. (Delara M 2022, Gomes MS 2019, Masnoon N 2017, McMahon M 2020, Trevisan C 2019). La gran mayoría de ellas son definiciones numéricas que solo utilizan el número de fármacos para establecer la presencia de polifarmacia. Son heterogéneas y algunas asocian términos como polifarmacia menor, leve, moderada, mayor, severa o polifarmacia excesiva, para caracterizar la gravedad de la polifarmacia. El rango numérico oscila entre ≥ 2 medicamentos (Delara M 2022), 4-5 medicamentos (Masnoon N 2017), 5-9 fármacos (Gallagher C 2020). Además, existen definiciones de polifarmacia que también tienen en cuenta la duración del tratamiento, como 2 o más medicamentos durante 240 días, 5-9 medicamentos durante 90 días, 5 o más medicamentos en el mismo mes; así como definiciones numéricas que incluyen el ámbito sanitario (5-9 medicamentos durante la estancia hospitalaria) o definiciones cualitativas como la prescripción de cinco o más medicamentos, incluyendo al menos un fármaco considerado potencialmente inadecuado para adultos mayores (Pazan F 2021, Gomes MS 2019).

Los datos publicados en la literatura científica establecen que la prevalencia de la polifarmacia en Europa es muy variable, oscilando entre el 4% y el 96%, en función del grupo de edad, la definición, el entorno sanitario y la región (Pazan F 2021). En ancianos de ≥ 65 años que viven en la comunidad oscila entre el 26,3-39,9%, aumentando en los grupos de mayor edad, siendo del 25,3% en pacientes de 65-74 años, 36,4% en pacientes de 75-84 años y del 46,5% en pacientes mayores de 84 años. Respecto a la distribución por género, es casi idéntica en hombres y en mujeres, con una prevalencia global sobre el 32% (Midao L 2018).

En la *figura 1* se muestra la prevalencia de polifarmacia (≥ 5 fármacos) en adultos mayores de 17 países europeos e Israel, según la Encuesta sobre Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE) (Midao L 2018).

La prevalencia global estimada en España es del 31,6% (IC 95%: 31,0-32,1%). Por grupos de edad, de 65-74 años es del 25,1%, de 75-84 años % del 36% y en ≥ 85 años del 47,2% (Midao L 2018).

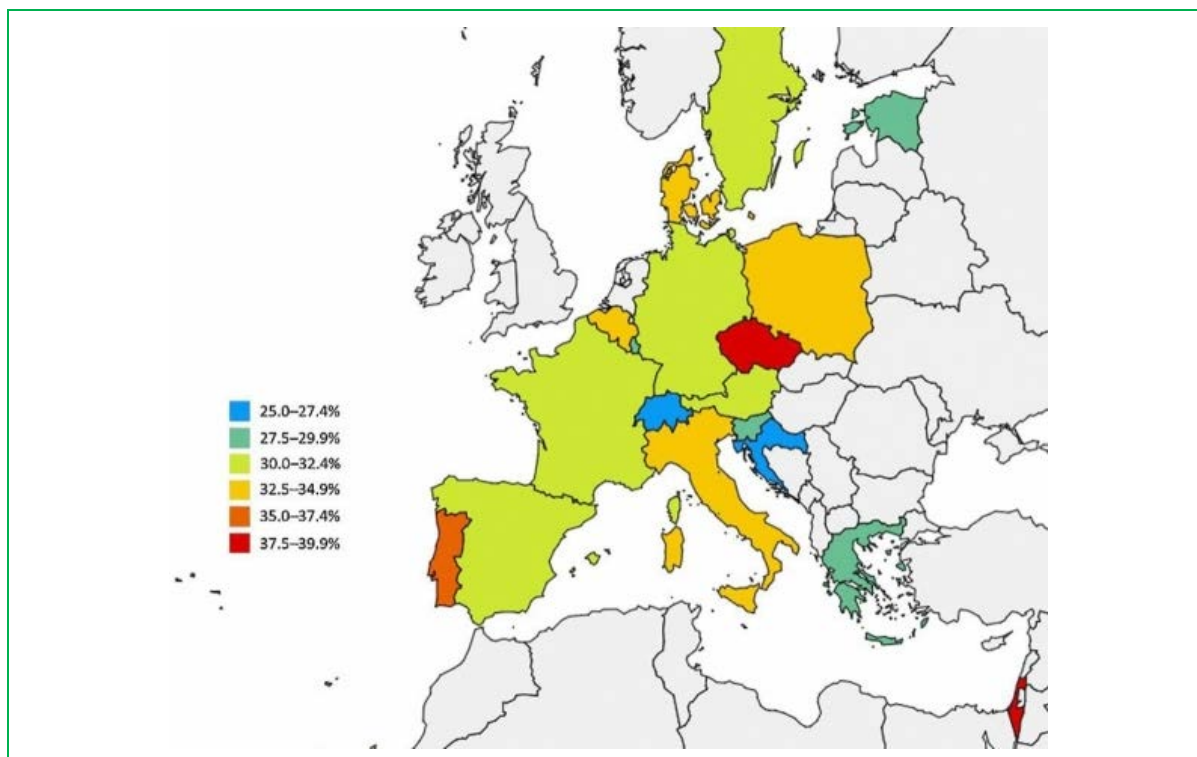


Figura 1. Prevalencia de polifarmacia (≥ 5 fármacos) en ≥ 65 años de 17 países europeos e Israel. Encuesta sobre Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE). (Midao L 2018).

Otros autores estiman que la prevalencia de polifarmacia en adultos de 65 o más años en España es del 37,5% y la hiperpolifarmacia (11 o más medicamentos simultáneos) en el 2,5% (Gutiérrez-Valencia M 2019), con variaciones importantes entre distintas comunidades autónomas, siendo Andalucía, Galicia y Navarra las más altas, lo que podría justificarse por variables sociodemográficas y diferencias entre los sistemas de salud.

En Europa, otras publicaciones encuentran una prevalencia del 44% (5 o más medicamentos) y 11,7% (10 o más medicamentos) (Morin L 2018). En el GLISTEN (Gruppo di Lavoro Italiano Sarcopenia-Trattamento e Nutrizione), la prevalencia de polifarmacia (5 o más medicamentos al día), previa al ingreso de pacientes en las salas de geriatría y medicina interna de 12 hospitales italianos, fue del 70,2%. En la misma cohorte, la prevalencia de hiperpolifarmacia (10 o más medicamentos al día) fue del 13% (Agosta L 2019).

Los factores asociados a polifarmacia son: multimorbilidad, dependencia para las actividades básicas de la vida diaria, peor autopercepción de salud, obesidad, viudedad y múltiples contactos con el sistema sanitario (Gutiérrez-Valencia M 2019). Entre las consecuencias clínicas negativas derivadas de la polifarmacia destacan (Morin M 2018, Mohamed MR 2020, Leelakanok N 2019):

- Mayor riesgo de efectos adversos a medicamentosos.
- Menor adherencia al tratamiento.
- Mayor riesgo de delirium, malnutrición y caídas.
- Mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, toxicidad por quimioterapia y deterioro físico y funcional en pacientes mayores oncológicos.
- Aumento ingresos hospitalarios.
- Aumento del riesgo de mortalidad.

I.6. POLIFARMACIA Y MORTALIDAD EN EL ADULTO MAYOR CON FRACTURA DE CADERA

Existen publicaciones que demuestran que la polifarmacia está relacionada con aumento de muerte en general. El metaanálisis realizado por Leelakanok N y col. en 2017, en el que incluyeron 47 estudios, reportó una asociación global entre la polifarmacia y riesgo de muerte (OR 1,08). Cuando la polifarmacia se dividió en rangos, se constata un aumento creciente del riesgo de mortalidad con el aumento del número de medicamentos: OR 1,24; 1,31; 1,59 y 1,96, con el uso simultáneo de 1-4 medicamentos, 5 medicamentos, 6-9 medicamentos y 10 o más medicamentos, respectivamente (Leelakanok N 2017). Asimismo, Davies LE y col., evidenciaron que el riesgo de mortalidad por cualquier causa aumenta un 3% por cada medicamento adicional prescrito al paciente ≥ 85 (OR 1,03) (Davies LE 2022). Otras publicaciones revelan la asociación entre polifarmacia y hospitalización en general, hospitalización por fracturas y aumento de días de hospitalización por persona y año (Chang Ti 2020, Lu WH 2015, Lalic S 2016).

Sin embargo, otras publicaciones solo encuentran la asociación de polifarmacia con hospitalización y la mortalidad en adultos mayores frágiles y prefrágiles, pero no en adultos mayores robustos (Bonaga B 2018). Y también se han publicado artículos que no muestran una asociación tan evidente entre polifarmacia y complicaciones quirúrgicas,

como la de McIsaac DI y col., que analizó la asociación de la polifarmacia con las complicaciones quirúrgicas y mortalidad a los 90 días en ancianos sometidos a cirugía no cardiaca electiva. La mortalidad fue superior en los pacientes con polifarmacia (HR 1,21), pero los análisis de sensibilidad no confirmaron el aumento de mortalidad cuando sólo se consideraron los medicamentos de alto riesgo, y el efecto disminuyó cuando sólo se consideraron los medicamentos del mes anterior a la intervención (HR 1,07) (McIsaac DI 2018).

En el contexto del adulto mayor hospitalizado por fractura de cadera, existen pocas publicaciones que analicen la asociación de la polifarmacia y mortalidad, y los resultados son contradictorios. En el estudio Kragh Ekstam A y col., se observó que el uso de 5 o más medicamentos aumentaba la mortalidad a los 30 días de la cirugía por fractura de cadera (OR 1,62) y al año (OR 1,50). Lo mismo ocurría con la ingesta de 4 o más FRIDs (medicamentos que aumentan el riesgo de caídas), con un incremento del riesgo de mortalidad en los primeros 30 días (OR 2,01), en los 90 días (OR 1,56) y al año (OR 1,43) (Kragh Ekstam A 2016).

Sin embargo, Härstedt M y col. analizaron la influencia de la polifarmacia y de determinadas clases de fármacos en los reingresos y mortalidad tras la cirugía de cadera, constatando que el número total de medicamentos en el momento del alta es predictivo del reingreso hospitalario (OR 1,08), pero no es predictivo de la mortalidad (Härstedt M 2016), siendo necesarios estudios adicionales que verifiquen la influencia de la polifarmacia en la mortalidad de los pacientes intervenidos de fractura de cadera.

II. HIPÓTESIS

La polifarmacia y los fármacos potencialmente inadecuados pueden incrementar la incidencia de complicaciones y de síndromes geriátricos durante el ingreso hospitalario del adulto mayor con fractura de cadera, aumentando la mortalidad a corto, medio y largo plazo.

III. OBJETIVOS

Analizar, en una cohorte de pacientes adultos mayores con hospitalización para cirugía urgente de cadera, la asociación entre:

1. Polifarmacia y eventos adversos durante el ingreso hospitalario.
2. Polifarmacia y estancia hospitalaria.
3. Polifarmacia y mortalidad a corto, medio y largo plazo.
4. Fármacos hipotensores, benzodiacepinas e hipnóticos, antipsicóticos (inhibidores de la colinesterasa y memantina), antidiabéticos y opioides sobre la supervivencia.

IV. MÉTODO

Estudio retrospectivo unicéntrico realizado en el Hospital Universitario de la Ribera (Alzira, Valencia). Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de fractura de cadera durante el año 2018 que recibieron seguimiento por parte del Servicio de Geriátrica. Los pacientes se siguieron durante 5 años.

IV.1. TAMAÑO DE MUESTRA

Se recogieron datos de 340 pacientes consecutivos no seleccionados ingresados en el hospital con fractura de cadera durante todo el año 2018. La potencia calculada del estudio con la muestra reclutada, con un error alfa fijo del 5% y una diferencia en la mortalidad a los 12 meses del alta hospitalaria por fractura de cadera entre pacientes con y sin polifarmacia del 10% (Altunova M 2023), fue del 87.5% (Domenech JM 2012).

Los datos se obtuvieron mediante revisión de la historia clínica electrónica, registrada en los programas de prescripción ambulatoria de la Comunidad Valenciana, Abucasis® y de prescripción hospitalaria del Hospital de la Ribera, NouSIS®, y se introdujeron en una base de datos anonimizada creada en el programa informático Microsoft Excel®.

IV.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Criterios de inclusión

- Pacientes de 70 años o más hospitalizados por fractura de cadera.

Criterios de exclusión

- Fracturas de cadera patológicas.
- Expectativa de vida inferior a seis meses de cualquier etiología.

IV.3. VARIABLES INDEPENDIENTES O PREDICTORIAS

Se recogieron las siguientes variables independientes o predictorias:

- Sexo
- Edad

- Índice de comorbilidad de Charlson (ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos) (Charlson ME 1987).
- Fecha de ingreso hospitalario
- Fecha de intervención quirúrgica
- Fecha de alta hospitalaria
- Duración de la estancia hospitalaria
- Número de complicaciones totales, desglosando las complicaciones mayores, durante el ingreso hospitalario
- Fecha de fallecimiento
- Número total de fármacos prescritos en la fecha del ingreso hospitalario por fractura de cadera
- Fármacos prescritos, en la fecha del ingreso hospitalario por fractura de cadera, de los siguientes grupos terapéuticos:
 - Hipotensores (diuréticos, antagonistas angiotensina II, antagonistas del calcio, antagonistas alfaadrenérgicos, betabloqueantes, diuréticos, IECAs, nitratos)
 - Benzodiazepinas e hipnóticos (zolpiden, zopiclona, clometiazol)
 - Antipsicóticos
 - Fármacos para el tratamiento de la demencia
 - Antidiabéticos
 - Opiáceos

IV.4. VARIABLES CLÍNICAS DEPENDIENTES

Se calculó la mortalidad de los pacientes tras el ingreso hospitalario por fractura de cadera a los siguientes tiempos:

- Mortalidad durante el ingreso hospitalario
- Mortalidad a los 30 días
- Mortalidad a los 6 meses
- Mortalidad al año
- Mortalidad a los 2 años
- Mortalidad a los 5 años

IV.5. DEFINICIÓN DE POLIFARMACIA

Se definió la polifarmacia como la utilización de 5 o más fármacos, siguiendo el criterio más utilizado en la bibliografía (Delara M 2022).

Posteriormente, se realizó un análisis pormenorizado diferenciando entre polifarmacia (5-9 fármacos) y polifarmacia severa (≥ 10 fármacos), como también han hecho otros autores (Masnoo 2017).

IV.6. POLIFARMACIA Y EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

Los eventos adversos se analizaron a través de las complicaciones totales que presentaron los pacientes durante el ingreso hospitalario por intervención urgente de fractura de cadera, de las que se desglosaron para su análisis individual las mayores.

Se incluyeron como complicaciones mayores: delirium, anemia, eventos adversos cardiacos, digestivos y respiratorios, infecciones del tracto urinario, de la herida quirúrgica y respiratorias.

En un primer análisis, se evaluó la relación entre polifarmacia (≥ 5 fármacos) y los eventos adversos de los pacientes durante el ingreso hospitalario.

En un segundo análisis se diferenció entre polifarmacia (5-9 fármacos) y polifarmacia severa (≥ 10 fármacos) y se evaluó la influencia de ambas sobre la incidencia de eventos adversos.

IV.7. POLIFARMACIA Y DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Asimismo, se analizó la influencia de la polifarmacia, así como la polifarmacia/polifarmacia severa sobre la duración de la estancia hospitalaria.

IV.8. POLIFARMACIA Y MORTALIDAD

Para evaluar la relación entre polifarmacia y, polifarmacia/polifarmacia severa, sobre la mortalidad, se analizó su influencia sobre las siguientes variables de mortalidad:

- Mortalidad hospitalaria
- Mortalidad a los 30 días
- Mortalidad a los 6 meses
- Mortalidad al año
- Mortalidad a los 2 años
- Mortalidad a los 5 años

IV.9. FÁRMACOS POTENCIALMENTE INADECUADOS Y MORTALIDAD

Del mismo modo, se analizó la relación entre la utilización de fármacos potencialmente inadecuados en un porcentaje considerable de pacientes, y mortalidad. Para ello, se tuvieron en cuenta los siguientes grupos de fármacos:

- A. Hipotensores
- B. Benzodiazepinas e hipnóticos
- C. Antipsicóticos
- D. Fármacos para el tratamiento de la demencia
- E. Antidiabéticos
- F. Opioides

Para cada grupo de fármacos, se evaluó su influencia sobre la supervivencia a corto, medio y largo plazo.

IV.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics® versión 23 de IBM.

IV.10.1. Estadística descriptiva

Las variables cualitativas o categóricas se describieron mediante frecuencias y las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

Para la descripción de las variables cuantitativas, previamente se analizó la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se describieron mediante medias y

desviación estándar, en el caso de que la distribución cumpliera criterios de normalidad, o medianas junto a los rangos intercuartílicos, en el caso contrario.

IV.10.2. Análisis bivariante

Para la comparación estadística se utilizaron las siguientes pruebas:

- Para las variables categóricas o cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson.
- Para las variables cuantitativas con criterios de distribución normal se realizó el test exacto de Fisher para variables dicotómicas, y la prueba ANOVA para variables politómicas.

IV.10.3. Análisis multivariante

Además, se realizó un análisis de la supervivencia de los pacientes a 5 años mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier y se analizó la influencia de la polifarmacia, así como la polifarmacia/polifarmacia severa, sobre la supervivencia, mediante el test Log-Rank.

Por último, se realizó un análisis multivariante de las variables asociadas a la mortalidad mediante la regresión de Cox. En todos los contrastes de hipótesis se seleccionó un nivel de significación, o riesgo alfa, del 5%.

IV.11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Ribera y en el desarrollo del estudio se siguieron las directrices de la Declaración de Helsinki.

V. RESULTADOS

El estudio incluyó 340 pacientes adultos mayores intervenidos de fractura de cadera en el año 2018 en el Hospital Universitario de la Ribera (Alzira, Valencia) a cargo del Servicio de Geriátrica, el 71,2 % de la muestra fueron mujeres (n=242) y el 28,8% hombres (n=98). La edad media de los pacientes fue de 84,62 (DE 5,97) años, con un rango de 71 a 100 años.

En las *tablas 1 y 2* se muestran las características basales de los pacientes en los grupos analizados. No se detectaron diferencias significativas en la distribución de sexos en todos ellos, pero los pacientes con polifarmacia presentaron una mayor edad.

Tabla 1. Características basales de los pacientes en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos)

	SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos) (N=137)	CON POLIFARMACIA (≥ 10 fármacos) (N=203)	p Valor
Mujer: N (%)	102 (74,5%)	140 (69,0%)	p > 0,05
Hombre: N (%)	35 (25,5%)	63 (31%)	p > 0,05
Edad: Años (DE)	83,4 (5,8)	85,5 (5,9)	p < 0,001

Tabla 2. Características basales de los pacientes en los grupos sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos)

	SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos) (N=137)	CON POLIFARMACIA (5-9 fármacos) (N=138)	CON POLIFARMACIA SEVERA (≥ 10 fármacos) (N=65)	p Valor
Mujer: N (%)	101 (74,8%)	100 (72,5%)	40 (61,5%)	p > 0,05
Hombre: N (%)	34 (25,2%)	38 (27,5%)	25 (38,5%)	p > 0,05
Edad: Años (DE)	83,3 (5,8)	86,2 (5,7)	83,9 (6,0)	p < 0,001

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POLIFARMACIA

En la *tabla 3* se muestra la distribución de pacientes en función del número de fármacos prescritos a fecha del ingreso hospitalario por fractura de cadera.

Tabla 3. Distribución de pacientes en función del número de fármacos utilizados.

Número de fármacos prescritos	Pacientes N (%)		Número de fármacos prescritos	Pacientes N (%)	
0	34	137 (40,3%)	14	3	65 (19,1%)
1	23		15	3	
2	26		16	5	
3	22		17	2	
4	32		18	1	
5	25	138 (40,6%)	19	-	
6	32		20	-	
7	30		21	1	
8	24		22	1	
9	27		23	-	
10	19	65 (19,1%)	24	-	
11	8		25	-	
12	10		26	1	
13	11		Total	340	100%

De acuerdo con la definición más frecuentemente utilizada en la literatura de polifarmacia (uso de ≥ 5 fármacos), el 40,3% (n=137) de los pacientes se incluyeron en el grupo sin polifarmacia y el 59,7% (n=203) en el grupo con polifarmacia.

Cuando se diferenció entre polifarmacia (5-9 fármacos) y polifarmacia severa (10 o más fármacos), el 40,3% (n=137) se clasificaron como pacientes sin polifarmacia, el 40,6% (n=138) como pacientes con polifarmacia y el 19,1% (n=65) como pacientes con polifarmacia severa. En la *figura 2* se muestra la distribución de pacientes.

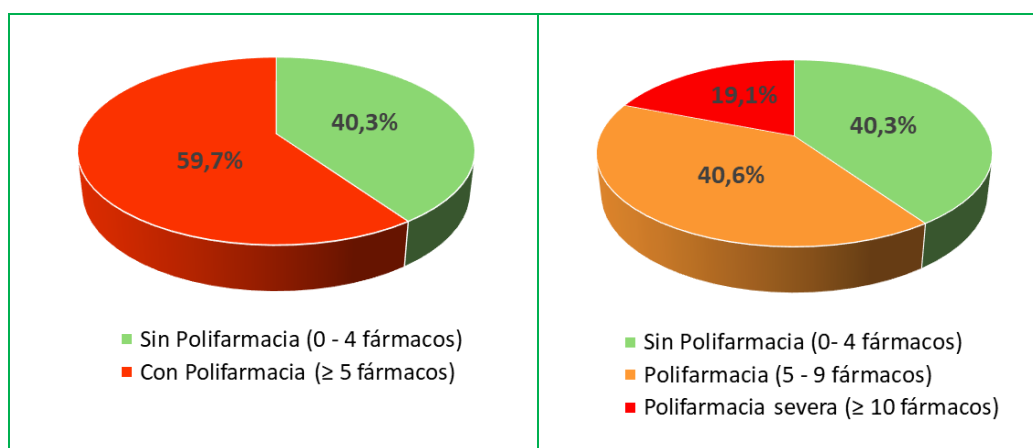


Figura 2. Distribución de pacientes analizados en función de la presencia de polifarmacia.

V.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS FÁRMACOS POTENCIALMENTE INADECUADOS

En la *tabla 4* se resume la prevalencia de tratamientos con fármacos potencialmente inadecuados en la fecha de ingreso hospitalario por fractura de cadera en la muestra de pacientes estudiada (n=340). El 59,1% de los pacientes estaban siendo tratados con hipotensores, el 37,6% con benzodiacepinas e hipnóticos, el 22,4% con antidiabéticos (insulinas y antidiabéticos orales), el 17,1% con antipsicóticos, el 12,9% con opiáceos y el 6,5% con fármacos para el tratamiento de la demencia.

Tabla 4. Porcentaje de utilización de fármacos potencialmente inadecuados en la muestra estudiada.

Fármacos potencialmente inadecuados	Pacientes (N=340)	
	N	(%)
Hipotensores	201	59,1%
Benzodiacepinas e hipnóticos	128	37,6%
Antidiabéticos	76	22,4%
Antipsicóticos	58	17,1%
Opiáceos	44	12,9%
Fármacos tratamiento demencia	22	6,5%

Un porcentaje elevado de pacientes tomaba fármacos potencialmente inadecuados de más de un grupo de los analizados: el 48,5% de 2 o más grupos, el 21,8% de 3 o más y el 6,5% de 4 o más grupos de fármacos potencialmente inadecuados (*figura 3*).

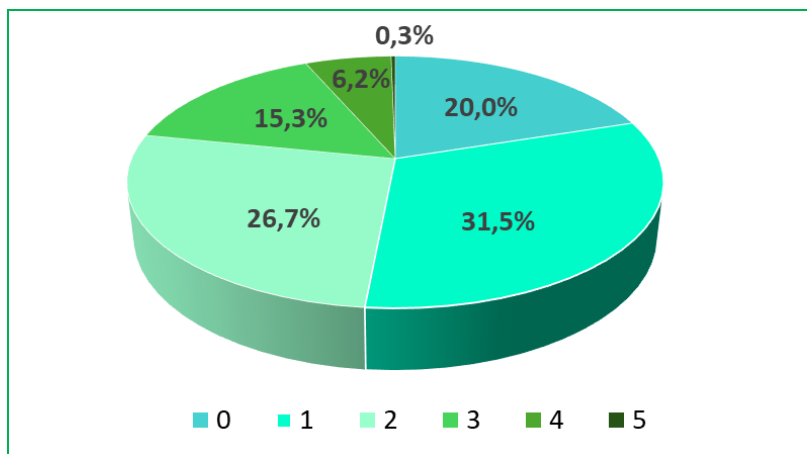


Figura 3. Número de grupos de fármacos potencialmente inadecuados utilizados por los pacientes.

En la *tabla 5* se especifican los grupos de fármacos potencialmente inadecuados utilizados y sus asociaciones, ordenados por frecuencia. Globalmente, el tratamiento con hipotensores fue el más frecuente, en el 17,1% (n=58) de pacientes, seguido de las asociaciones entre benzodiazepinas e hipnóticos con hipotensores en el 9,1% (n=31) de pacientes, la de hipotensores con antidiabéticos en el 5,6% (n=19) y benzodiazepinas e hipnóticos con hipotensores y antidiabéticos en el 5,0% (n=17), hipotensores con antipsicóticos en el 3,2% (n=11) y BDZ/hipnóticos con hipotensores y opiáceos en el 2,9% (n=10) de los pacientes.

Tabla 5. Grupos de fármacos potencialmente inadecuados utilizados y sus asociaciones. FPI (fármacos potencialmente inapropiados). BDZ (benzodiacepinas).

FÁRMACOS POTENCIALMENTE INADECUADOS (FPI)	PACIENTES N (%)	
Pacientes con UN grupo de FPI (N=107; 31,5%)		
Hipotensores	58	54,2%
BDZ/hipnóticos	22	20,5%
Antidiabéticos	14	13,1%
Antipsicóticos	6	5,6%
Opiáceos	5	4,7%
Tratamiento demencia	2	1,9%
Pacientes con DOS grupos de FPI (N=91; 26,7%)		
BDZ/hipnóticos + hipotensores	31	34,1%
Hipotensores + antidiabéticos	19	20,8%
Hipotensores + antipsicóticos	11	12,1%
Hipotensores + opiáceos	9	9,9%
BDZ/hipnóticos + antipsicóticos	8	8,8%
BDZ/hipnóticos + opiáceos	3	3,3%
Antipsicóticos + tratamiento demencia	3	3,3%
Hipotensores + tratamiento demencia	3	3,3%
BDZ/hipnóticos + antidiabéticos	2	2,2%
BDZ/hipnóticos + tratamiento demencia	2	2,2%
Pacientes con TRES grupos de FPI (N=52; 15,3%)		
BDZ/hipnóticos + hipotensores + antidiabéticos	17	32,7%
BDZ/hipnóticos + hipotensores + opiáceos	10	19,2%
Hipotensores + antipsicóticos + antidiabéticos	8	15,4%
Hipotensores + antipsicóticos + tratamiento demencia	5	9,6%
Hipotensores + opiáceos + antidiabéticos	3	5,8%
Hipotensores + tratamiento demencia + antidiabéticos	3	5,8%
BDZ/hipnóticos + antipsicóticos + tratamiento demencia	2	3,8%
BDZ/hipnóticos + antipsicóticos + opiáceos	2	3,8%
BDZ/hipnóticos + opiáceos + antidiabéticos	2	3,8%
Pacientes con CUATRO grupos de FPI (N=21; 6,2%)		
BDZ/hipnóticos + hipotensores + opiáceos + antidiabéticos	8	38,1%
BDZ/hipnóticos + hipotensores + antipsicóticos + antidiabéticos	6	28,6%
BDZ/hipnóticos + hipotensores + antipsicóticos + Opiáceo	4	19,0%
BDZ/hipnóticos + hipotensores + Tto demencia + opiáceos	2	9,5%
BDZ/hipnóticos + hipotensores + antipsicóticos + Tto demencia	1	4,8%
Pacientes con CINCO grupos de FPI (N=1; 0,3%)		
BDZ/Hipnót + Hipotensor + Antipsicótis + Opiác + Antidiab	1	100%

V.2.1. Análisis descriptivo del grupo de hipotensores

En el momento del ingreso hospitalario por fractura de cadera, el 59,1% de pacientes (n=201) utilizaban fármacos hipotensores, muchos de ellos en asociaciones.

En la *tabla 6* se indican los hipotensores utilizados (n=407 fármacos), clasificados por grupos terapéuticos y ordenados de mayor a menor frecuencia. Los hipotensores más utilizados fueron los diuréticos (59,7% pacientes), antagonistas de la angiotensina II (40,8%), antagonistas del calcio (37,3%), IECAs (25,9%) y betabloqueantes (24,9%).

Tabla 6. Hipotensores utilizados. (IECAs – Inhibidores enzima convertidora de angiotensina).

HIPOSENSORES	PACIENTES N (%)	HIPOSENSORES	PACIENTES N (%)
Diuréticos:	120 (59,7%)	IECAs:	52 (25,9%)
Hidroclorotiazida	46	Enalaprilol	26
Furosemida	39	Ramiprilol	14
Torasemida	15	Fosinoprilol	4
Espironolactona	9	Captoprilol	3
Eplerenona	4	Lisinoprilol	3
Indapamida	4	Imidaprilol	1
Amilorida	2	Delaprilol	1
Clortalidona	1		
Antagonistas angiotensina II:	82 (40,8%)	Betabloqueantes:	50 (24,9%)
Valsartan	28	Bisoprolol	34
Olmesartan	16	Atenolol	6
Candesartan	13	Nevibolol	5
Irbesartan	11	Propranolol	3
Losartan	8	Carvedilol	2
Eprosartan	4		
Telmisartan	2		
Antagonistas del calcio:	75 (37,3%)	Otros:	28 (12,9%)
Amlodipino	39	Doxazosina	9
Diltiazem	10	Nitroglicerina	9
Manidipino	9	Nitratos	4
Lercanidipino	8	Moxonidina	3
Nifedipino	4	Ranolazina	2
Carvedilol	2	Ivabridina	1
Lacidipino	2		
Verapamilo	2		
Nicardipino	1		

Un porcentaje elevado de pacientes utilizaban asociaciones de hipotensores (62,2%): el 34,3% utilizaron doble terapia hipotensora, el 20,9% triple terapia y 7,0% cuatro o más hipotensores (*figura 4*).

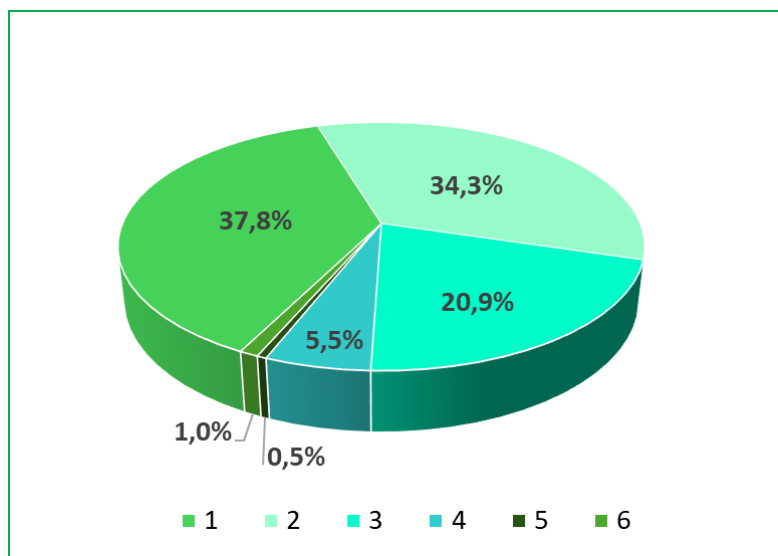


Figura 4. Número de hipotensores utilizados por paciente.

Entre los pacientes con biterapia (n=69), destacaron las combinaciones de antagonistas de la angiotensina II y diuréticos (23,2%), seguidas de antagonistas de la angiotensina II con antagonistas del calcio (20,3%) y antagonistas del calcio con diuréticos (10,1%).

En la triple terapia (n=42), las combinaciones más frecuentes fueron antagonistas de la angiotensina II con diuréticos y antagonistas del calcio (19,0%), así como IECAs con diuréticos y betabloqueantes (14,3%).

V.2.2. Análisis descriptivo del grupo de benzodiacepinas e hipnóticos

A fecha del ingreso hospitalario por fractura de cadera, el 37,6% de pacientes (n=128) estaban en tratamiento con benzodiacepinas o hipnóticos, algunos de ellos en asociaciones.

En la *tabla 7* se describen los fármacos utilizados por orden de frecuencia, donde se aprecia que se utilizaron mucho más las benzodiacepinas (84,2% pacientes) que los hipnóticos (15,8% pacientes). Dentro de las benzodiacepinas, el fármaco más utilizado fue lorazepam (51,3%) seguido de diazepam (24,8%). Entre los hipnóticos, zolpidem supuso el 72,7%.

Tabla 7. Benzodiacepinas e hipnóticos utilizados.

BENZODIACEPINAS E HIPNÓTICOS	PACIENTES N (%)
Benzodiacepinas	117 (84,2%)
Lorazepam	60
Diazepam	29
Alprazolam	15
Lormetazepam	6
Clonazepam	4
Bromazepam	2
Clorazepato	1
Hipnóticos	22 (15,8%)
Zolpidem	16
Clometiazol	6

El 8,6% (n=11) de los pacientes utilizaron asociaciones de benzodiacepinas o hipnóticos (figura 5). La frecuencia de asociación de dos benzodiacepinas fue similar a la asociación benzodiacepina con hipnótico (45,5%), siendo las más habituales lorazepam con diazepam y lorazepam con zolpidem.

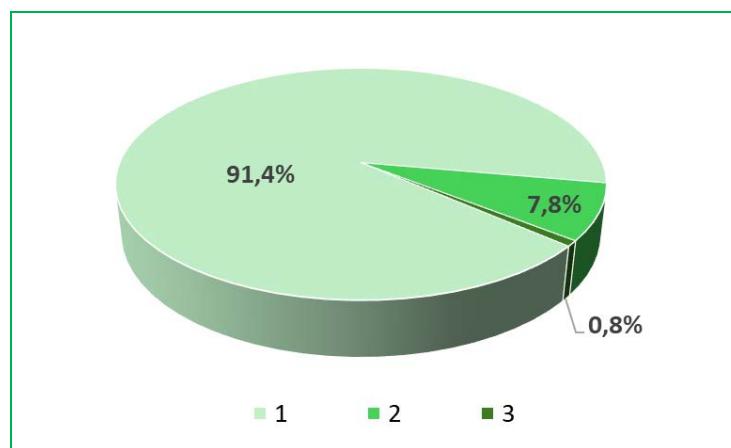


Figura 5. Número de benzodiacepinas o hipnóticos utilizados por paciente.

V.2.3. Análisis descriptivo del grupo de antidiabéticos

Asimismo, en el ingreso hospitalario por fractura de cadera, 76 pacientes (22,4%) estaban en tratamiento antidiabético (insulinas o antidiabéticos orales).

En la *tabla 8* se describen los fármacos utilizados por grupos farmacológicos y por orden de frecuencia. El 29,9 % de pacientes tomaba inhibidores DPP-4, seguido de 27,4% con metformina y el 24,8% con insulinas. Dentro de los inhibidores DPP-4, el más frecuente fue linagliptina (45,7%).

Tabla 8. Antidiabéticos utilizados. DPP-4 (Dipeptidil peptidasa 4). SGLT-2 (Cotransportador sodio-glucosa tipo 2).

ANTIDIABÉTICOS	PACIENTES N (%)
Inhibidores DPP-4	35 (29,9%)
Linagliptina	16
Vildagliptina	9
Sitagliptina	7
Alogliptina	3
Metformina	32 (27,4%)
Insulinas	29 (24,8%)
Repaglinida	11 (9,4%)
Sulfonilureas	5 (4,3%)
Gliclazida	2
Glibenclamida	1
Glimepirida	1
Inhibidores SGLT-2	3 (2,6%)
Dapaglifozina	2
Empaglifozina	1
Pioglitazona	2 (1,7%)

El 46,1% de pacientes utilizaban asociaciones de antidiabéticos orales, o de insulina con antidiabéticos orales, con un 38,2% de pacientes con doble terapia y un 7,9% de triple terapia antidiabética (*figura 6*).

Las combinaciones más frecuentes utilizadas fueron las asociaciones de inhibidores DPP-4 con metformina (55,2%) y la combinación insulina con metformina (13,8%). Respecto a los pacientes con triple terapia con fármacos antidiabéticos (7,9%; n=6), las más frecuentes fueron insulina con inhibidores DPP-4 y metformina (n=2), así como la combinación insulina con linagliptina y repaglinida (n=2).

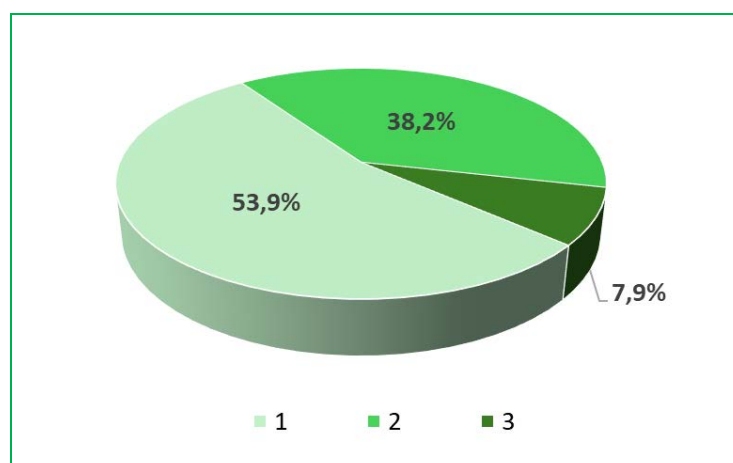


Figura 6. Número de antidiabéticos utilizados por paciente.

V.2.4. Análisis descriptivo del grupo de antipsicóticos

Respecto al grupo de antipsicóticos, el 17,1% (n=58) de los pacientes los utilizaba en momento del ingreso hospitalario por fractura de cadera. El medicamento más utilizado fue haloperidol (36,2%), seguido de quetiapina (22,4%) (tabla 9).

Tabla 9. Antipsicóticos utilizados

ANTIPSIKÓTICOS	PACIENTES N (%)
Haloperidol	21 (36,2%)
Quetiapina	13 (22,4%)
Risperidona	9 (15,57%)
Olanzapina	7 (12,1%)
Clorpromazina	4 (6,9%)
Sulpirida	2 (3,4%)
Levomepromazina	2 (3,4%)

El 8,6% de pacientes utilizaban asociaciones de fármacos antipsicóticos (n=5) (figura 7), siendo la asociación más frecuente haloperidol con olanzapina (40,0%).

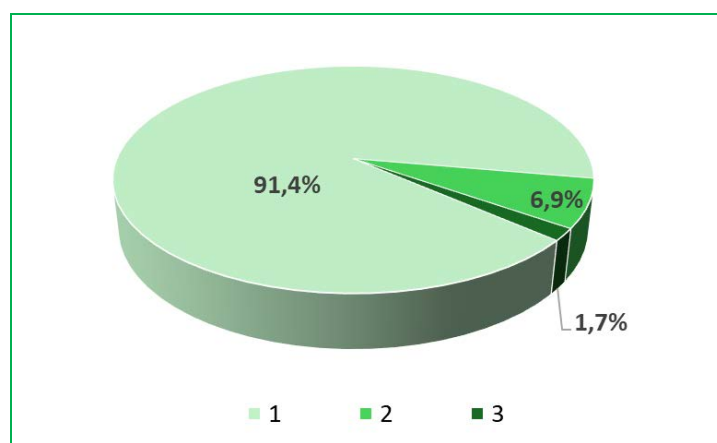


Figura 7. Número de antipsicóticos utilizados por paciente.

V.2.5. Análisis descriptivo del grupo de opiáceos

Asimismo, 44 pacientes (12,9%) estaban en tratamiento con opiáceos a fecha del ingreso hospitalario por fractura de cadera.

En la *tabla 10* se muestran los fármacos opiáceos utilizados, ordenados por frecuencia. El 43,2% de pacientes estaba en tratamiento con tramadol y el 22,7% con fentanilo. Solo un paciente tenía una doble prescripción con tramadol y fentanilo (2,3%).

Tabla 10. Opiáceos utilizados.

OPIÁCEOS	PACIENTES N (%)
Tramadol	19 (43,2%)
Fentanilo	10 (22,7%)
Oxicodona/Naloxona	7 (15,9%)
Buprenorfina	3 (6,8%)
Tapentadol	2 (4,5%)
Codeína	1 (2,3%)
Metadona	1 (2,3%)
Morfina	1 (2,3%)

V.2.6. Análisis descriptivo del grupo de fármacos para el tratamiento de la demencia

Finalmente, 22 pacientes (6,5%) tenían prescripciones con fármacos para el tratamiento de la demencia en el momento del ingreso hospitalario por fractura de cadera.

La *tabla 11* muestra los fármacos utilizados, siendo el más frecuente donezepilo (40,9%), seguido de rivastigmina (31,9%) y memantina (22,7%). Del total de pacientes, 3 (13,6%) utilizaban asociaciones: memantina con rivastigmina en 2 de ellos y memantina con donezepilo el tercero.

Tabla 11. Fármacos utilizados para el tratamiento de la demencia.

TRATAMIENTO DEMENCIA	PACIENTES N (%)
Donezepilo	9 (40,9%)
Rivastigmina	7 (31,9%)
Memantina	5 (22,7%)
Galantamina	1 (4,5%)

V.3. POLIFARMACIA Y EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

El valor medio de las comorbilidades de los pacientes al ingreso hospitalario, cuantificadas mediante el índice de Charlson, fue de 2,8 (DE 2,46) puntos (IC 95% 2,54 - 3,07).

Las diferencias de comorbilidades por grupos de polifarmacia se muestran en las *tablas 12* y *13*. Los pacientes con mayor comorbilidad presentaron más polifarmacia, mientras los de menor comorbilidad pertenecieron al grupo sin polifarmacia. Las diferencias de comorbilidad fueron estadísticamente significativas entre el grupo sin polifarmacia y todos los grupos de polifarmacia ($p < 0,001$). Entre los grupos con polifarmacia, no hubo diferencias en comorbilidad entre la polifarmacia de 5-9 fármacos con la polifarmacia severa ≥ 10 fármacos ($p = 0,457$).

Tabla 12. Comorbilidad (medida por el índice de Charlson) en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos).

Grupo de Pacientes	Comorbilidad (Índice de Charlson)	p Valor
SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos)	1,75 (DE 1,71)	$p < 0,001$
CON POLIFARMACIA (≥ 5 fármacos)	3,51 (DE 2,63)	

Tabla 13. Comorbilidad (medida por el índice de Charlson) en los grupos sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).

Grupo de Pacientes	Comorbilidad (Índice de Charlson)	p Valor
SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos)	1,75 (DE 1,72)	p < 0,001
CON POLIFARMACIA (5-9 fármacos)	3,34 (DE 2,62)	
CON POLIFARMACIA SEVERA (≥ 10 fármacos)	3,83 (DE 2,62)	

Los eventos adversos durante el ingreso hospitalario se analizaron mediante el número total de complicaciones, número de complicaciones mayores y tipos de complicaciones mayores. De forma global, los pacientes sufrieron 0,98 (DE 1,44) complicaciones totales y 0,86 (DE 1,29) complicaciones mayores durante el ingreso hospitalario.

La polifarmacia aumentó de forma significativa el número de complicaciones totales y mayores que presentaron (*tablas 14 y 15*). Las diferencias fueron significativas entre el grupo sin polifarmacia y todos los grupos de polifarmacia (p < 0,001), pero no lo fueron entre los diferentes grupos de polifarmacia (p > 0,05).

Respecto al tipo de complicaciones mayores, de forma global y por orden descendiente de frecuencia, los pacientes presentaron: anemia en el 11,2% (N=38), eventos adversos cardiacos en el 7,1% (N=24), eventos adversos respiratorias en el 6,5% (N=22), delirium en el 5,6% (N=19), infecciones del tracto urinario en el 2,1% (N=7), infecciones de la herida quirúrgica en el 0,9% (N=3), infecciones respiratorias en el 0,6% (N=2) y eventos adversos digestivos en el 0,6% (N=2).

Tabla 14. Eventos adversos de los pacientes durante el ingreso hospitalario (complicaciones totales y mayores) en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos).

	SIN POLIFARMACIA N (%)	CON POLIFARMACIA N (%)	p Valor
Complicaciones totales N (DE)	0,6 (DE 0,97)	1,23 (DE 1,64)	p < 0,001
Complicaciones mayores N (DE)	0,50 (DE 0,85)	1,11 (DE 1,47)	p < 0,001

Tabla 15. Eventos adversos de los pacientes durante el ingreso hospitalario (complicaciones totales y complicaciones mayores), en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).

	SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos)	CON POLIFARMACIA (5-9 fármacos)	CON POLIFARMACIA SEVERA (≥ 10 fármacos)	p Valor
Complicaciones totales N (DE)	0,56 (DE 0,89)	1,22 (DE 1,67)	1,33 (DE 1,63)	p < 0,001
Complicaciones mayores N (DE)	0,47 (DE 0,79)	1,07 (DE 1,48)	1,24 (DE 1,46)	p < 0,001

En las *tablas 16 y 17* se resume la prevalencia de eventos adversos mayores durante el ingreso hospitalario en los grupos analizados. La polifarmacia (≥ 5 fármacos) se relacionó con un aumento significativo de la aparición de eventos adversos respiratorios ($p=0,041$), aunque esta relación no se pudo confirmar cuando se discriminó entre polifarmacia (5-9 fármacos) y polifarmacia severa (≥ 10 fármacos). En el resto de eventos adversos mayores no hubo diferencias significativas en función de la polifarmacia.

Tabla 16. Tipo de complicaciones mayores durante el ingreso hospitalario en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos). EA – Eventos adversos.

Complicaciones Mayores	SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos) N (%)	CON POLIFARMACIA (≥ 5 fármacos) N (%)	p Valor
Anemia	10 (7,3%)	28 (13,8%)	0,079
EA cardiacos	9 (6,6%)	15 (7,4%)	0,832
Delirium	8 (5,8%)	11 (5,4%)	1,000
ITU	4 (2,9%)	3 (1,5%)	0,446
EA respiratorios	4 (2,9%)	18 (8,9%)	0,041
Infección respiratoria	1 (0,7%)	1 (0,5%)	1,000
Infección herida quirúrgica	0 (0,0%)	3 (1,5%)	0,276
EA digestivos	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0,517

Tabla 17. Tipo de complicaciones mayores durante el ingreso hospitalario en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos). EA – Eventos adversos.

Complicaciones mayores	SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos) N (%)	CON POLIFARMACIA (5-9 fármacos) N (%)	CON POLIFARMACIA SEVERA (≥ 10 fármacos) N (%)	p Valor
Anemia	10 (7,4%)	20 (14,4%)	8 (12,1%)	0,179
EA cardiacos	8 (5,9%)	12 (8,6%)	4 (6,1%)	0,641
Delirium	8 (5,9%)	8 (5,8%)	3 (4,5%)	0,917
ITU	4 (3,0%)	3 (2,2%)	0 (0,0%)	0,379
EA Respiratorios	4 (3,0%)	12 (8,6%)	6 (9,1%)	0,102
Infección respiratoria	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0,397
Infección herida quirúrgica	0 (0,0%)	3 (2,2%)	0 (0,0%)	0,112
EA Digestivos	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (1,5%)	0,405

V.4. POLIFARMACIA Y DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

La duración media de la estancia hospitalaria en el total de pacientes analizados fue de 8,07 (DE 4,03) días (IC 95%: 7,6-8,5), con un rango de 2 a 39 días. La polifarmacia no tuvo repercusión estadística sobre la duración de la estancia hospitalaria en los grupos analizados ($p > 0,05$) (tablas 18 y 19).

Tabla 18. Duración de la estancia hospitalaria en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos).

Grupo de Pacientes	Duración de la estancia hospitalaria N días (DE)	p Valor
SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos)	7,59 (DE 3,37)	p = 0,07
CON POLIFARMACIA (≥ 5 fármacos)	8,40 (DE 4,40)	

Tabla 19. Duración de la estancia hospitalaria en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).

Grupo de Pacientes	Duración de la estancia hospitalaria N días (DE)	p Valor
SIN POLIFARMACIA (0-4 fármacos)	7,59 (DE 3,39)	p = 0,156
CON POLIFARMACIA (5-9 fármacos)	8,53 (DE 4,68)	
CON POLIFARMACIA SEVERA (≥ 10 fármacos)	8,09 (DE 3,68)	

V.5. POLIFARMACIA Y MORTALIDAD

La polifarmacia aumentó de forma significativa la mortalidad a corto, medio y largo plazo de los pacientes intervenidos de fractura de cadera. En el grupo de pacientes con polifarmacia, la mortalidad a los 30 días aumentó del 2,9% al 10,3%; a los 6 meses del 10,9% al 23,6%; al año del 13,1% al 34,0% y a los 2 años del 16,1 al 43,8%, respecto a los pacientes sin polifarmacia (tabla 20).

Tabla 20. Porcentaje de mortalidad de los pacientes a los 30 días de la intervención, 6 meses, 1 año y 2 años, en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos).

Variable analizada	SIN POLIFARMACIA N (%)	CON POLIFARMACIA N (%)	p Valor
% Mortalidad a 30 días	4 (2,9%)	21 (10,3%)	0,007
% Mortalidad a 6 meses	15 (10,9%)	48 (23,6%)	0,002
% Mortalidad a 1 año	18 (13,1%)	69 (34,0%)	< 0,001
% Mortalidad a 2 años	22 (16,1%)	89 (43,8%)	< 0,001

Cuando se discriminó entre polifarmacia y polifarmacia severa, también aumentó significativamente la mortalidad a los 30 días, 6 meses, 1 año y 2 años con la polifarmacia. La mortalidad a los 30 días aumento del 3,0% al 10,1%, y 10,6% en los grupos sin polifarmacia, con polifarmacia y con polifarmacia severa; a los 6 meses del 9,6% al 25,2%

y al 22,7%, respectivamente. Al año pasó del 11,9% a 32,4% y 39,4%, respectivamente. A los 2 años del 14,8% al 41,0% y 51,5%, respectivamente (*tabla 21*).

Tabla 21. Porcentaje de mortalidad a 30 días, 6 meses, 1 y 2 años en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).

Variable analizada	SIN POLIFARMACIA N (%)	CON POLIFARMACIA N (%)	CON POLIFARMACIA SEVERA N (%)	p Valor
% Mortalidad a 30 días	4 (3,0%)	14 (10,1%)	7 (10,6%)	0,042
% Mortalidad a 6 meses	13 (9,6%)	35 (25,2%)	15 (22,7%)	0,003
% Mortalidad a 1 año	16 (11,9%)	45 (32,4%)	26 (39,4%)	< 0,001
% Mortalidad a 2 años	20 (14,8%)	57 (41,0%)	34 (51,5%)	< 0,001

Asimismo, se analizó la supervivencia a los 5 años de los pacientes en función de la presencia o no de polifarmacia, mediante el método de Kaplan-Meier (*figura 8*).

La comparación de las curvas de supervivencia, mediante el estadístico Log Rank (Mantel-Cox), demostró que el grupo de pacientes sin polifarmacia presentó una supervivencia superior estadísticamente significativa, con una media de 1316,7 (DE 44,3) días, frente al grupo con polifarmacia, con valores medios de supervivencia de 846,7 (DE 43,3) días ($p < 0,001$) (*figura 8*).

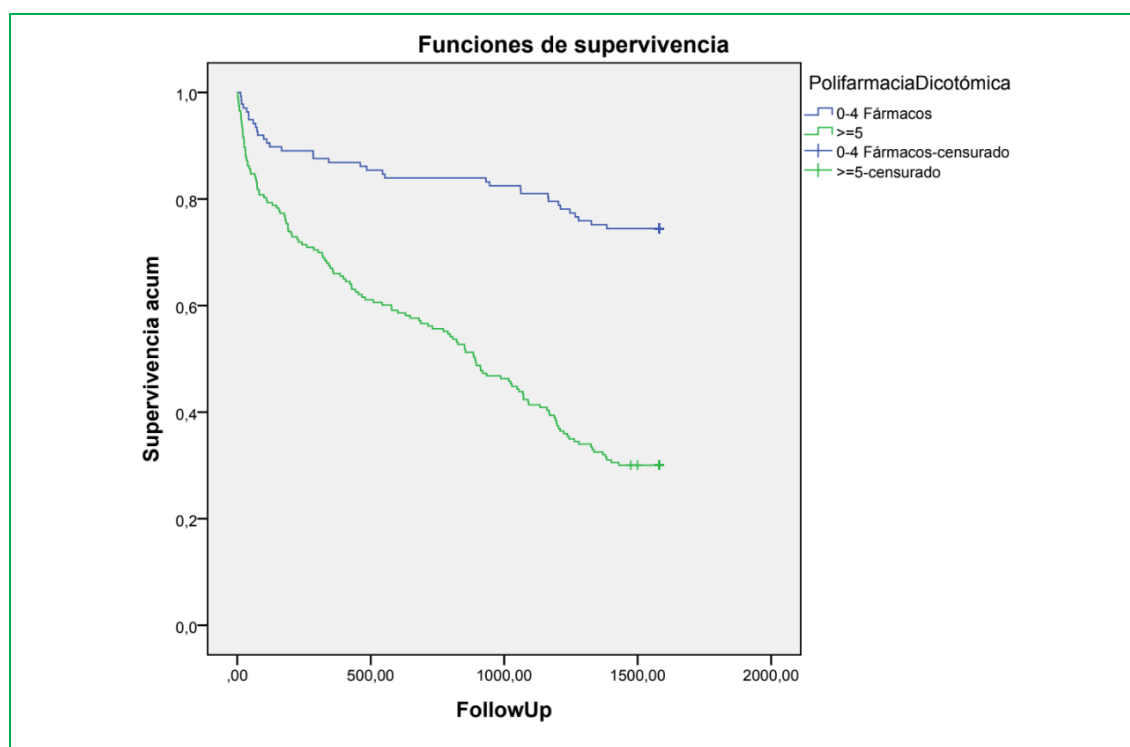


Figura 8. Curvas de Supervivencia de los pacientes en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos). Método Kaplan-Meier.

El análisis de la función de supervivencia, realizado mediante el método multivariante de la Regresión de Cox, demostró que la polifarmacia aumentó la mortalidad de los pacientes con un valor de Hazard Ratio (HR) = 3,96 (IC95% 2,73-5,75; $p < 0,001$). Es decir, el riesgo de mortalidad a los 5 años de los pacientes con polifarmacia fue casi 4 veces superior a los pacientes sin polifarmacia.

Además, se realizó de nuevo el cálculo del riesgo de mortalidad asociado a la polifarmacia, ajustando el análisis con las variables sexo, edad y comorbilidades (estimada mediante el índice de Charlson), persistiendo el aumento del riesgo de mortalidad a 5 años en casi tres veces, con un HR=2,87 (IC95% 1,94-4,25; $p < 0,001$).

También se analizó la supervivencia de los pacientes a 5 años discriminando entre pacientes sin polifarmacia, con polifarmacia y con polifarmacia severa.

En la figura 9 se muestran las curvas de supervivencia. La comparación de las curvas mediante el estadístico Log Rank (Mantel-Cox) demostró que la diferencia de supervivencia entre los tres grupos de pacientes fue estadísticamente significativa. La supervivencia media del grupo sin polifarmacia fue de 1225,7 (DE 42,9), frente a 856,7

(DE 52,1) y 801,4 (DE 77,1) en los grupos con polifarmacia (5-9 fármacos) y polifarmacia severa (≥ 10 fármacos), respectivamente ($p < 0,001$) (figura 9).

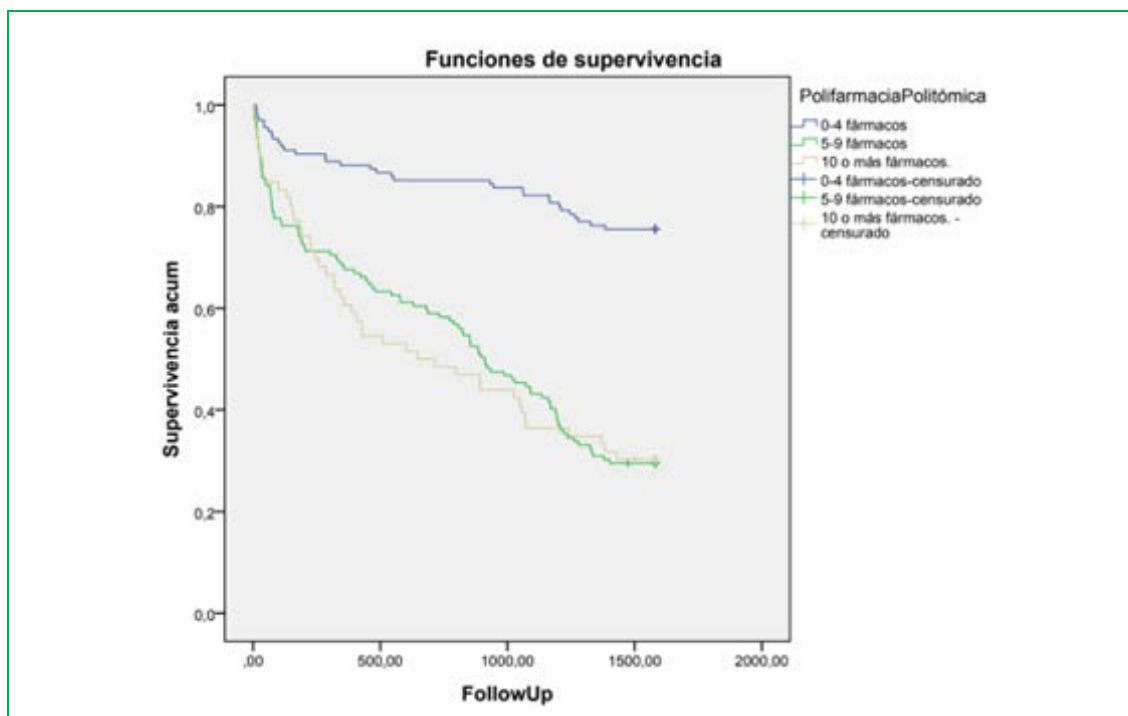


Figura 9. Curvas de Supervivencia de los pacientes en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos). Método Kaplan-Meier.

El análisis de la función de supervivencia, realizado mediante el método multivariante de la Regresión de Cox, demostró que la polifarmacia (5-9 fármacos) aumentó el riesgo de mortalidad de los pacientes con un valor de $HR=4,2$ ($IC95\% 2,8-6,2$; $p < 0,001$); es decir, el riesgo de mortalidad a los 5 años de los pacientes con polifarmacia fue 4,2 veces superior a los pacientes sin polifarmacia. Asimismo, la polifarmacia severa (≥ 10 fármacos) aumentó más de cuatro veces el riesgo de mortalidad a 5 años, $HR=4,3$ ($IC95\% 2,7-6,8$; $p < 0,001$). En el mismo sentido, la polifarmacia y la polifarmacia severa, ajustadas con las variables sexo, edad y comorbilidades (a través del índice de Charlson) confirmaron el aumento del riesgo de mortalidad a 5 años en más de tres veces, $HR=3,09$ ($IC95\% 2,038-4,688$; $p < 0,05$) y $HR=3,11$ ($IC95\% 1,95-4,97$; $p < 0,05$), respectivamente.

V.6. FÁRMACOS POTENCIALMENTE INADECUADOS Y MORTALIDAD

La polifarmacia se asoció de forma significativa con el aumento de utilización de fármacos potencialmente inapropiados. La utilización de hipotensores, benzodiacepinas o hipnóticos, antidiabéticos, antipsicóticos, opiáceos y fármacos para el tratamiento de la demencia fue muy superior en el grupo de pacientes con polifarmacia, y en los grupos polifarmacia/polifarmacia severa, con diferencias significativas (*tablas 22 y 23*).

Tabla 22. Utilización de fármacos potencialmente inapropiados en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos).

Fármacos potencialmente inapropiados	SIN POLIFARMACIA N (%)	CON POLIFARMACIA N (%)	p Valor
Hipotensores	45 (32,8%)	156 (77,2%)	< 0,001
BZD/hipnóticos	24 (17,5%)	104 (51,5%)	< 0,001
Antidiabéticos	12 (8,8%)	64 (31,7%)	< 0,001
Antipsicóticos	13 (9,5%)	45 (22,3%)	0,001
Opiáceos	5 (3,6%)	39 (19,3%)	< 0,001
Tratamiento demencia	2 (1,5%)	20 (9,9%)	0,001

Tabla 23. Utilización de fármacos potencialmente inapropiados en los grupos analizados: sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y con polifarmacia severa (≥ 10 fármacos).

Fármacos potencialmente inapropiados	SIN POLIFARMACIA N (%)	CON POLIFARMACIA N (%)	CON POLIFARMACIA SEVERA N (%)	p Valor
Hipotensores	43 (31,9%)	99 (71,2%)	59 (90,8%)	< 0,001
BZD/hipnóticos	23 (17,0%)	62 (44,6%)	43 (66,2%)	< 0,001
Antidiabéticos	12 (8,9%)	37 (26,6%)	27 (41,5%)	< 0,001
Antipsicóticos	12 (8,9%)	30 (21,6%)	16 (24,6%)	0,004
Opiáceos	5 (3,7%)	17 (12,2%)	22 (33,8%)	< 0,001
Tratamiento demencia	2 (1,5%)	16 (11,5%)	4 (6,2%)	0,003

V.6.1. Hipotensores y mortalidad a 5 años

Asimismo, se analizó la influencia de los fármacos hipotensores sobre la mortalidad a los 5 años de los pacientes, mediante el método de Kaplan-Meier.

La comparación de las curvas de supervivencia, mediante el estadístico Log Rank (Mantel-Cox), demostró que el grupo de pacientes en tratamiento con hipotensores presentó una supervivencia inferior estadísticamente significativa, con una media de 909,3 (DE 45,2) días, frente al grupo de pacientes no tratados con hipotensores, con una media de supervivencia de 1217,0 (DE 46,6) días ($p < 0,001$) (figura 10).

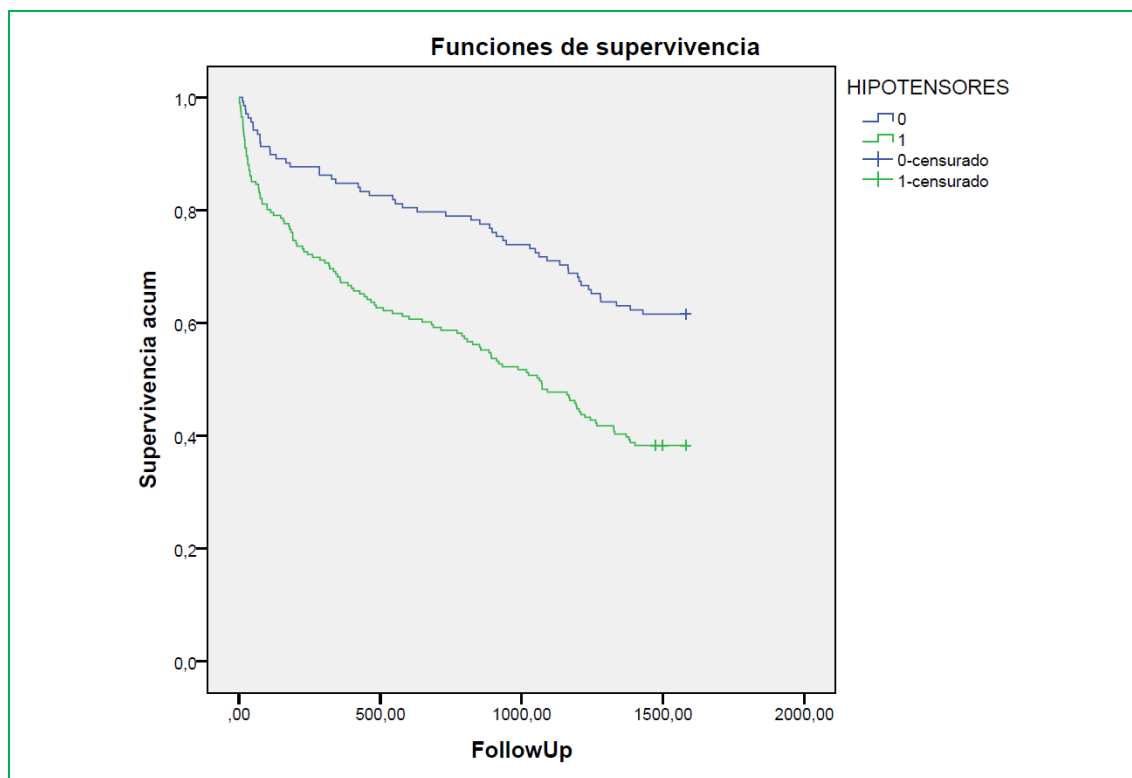


Figura 10. Curvas de Supervivencia de los pacientes en el grupo de hipotensores y sin hipotensores. Método Kaplan-Meier.

V.6.2. Benzodiacepinas e hipnóticos y mortalidad a 5 años

En segundo lugar, se analizó la influencia de la utilización de benzodiacepinas e hipnóticos sobre la mortalidad a los 5 años de los pacientes, mediante el método de Kaplan-Meier.

La comparación de las curvas de supervivencia, mediante el estadístico Log Rank (Mentel-Cox), demostró que el grupo de pacientes en tratamiento con benzodiacepinas e hipnóticos presentó una supervivencia inferior estadísticamente significativa, con una media de 888,3 (DE 55,0) días, frente al grupo de pacientes no tratados, con un valor medio de supervivencia de 1123,3 (DE 41,8) días ($p < 0,001$) (figura 11).

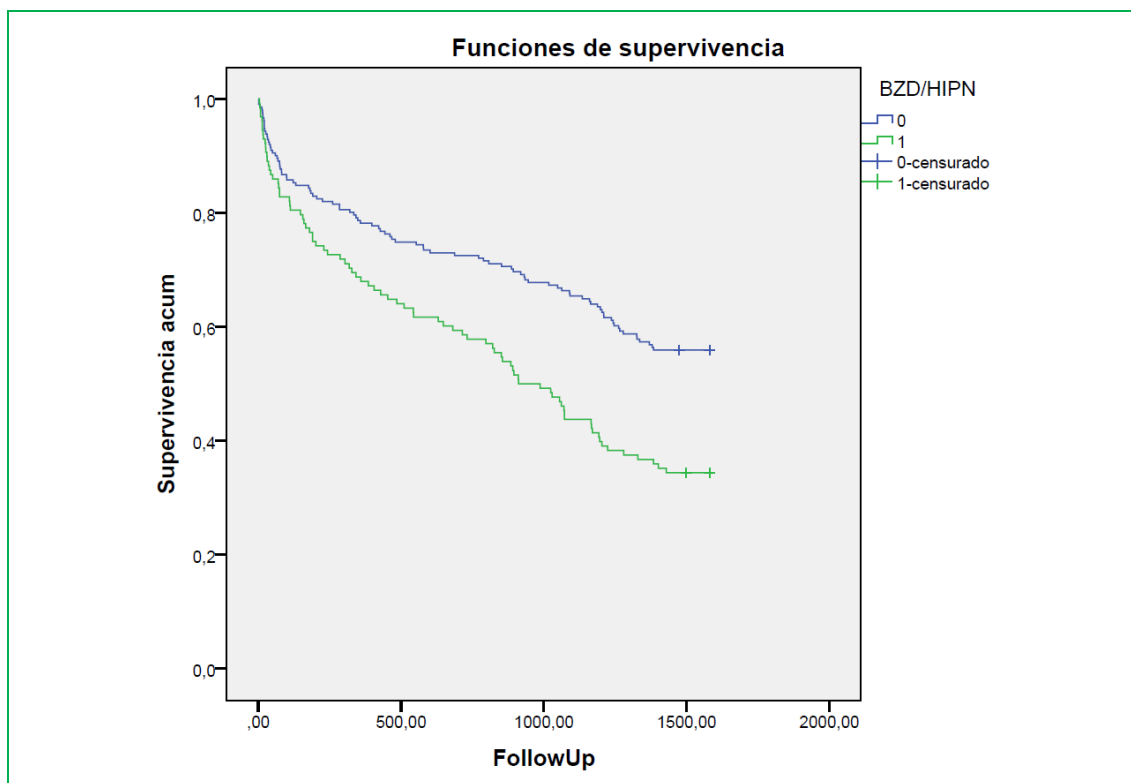


Figura 11. Curvas de Supervivencia de los pacientes en el grupo de benzodiacepinas e hipnóticos y sin benzodiacepinas e hipnóticos. Método Kaplan-Meier.

V.6.3. Antidiabéticos y mortalidad a 5 años

En tercer lugar, se analizó la influencia de la utilización de antidiabéticos sobre la mortalidad a los 5 años de los pacientes.

En este caso, las diferencias en supervivencia a 5 años no presentaron diferencias estadísticamente significativas con el uso o no de antidiabéticos en el momento del ingreso hospitalario por fractura de cadera, con una media de supervivencia de 954,9 (DE 72,3) días en el grupo con antidiabéticos y de 1057,6 (DE 38,2) días en el grupo sin antidiabéticos ($p = 0,103$) (figura 12).

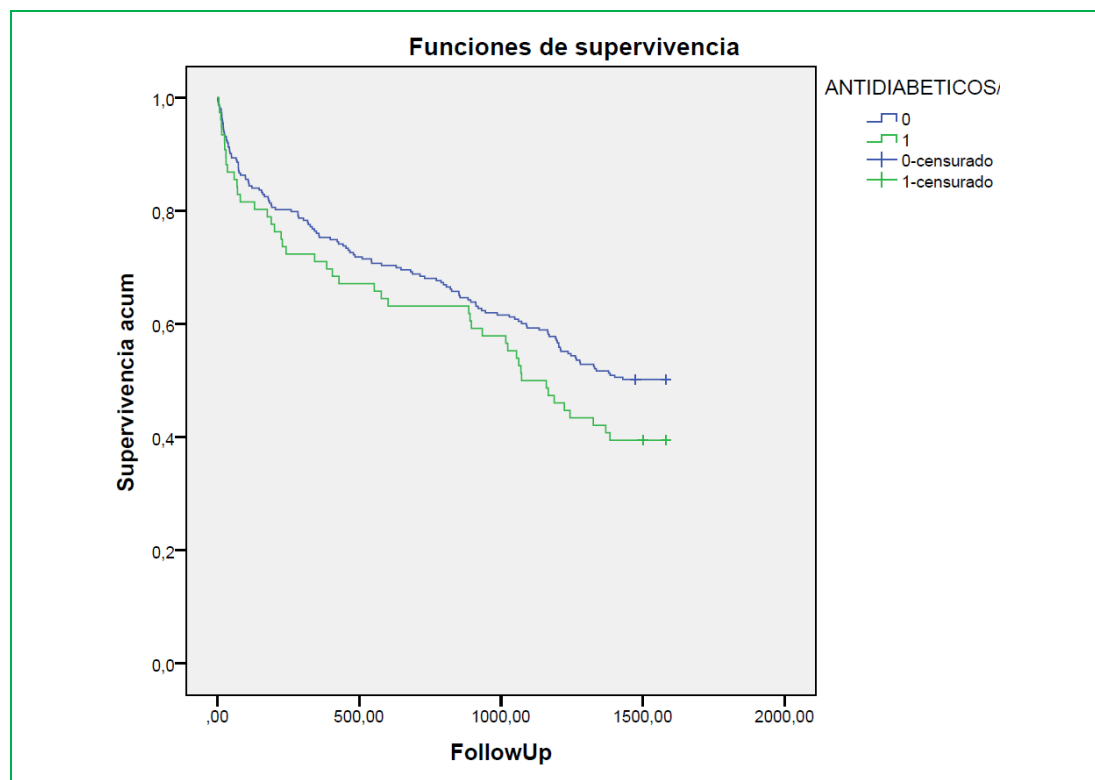


Figura 12. Curvas de Supervivencia de los pacientes en el grupo de antidiabéticos y sin antidiabéticos. Método Kaplan-Meier.

V.6.4. Antipsicóticos y mortalidad a 5 años

La influencia de la utilización de antipsicóticos sobre la mortalidad de los pacientes a los 5 años se muestra en la *figura 13*. Los pacientes en tratamiento con antipsicóticos presentaron una supervivencia a 5 años inferior (863,0 (DE 81,4) días) al grupo de pacientes no tratados (1070,0 (DE 36,9) días), con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,002$).

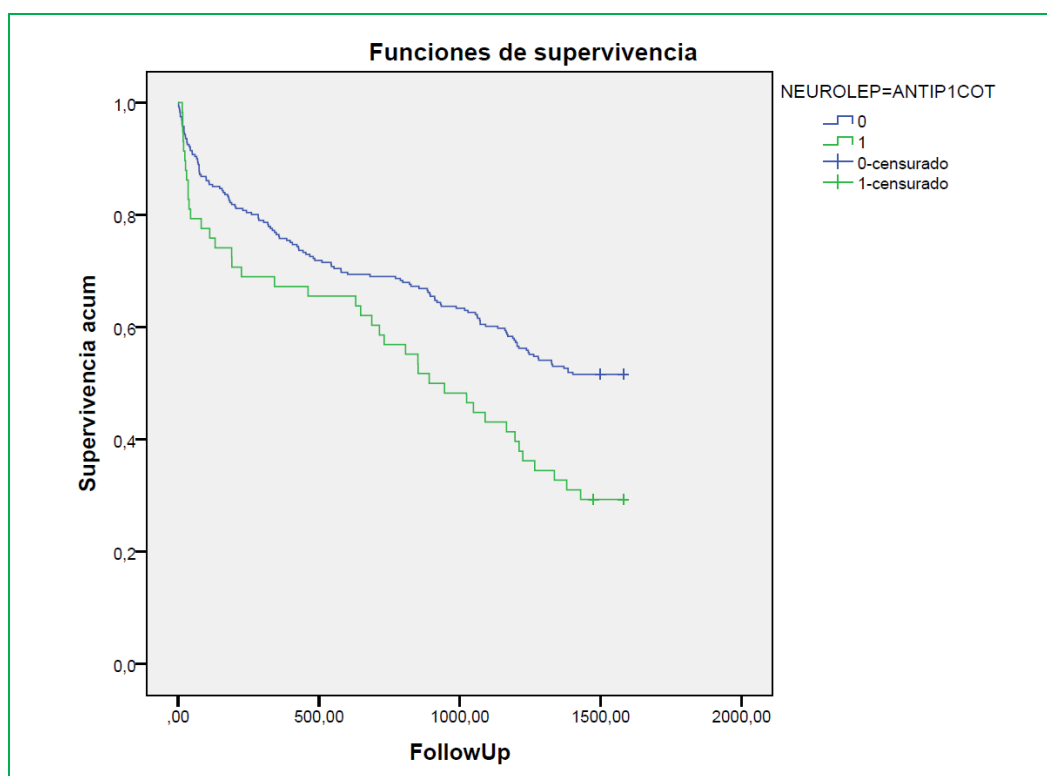


Figura 13. Curvas de Supervivencia de los pacientes en el grupo de antipsicóticos y sin antipsicóticos. Método Kaplan-Meier.

V.6.5. Opiáceos y mortalidad a 5 años

La utilización de opiáceos no tuvo influencia sobre la mortalidad a los 5 años. La supervivencia media del grupo de pacientes con opiáceos fue de 971,6 (DE 91,9) días, versus 1044,0 (DE 36,4) días en el grupo sin opiáceos ($p = 0,246$) (figura 14).

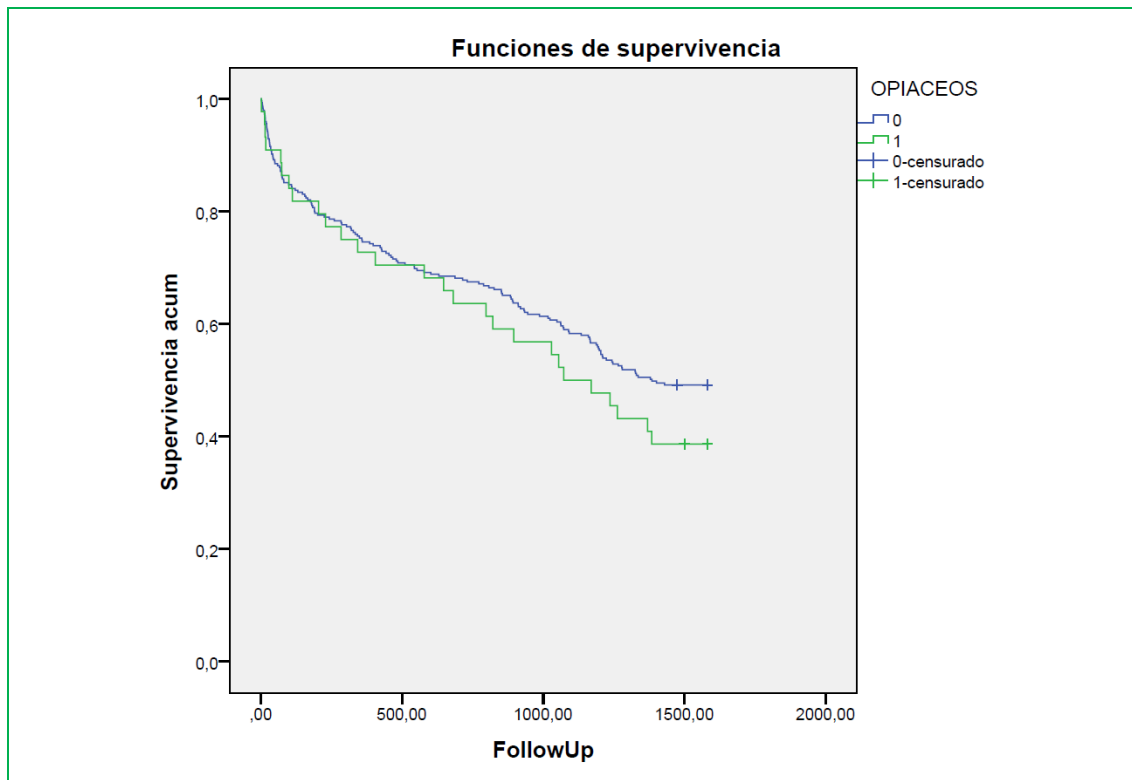


Figura 14. Curvas de Supervivencia de los pacientes en el grupo de opiáceos y sin opiáceos. Método Kaplan-Meier.

V.6.6. Fármacos para el tratamiento de la demencia y mortalidad a 5 años

Finalmente, los fármacos para el tratamiento de la demencia tampoco influyeron en la mortalidad a 5 años. El grupo de pacientes tratados tuvo una supervivencia media de 882,6 (DE 127,8) días, versus 1045,1 (DE 35,0) días en el grupo de no tratados, diferencias no significativas ($p = 0,142$) (figura 15).

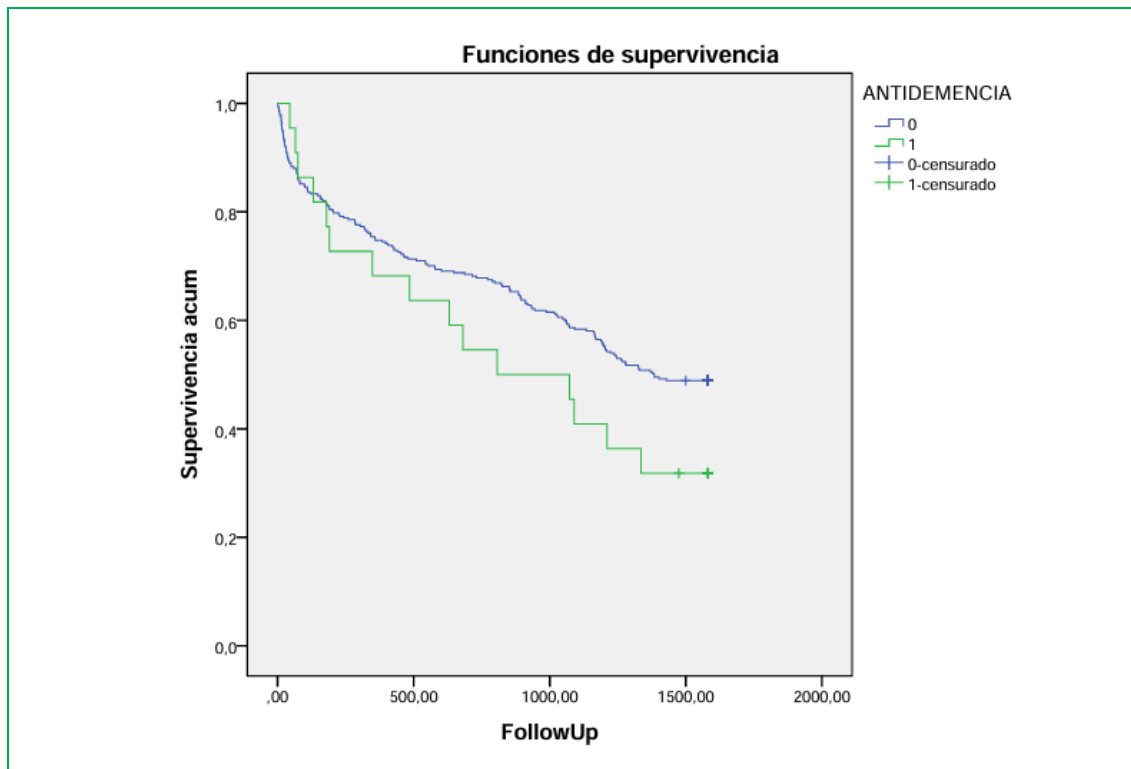


Figura 15. Curvas de Supervivencia de los pacientes en el grupo de fármacos para el tratamiento de la demencia y sin ellos. Método Kaplan-Meier.

VI. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo confirman que un porcentaje elevado de adultos mayores hospitalizados para cirugía urgente de fractura de cadera presentó polifarmacia y polifarmacia severa, y que la polifarmacia aumentó de forma significativa la utilización de fármacos potencialmente inapropiados: hipotensores, benzodiazepinas e hipnóticos, antidiabéticos, antipsicóticos, opiáceos y fármacos anticolinérgicos (incluidos en el grupo de fármacos para el tratamiento de la demencia).

La polifarmacia, en todos los rangos analizados, ha aumentado la incidencia de eventos adversos totales y mayores durante la hospitalización y la mortalidad a corto (30 días), medio (6 meses y 1 año) y largo plazo (2 y 5 años) de los pacientes. El riesgo de mortalidad a los 5 años de los pacientes con polifarmacia (≥ 5 fármacos) fue 4 veces superior a los pacientes sin polifarmacia y 2,9 veces superior ajustada con el sexo, edad y comorbilidades. Con la polifarmacia (5-9 fármacos) el riesgo de mortalidad fue 4,2 veces superior y 4,3 veces con la polifarmacia severa (≥ 10 fármacos). En el mismo sentido, ajustadas con sexo, edad y comorbilidades, siguieron aumentando el riesgo de mortalidad a 5 años de los pacientes intervenidos de fractura de cadera en más de tres veces.

La prevalencia de polifarmacia (≥ 5 fármacos) en nuestra muestra (59,7%) ha sido superior a la estimada para España mediante la Encuesta sobre Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE), que estableció una prevalencia global del 31,6%, y por grupos de edad, del 25,1% (65-74 años), del 36% (75-84 años) y del 47,2% (≥ 85 años) (Mídao L 2018). También es superior a la prevalencia de polifarmacia en ≥ 65 años en 17 países de Europa e Israel, estimada mediante la SHARE, con un rango del 26,3–39,9% (Mídao L 2018), correspondiendo los valores más bajos a Suiza (26,3%), Croacia (27,3%) y Slovenia (28,1%), y mayores a Portugal (36,9%), Israel (37,5) y República Checa (39,9%) (Pazan F 2021).

Otras publicaciones realizadas en España, como la obtenida a partir de la Encuesta Nacional de Salud 2017 también constataron valores más bajos de polifarmacia: 37,5% % en pacientes ≥ 65 años. (Gutiérrez-Valencia M 2019).

No obstante, hay publicaciones que evidencian una prevalencia de polifarmacia superior al de nuestro estudio, como la realizada en las unidades de geriatría y medicina interna de 12

hospitales italianos, que analizaron la polifarmacia previa al ingreso hospitalario de pacientes mayores ($81,0 \pm 6,8$ años), encontrando el 70,2% de polifarmacia (Agosta L 2019). Del mismo modo, el estudio de Moriarty F y col. estableció un 60,4% de polifarmacia en mayores de 64 años (Moriarty F 2015).

Respecto a la polifarmacia severa (≥ 10 fármacos), nuestra prevalencia (19,4%) ha sido superior a la detectada en la población general mayor de 64 años de Suecia (11,7%) (Morin L 2018), así como en el estudio italiano de polifarmacia previa al ingreso hospitalario (13%) (Agosta L 2019). Otros autores encontraron en Italia una prevalencia de polifarmacia severa de magnitudes similares a la nuestra (17,8%) (Salvi F 2017), e incluso superiores en Irlanda (21,9%) (Moriarty F 2015). Asimismo, estudios realizados en adultos mayores institucionalizados, establecieron una prevalencia de polifarmacia severa entre el 10,6 y el 65% (Jokanovic N 2017).

Respecto a los estudios previos, en el presente trabajo todos los pacientes tienen fractura de cadera, lo que puede justificar las diferencias, porque estos pacientes tienen una comorbilidad mayor.

Es destacable la comparación de nuestros datos con otros estudios publicados en pacientes con fractura de cadera, por tratarse del mismo tipo de población. En el primero de ellos, Al-Khatib Y y col., encontraron un 25,4% de polifarmacia (≥ 5 fármacos), inferior a la nuestra, pero para su análisis solo tuvieron en cuenta determinados grupos de fármacos y utilizados durante largo tiempo (Al-Khatib Y 2023).

En el segundo, Cartei A y col., encontraron una prevalencia de polifarmacia del 23% en pacientes con delirium y el 9% en pacientes sin delirium (Cartei A 2022), también inferior a la nuestra, pero consideraron el límite de polifarmacia en ≥ 6 fármacos. En el tercero, Krag Ekstam y col., demostraron una prevalencia del 48,5% de polifarmacia (≥ 5 fármacos) y del 17,3% de polifarmacia severa (≥ 10 fármacos) (Krag Ekstam A 2016), de magnitudes semejantes a las de nuestro análisis.

En nuestro estudio, los pacientes con polifarmacia presentaron alta comorbilidad, cuantificada mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson, respecto a aquellos sin polifarmacia. Esta diferencia puede explicarse porque el aumento del número de diagnósticos puede llevar asociado un aumento de prescripciones de fármacos. Algunas

publicaciones confirman que las personas con múltiples comorbilidades, o enfermedades crónicas, tienen más polifarmacia. El estudio de Mizokami F y col., realizado en pacientes mayores de 65 años hospitalizados, con un Índice de Comorbilidad de Charlson similar al nuestro, señaló que el 96% de los pacientes presentaba dos o más enfermedades crónicas y el 80% cinco o más. La prevalencia de polifarmacia asociada a cada enfermedad crónica fue del 51% en hipertensión, 58% en hiperlipidemia, 53% en úlcera gástrica, 61% en ictus previo, 40% en esofagitis por reflujo, 54% en diabetes, 37% en neoplasias, 45% en osteoporosis, 42% en angina de pecho, 60% en ICC, 53% en EPOC, 52% en demencia y 73% en depresión, lo que justifica claramente la relación entre polifarmacia y comorbilidad (Mizokami F 2012).

En nuestro trabajo no se evaluó directamente las enfermedades crónicas que presentaban los pacientes, pero podemos relacionar los fármacos analizados (hipotensores, benzodiacepinas e hipnóticos, antidiabéticos, antipsicóticos, opiáceos y fármacos para el tratamiento de la demencia), con las enfermedades crónicas para las que se utilizan, de modo que el 48,5% de pacientes tomaba fármacos para dos o más enfermedades crónicas, el 21,8% para tres o más y el 6,5% para cuatro o más enfermedades crónicas.

Respecto a los fármacos potencialmente inadecuados (FPI), en nuestro estudio la utilización de hipotensores fue del 59,1%, benzodiacepinas e hipnóticos 37,6%, antidiabéticos 22,4%, antipsicóticos 17,1%, opiáceos 12,9% y fármacos para el tratamiento de la demencia 6,5%. Además, el 48,5% de pacientes utilizó FPI de 2 o más grupos, el 21,8% de 3 o más y el 6,5% de 4 o más.

En el trabajo de Iaboni y col., realizado en pacientes con fractura de cadera, encontraron que el 26,4% de utilizaban sedantes e hipnóticos, el 19,1% antidepresivos y el 15,3% fármacos anticolinérgicos (Iaboni A 2018). En nuestro caso, las benzodiacepinas e hipnóticos se utilizaron en el 37,6% de pacientes y los fármacos anticolinérgicos (incluidos en el grupo de fármacos para el tratamiento de la demencia) en el 6,5%.

En cuanto a la influencia de la polifarmacia con la morbilidad, los resultados de nuestro estudio han demostrado que la polifarmacia aumentó de forma significativa la morbilidad hospitalaria de los pacientes, valorada mediante el número de complicaciones totales y mayores. Sin embargo, las complicaciones mayores analizadas (delirium, anemia, eventos adversos cardíacos, digestivos y respiratorios, infecciones del tracto urinario, de la herida

quirúrgica y respiratorias), no presentaron diferencias significativas entre los pacientes sin polifarmacia y con polifarmacia, excepto en eventos adversos respiratorios y polifarmacia ≥ 5 fármacos, probablemente debido a que el tamaño de muestra analizado fue insuficiente.

No se ha encontrado ninguna publicación en la literatura que analice la influencia de la polifarmacia en la morbilidad intrahospitalaria en pacientes con fractura de cadera.

Solo se han encontrado estudios, como el Härstedt M y col. realizado pacientes intervenidos de fractura de cadera, que evidenció que el número de medicamentos prescritos al alta hospitalaria es predictivo del número de reingresos hospitalario en los siguientes seis meses (Härstedt M 2016).

Asimismo, la publicación de Iaboni A y col., demostró que el uso de FPI se asocia con un aumento del tiempo necesario para la recuperación del paciente y que los pacientes con FPI tenían un 31% menos de probabilidades de lograr una recuperación completa en los 12 meses siguientes a la fractura de cadera. Esta asociación fue un 40% mayor cuando se comparó la utilización de dos o más FPI, respecto a un FPI (Iaboni A 2018).

En nuestro estudio, la polifarmacia y la polifarmacia severa no tuvo repercusión estadísticamente significativa sobre la duración de la estancia hospitalaria.

Estos resultados no coinciden con los reportados en el estudio de Maki H col. realizado pacientes hospitalizados por fractura de cadera, que demostró que los pacientes con polifarmacia (≥ 6 fármacos) presentaban una estancia hospitalaria significativamente más prolongada ($44,3 \pm 30,3$ días) que los pacientes sin polifarmacia ($29,9 \pm 23,8$) (Maki H 2019). Sin embargo, en este estudio se evaluaron exclusivamente los fármacos administrados durante el ingreso hospitalario, no el tratamiento ambulatorio de los pacientes, como en nuestro caso. Además, es destacable la elevada duración de la estancia hospitalaria, en relación con la evidenciada en nuestro estudio, a pesar de ser el mismo tipo de pacientes.

El análisis de la influencia de la polifarmacia sobre la mortalidad fue el objetivo principal de nuestro trabajo, donde se demostró que la polifarmacia aumentó de forma significativa la mortalidad de los pacientes intervenidos de fractura de cadera. Este aumento de mortalidad se confirmó con la polifarmacia en todos sus rangos y la mortalidad a corto (30 días), medio (6 meses y 1 año) y largo plazo (2 y 5 años).

El riesgo de mortalidad a 5 años fue casi cuatro veces superior en los pacientes con polifarmacia (≥ 5 fármacos), y la polifarmacia ajustada con el sexo, edad y comorbilidades, aumentó el riesgo de mortalidad a 5 años casi tres veces.

Del mismo modo, la polifarmacia (5-9 fármacos) y la polifarmacia severa (≥ 10 fármacos) también aumentaron más de cuatro veces el riesgo de mortalidad a los 5 años de los pacientes y la polifarmacia ajustada más de tres veces.

En el contexto del adulto mayor hospitalizado por fractura de cadera, existen pocas publicaciones que analicen la asociación de la polifarmacia y mortalidad. No hemos encontrado ningún estudio publicado que estudie la influencia de la polifarmacia y la mortalidad a 5 años. Los estudios previamente publicados presentan un seguimiento más corto y los resultados son contradictorios.

El estudio de Härstedt M y col., constató que el número de medicamentos prescritos al alta hospitalaria fue predictivo del reingreso hospitalario, como se ha indicado anteriormente, pero no fue predictivo de la mortalidad (Härstedt M 2016).

Sin embargo, el estudio de Cartei A y col., publicó que la polifarmacia (≥ 6 fármacos) fue un predictor independiente de mortalidad a 1 año tras fractura de cadera (OR 1,82) (Cartei A 2022).

El estudio de Kragh Ekstam A y col. también verificó que la polifarmacia, y la polifarmacia severa, aumentaron la mortalidad de los pacientes intervenidos de fractura de cadera a los 30 días de la intervención, a los 6 meses y al año, como ocurrió en nuestro estudio. Además, los porcentajes de mortalidad reportados por los autores al mes, 6 meses y el año de la intervención, fueron muy similares a los nuestros.

Del mismo modo, el estudio de Al-Khatib Y y col., realizado en pacientes intervenidos por fractura de cadera, ratificó la influencia de la polifarmacia sobre la mortalidad (Al-Khatib Y 2023). Estos investigadores encontraron una mortalidad a los 30 días del 19,3% en presencia de polifarmacia (≥ 5 fármacos de una lista específica durante > 6 meses), casi el doble de la publicada por Kragh Ekstam A y col. (10,5%) y los resultados de este trabajo (10,3%), frente al 2,4% de mortalidad a los 30 días en el grupo sin polifarmacia, prevalencia similar a la nuestra (2,9%). Los datos de mortalidad al año: 50,9% con polifarmacia, versus 2,4% sin polifarmacia, difieren bastante de los de Kragh Ekstam y col.

(28,7% vs 20,8%) y de los nuestros (34,0 vs 13,1%). Sin embargo, el grupo de Al-Khatib Y y col. para el análisis de la polifarmacia solo tuvo en cuenta determinados grupos de fármacos y utilizados durante largo tiempo, mientras en el estudio de Kragh Ekstam y col., y en el nuestro, se cuantificaron todos los fármacos y sin tener en cuenta la duración del tratamiento.

En definitiva, los escasos estudios publicados avalan los resultados obtenidos en este estudio y la influencia de la polifarmacia sobre la mortalidad de los pacientes intervenidos por fractura de cadera a los 30 días, 6 meses y al año de la intervención. Este trabajo es el primero que se realiza con un mayor tiempo de seguimiento y confirma la influencia de la polifarmacia en la disminución de la mortalidad a los 2 y 5 años del adulto mayor intervenido de fractura de cadera.

Asimismo, nuestro estudio constató que la polifarmacia y la polifarmacia/polifarmacia severa se asoció con un aumento significativo de la utilización de grupos de fármacos potencialmente inadecuados en algunos pacientes.

Los hipotensores, benzodiazepinas e hipnóticos y antipsicóticos produjeron una disminución de la supervivencia a 5 años de los pacientes. Sin embargo, las diferencias de supervivencia no fueron significativas con la utilización de antidiabéticos, opiáceos y fármacos para el tratamiento de la demencia.

En el estudio de Kragh Ekstam y col., la utilización de 4 o más fármacos FRIDs, y fármacos para enfermedades cardiovasculares, aumentaron el riesgo de mortalidad a los 30 días, 6 meses y al año; y los fármacos psicótropos aumentaron la mortalidad a los 30 días y al año. Sin embargo, no encontraron relación entre sedantes e hipnóticos, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, opioides o fármacos anticolinérgicos con la mortalidad (Kragh EA 2016).

El estudio de Birkmose y col, realizado pacientes intervenidos por fractura de cadera, también evidenció que el número de fármacos anticolinérgicos utilizados se asoció con un aumento de la mortalidad a 30 días y al año (Birkmose ALL 2023).

En nuestro trabajo, los fármacos anticolinérgicos estaban incluidos en el grupo de fármacos para el tratamiento de la demencia, y no se asociaron a una disminución de la mortalidad a 5 años, probablemente por el tamaño de la muestra analizada.

Este trabajo pone de manifiesto el impacto negativo de la polifarmacia y los fármacos potencialmente inadecuados en los resultados en salud del adulto mayor, y justifica la necesidad de establecer estrategias efectivas de prevención.

Existen múltiples herramientas para disminuir la polifarmacia y los fármacos potencialmente inadecuados (deprescripción, cambios de tratamientos siguiendo criterios específicos, soportes electrónicos de ayuda a la prescripción...), y ninguna estrategia ha demostrado ser claramente superior al resto en la mejora de los resultados en salud (Kurczewska-Michalak M 2021).

Es necesario seguir insistiendo a los profesionales sanitarios de todos los niveles asistenciales, y a los propios pacientes que la polifarmacia en sí misma es un problema de salud, y que la deprescripción y la sustitución de FPI por otros más seguros son intervenciones terapéuticas tan necesarias como la de iniciar un nuevo tratamiento clínicamente adecuado.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo en el que los datos sobre la utilización de medicamentos se extrajeron de las prescripciones activas en la historia clínica, o de la anamnesis registrada en la historia clínica hospitalaria, pero no se pudo realizar una entrevista con el paciente para contrastar la adherencia, ni tampoco se pudo conocer la adecuación de las prescripciones según criterios validados. Asimismo, el tamaño de muestra puede ser insuficiente para algunos de los subanálisis por grupos de fármacos realizado, y el estudio presenta los sesgos propios de los estudios retrospectivos, como la pérdida de seguimiento y el sesgo de información u observación (error en la clasificación de resultados).

VII. CONCLUSIONES

1. La polifarmacia aumentó la incidencia de eventos adversos durante el ingreso hospitalario de pacientes adultos mayores intervenidos de fractura de cadera. Sin embargo, únicamente se ha podido demostrar una asociación entre la polifarmacia y el aumento de los eventos adversos respiratorios. En el análisis del resto de eventos adversos mayores no se encontró ninguna diferencia significativa.
2. La polifarmacia, y la polifarmacia/polifarmacia severa, no se asociaron a un aumento de la estancia hospitalaria.
3. La polifarmacia aumentó la mortalidad a corto, medio y largo plazo. Este aumento de mortalidad también se evidenció cuando se discriminó entre polifarmacia y polifarmacia severa. El riesgo de mortalidad a los 5 años de los pacientes con polifarmacia fue entre tres y cuatro veces superior a los pacientes sin polifarmacia.
4. La utilización de fármacos hipotensores, benzodiazepinas e hipnóticos, y antipsicóticos (inhibidores de la colinesterasa y memantina) aumentó el riesgo de mortalidad a 5 años. No se encontró ninguna asociación entre la prescripción de fármacos antidiabéticos y opioides sobre la supervivencia.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abizanda P. Fragilidad y Sarcopenia. En: Abizanda Soler P, by. Medicina geriátrica. Una aproximación basada en problemas. Elsevier Masson. 2012: 165–175.
2. Agosta L, Bo M, Bianchi L, Abete P, Belelli G, Cherubini A, et al. Polypharmacy and sarcopenia in hospitalized older patients: results of the GLISTEN study. *Aging Clin Exp Res*. 2019; 31(4):557–559.
3. Al-Khatib Y, Dasari K. Hip fracture post-operative mortality and polypharmacy: a new risk predictor? *Cureus*. 2023; 15(10):e47089.
4. Altunova M, Gulmez R, Karakayali M, Gurbak I, Tasbulak O, Demirci G, et al. The relationship between hyperpolypharmacy and one-year outcomes in patients with critical limb ischemia undergoing below-knee endovascular therapy. *Vascular*. 2023 Dec 14:17085381231193496.
5. Andersen CU, Lassen PO, Usman HQ, Albertsen N, Nielsen LP, Andersen S. Prevalence of medication-related falls in 200 consecutive elderly patients with hip fractures: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):121.
6. Bell D, Goncalves E. Why Do Falls and Lower Limb Fractures Occur More Frequently in the Diabetic Patient and How Can They Be Prevented? *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1687-1694.
7. Birkmose ALL, Kristenser PK, Madsen M, Pedersen AB, Hjelholt TJ. Association of anticholinergic drug use with postoperative mortality among patients with hip fracture. A nationwide cohort study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;113:105017.
8. Bonaga B, Sánchez PM, Martínez M, Ariza G, Rodríguez L, Gnjjidic D, et al. Frailty, polypharmacy, and health outcomes in older adults: the frailty and dependence in albacete study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(1):46–52.
9. CADIME. Carga colinérgica: recomendaciones. *Boletín terapéutico andaluz*. Año 2021;36(2) <https://doi.org/10.11119/BTA2021-36-02>
10. Cartei A, Mossello E, Ceccofiglio A, Rubbieri G, Polidori G, Ranalli C, et al. Independent, Differential Effects of Delirium on Disability and Mortality Risk After Hip Fracture. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;23(4):654-659.e1.

11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* [Internet]. 1987 Jan;40(5):373–83.
12. Chang TI, Park H, Kim DW, Jeon EK, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):18964.
13. Chiu MH, Lee HD, Hwang HF, Wang SC, Lin MR. Medication use and fall-risk assessment for falls in an acute care hospital. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15:856-863.
14. Correa A, Delgado E, Martín S, Rojo AM, Cruz AJ. Fall-risk increasing drugs and prevalence of polypharmacy in older patients discharged from an orthogeriatric unit after a hip fracture. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(7):969–75.
15. Croke L. Beers Criteria for Inappropriate Medication Use in Older Patients: An Update from the AGS. *American Family Physician*. 2020;101(1): 56-57.
16. Davies LE, Kingston A, Todd A, Hanratty B. Is polypharmacy associated with mortality in the very old: Findings from the Newcastle 85+ Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(6): 2988–2995.
17. De Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371.e1-371.e9.
18. Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):601.
19. Delgado E, Molina MD, Montero B, Muñoz M, Rodríguez EA, Vélez-Díaz M et al. Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2023;58(5):101407.
20. Do Nascimento MM, Mambrini JV, Lima-Costa MF, Firmo JO, Peixoto SW, Loyola Filho AI. Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(5):615-621.
21. Domenech JM, Granero R. Macro !NSize for SPSS Statistics. *Sample Size and Power: Comparisons and estimations for independent proportions, means, correlations, risks*

- and rates [computer program]. V2012.02.20. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2012. Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>).
22. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174730.
 23. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso F. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(1):65-73.
 24. Gallagher C, Nyfort-Hansen K, Rowett D, Wong CX, Middeldorp ME, Mahajan R, et al. Polypharmacy and health outcomes in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2020;7(1):e001257.
 25. García RA, Baena JM, Herreros Y, Acosta MA. Deprescripción en personas mayores: es el momento de pasar a la acción. *Atención Primaria*. 2022;54.
 26. Gleason LJ, Benton EA, Alvarez-Nebreda ML, Weaver MJ, Harris MB, Javedan H. FRAIL Questionnaire Screening Tool and Short-Term Outcomes in Geriatric Fracture Patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(12):1082-1086.
 27. Gomes MS, Wildes W, Souza R, Santos R, Teixeira L, Maciel H, et al. Polypharmacy in older patients at primary care units in Brazil. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(2):516–524.
 28. González C, Sáez P, Martín I, Lancho C, Cuesta M, Alarcón T, et al. Predictive Model of Gait Recovery at One Month after Hip Fracture from a National Cohort of 25,607 Patients: The Hip Fracture Prognosis (HF-Prognosis) Tool. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3809.
 29. 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.
 30. Gutiérrez-Valencia M, Aldaz P, Lacalle-Fabo E, Contreras B, Cedeno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalencia de polifarmacia y factores asociados en adultos mayores en España: datos de la Encuesta Nacional de Salud 2017. *Med Clin*. 2019;153(4):141-50.
 31. Härstedt M, Rogmark C, Sutton R, Melander O, Fedorowski A. Polypharmacy and adverse outcomes after hip fracture surgery. *J Orthop Surg Res*. 2016;11(1):151.

32. Heuberger RA. The frailty syndrome: a comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2011;30(4):315–68.
33. Hughes JE, Waldron C, Bennett KE, Caitriona Cahir C. Prevalence of Drug-Drug Interactions in Older Community-Dwelling Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging.* 2023;40(2):117-134.
34. Hyttinen V, Taipale H, Tolppanen AM, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. Incident Use of a Potentially Inappropriate Medication and Hip Fracture in Community-Dwelling Older Persons With Alzheimer's Disease. *Ann Pharmacother.* 2017;51(9):725-734
35. Iaboni A, Rawson K, Burkett C, Lenze EJ, Flint AJ. Potentially inappropriate medications and the time to full functional recovery after hip fracture. *Drugs Aging.* 2017;34(9):723–8.
36. INFAC. Información terapéutica. Medicamentos relacionados con caídas. Departamento de Salud Gobierno Vasco. 2019;27:10.
37. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyecciones de Población 2021-2070. En <https://www.ine.es/prodyser/pubweb/proydemog2021.htm>. Consultado el 6 diciembre 2023.
38. Inoue T, Maeda K, Nagano A, Shimizu A, Ueshima J, Murotani K, et al. Undernutrition, Sarcopenia, and Frailty in Fragility Hip Fracture: Advanced Strategies for Improving Clinical Outcomes. *Nutrients.* 2020;12(12):3743.
39. Jokanovic N, Jansen KM, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and Variability in Medications Contributing to Polypharmacy in Long-Term Care Facilities *Drugs Real World Outcomes.* 2017; 4(4): 235–245.
40. Koponen M, Taipale H, Lavikainen P, Tanskanen A, Tiihonen J, Tolppanen AM, et al. Antipsychotic Use and the Risk of Hip Fracture Among Community-Dwelling Persons With Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(3):e257-e263.
41. Kragh Ekstam A, Elmståhl S. Do fall-risk-increasing drugs have an impact on mortality in older hip fracture patients? A population-based cohort study. *Clin Interv Aging.* 2016;11:489–96.

42. Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polańska B, Giardini A, Granata N, Maffoni M, et al. Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. *Front Pharmacol*. 2021;12:734045
43. Lalic S, Sluggett JK, Ilomäki J, Wimmer BC, Tan ECK, Robson L, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as risk factors for hospitalization among residents of long term care facilities: a prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(11):1067 e1-1067 e6.
44. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. 2017; 57(6):729-738.e10
45. Leelakanok N, D’Cunha RR. Association between polypharmacy and dementia – A systematic review and metaanalysis. *Aging Ment Health*. 2019;23(8):932-41
46. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217.
47. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 2015; 187(4):E130–E137.
48. Maki H, Wakabayashi H, Nakamichi M, Momosaki R. Impact of Number of Drug Types on Clinical Outcome in Patients with Acute Hip Fracture. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(10):937-942.
49. Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA. Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0. *Dtsch Arztebl Int*. 2023; 120: 3–10.
50. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017 Oct 10;17(1):230.
51. McIsaac DI, Wong CA, Bryson GL, Walraven C. Association of Polypharmacy with Survival, Complications, and Healthcare Resource Use after Elective Noncardiac Surgery: A Population-based Cohort Study. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1140-1150.
52. McMahan M, Hatton C, Bowring DL. Polypharmacy and psychotropic polypharmacy in adults with intellectual disability: a cross-sectional total population study. *J Intellect Disabil Res*. 2020;64(12):834–851

53. Midao L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;78:213–220.
54. Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(2):123-8.
55. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, Arastu A, Xu H, Obrecht S, et al. Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2020;25(1):e94-108.
56. Moreland BL, Legha JK, Thomas KE, Burns ER. Hip Fracture-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths by Mechanism of Injury among Adults Aged 65 and Older, United States 2019. *J Aging Health.* 2023;35(5-6):345-355.
57. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008656.
58. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:289-98.
59. Neuman MD, BoskCL, Rosenbaum P R, Silber JH. Trends in Long-Term Acute Care Hospital Use in the United States Among Older Medicare Beneficiaries, 2000 to 2015. *JAMA Internal Medicine.* 2016;176(4), 516–518.
60. Niikawa H, Okamura T, Ito K, Ura CH, Miyamae F, Sakuma N, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(9):1286–1293.
61. O'Caomh R, Cornally N, McGlade C, Gao Y, O'Herlihy E, et al. Reducing inappropriate prescribing for older adults with advanced frailty: A review based on a survey of practice in four countries. *Maturitas.* 2019;126:1–10.
62. Organización Mundial de la Salud (OMS). En <https://www.unfpa.org/es/data/world-population-dashboard>. (Consultado en 6 diciembre 2023).

63. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, Cherubini A, Cruz-Jentoft AJ, Curtin D, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and metaanalysis. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(1):9–36.
64. 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. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(12):1429-40.
65. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *European Geriatric Medicine*. 2021;12:443–452.
66. Pérez N, Mateos del Nozal J. Valoración geriátrica como instrumento. En *Manual del residente en geriatría*. 2011. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. ISBN: 978-84-695-0862-6
67. Perlado F. Valoración geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2001;36(Supl.5):25-31.
68. Randles MA, O'Mahony D, Gallagher PF. Frailty and Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Polypharmacy: A Bi-Directional Relationship? *Drugs Aging*. 2022;39(8):597-606.
69. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations between polypharmacy and cognitive and physical capability: a British birth cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916–923.
70. Riter L, Stenberg-Nilsen H, Økland HG. Use of anticholinergic drugs in older patients. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021;141(6)
71. Registro Nacional de Fracturas de Cadera. Informe Anual 2021. Sáez López P, IdiPAZ, RNFC (Eds). Madrid 2023. ISBN: 978-84-09-48312-9 Edita: Pilar Sáez López
72. Robert L, Diego L, Casanovas M, Pellicer A, Ribes E, Rodriguez G. Carga anticolinérgica: ¿pensemos en ella! *CatSalut. Butll Inf Ter*. 2018; 29(8): 52-7.
73. Rodríguez A, Alfaro ER, Albiñana S, Nieto MD, Díez J, Pérez C, et al. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2200-2207.
74. Romero E, Mora-Fernández J, Queipo R, González JI, Neira M, Ojeda C, et al. Demographic, functional and clinical characteristics in hip fracture patients according

- to mental status of Spanish National Hip Fracture Registry. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2023;59(3):101450.
75. Salvi F, Rossi L, Lattanzio F, Cherubini A. Is polypharmacy an independent risk factor for adverse outcomes after an emergency department visit?. *Intern Emerg Med.* 2017;12(2):213-220.
76. Saum KU, Schottker B, Meid AD, Holleczeck B, Haefeli WE, Hauer K, et al. Is polypharmacy associated with frailty in older people? Results from the ESTHER cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2017;65:e27–e32.
77. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, van der Velde N et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(4):371.e11-371.e17.
78. Seppala LJ, van de Glind EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, de Vries M, Wermelink AMAT, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(4):372.e1-372.e8.
79. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. [Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain]. *An Med Interna.* 2002;19(8):389-95.
80. Servicio Madrileño de Salud (SMS). Observatorio de resultados del SMS. En <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org>. (Consultado el 4 abril 2024).
81. Song Y, Wu Z, Huo H, Zhao P. The Impact of Frailty on Adverse Outcomes in Geriatric Hip Fracture Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2022;10:890652.
82. Taipale H, Hamina A, Karttunen N, Koponen M, Tanskanen A, Tiihonen J, et al. Incident opioid use and risk of hip fracture among persons with Alzheimer disease: a nationwide matched cohort study. *Pain.* 2019;160(2):417-423.
83. Toh JJY, Zhang H, Soh YY, Zhang Z, Wu XV. Prevalence and health outcomes of polypharmacy and hyperpolypharmacy in older adults with frailty: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2023;83:10181.
84. Tolppanen AM, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. Comparison of predictors of hip fracture and mortality after hip fracture in community-dwellers with and without Alzheimer's disease - exposure-matched cohort study. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):204.

85. Trevisan C, Limongi F, Siviero P, Noale M, Cignarella A, Manzato E. Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug-drug interactions. *Aging Clin Exp Res.* 2019;33(1):49–56.
86. Turégano M, Núñez A, Romero JC, Cinza S, Velilla S, Segura-Fragoso A et al. Riesgo de caídas y consumo de fármacos en los pacientes mayores de 65 años. Estudio PYCAF. *SEMERGEN.* 2019;45(8):528-534.
87. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Pilotto A, Vaona A. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(7):624–628.
88. Wang X, Hu J, Wu D. Risk factors for frailty in older adults. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(34):e30169.
89. Westaway K, Blacker N, Shute R, Allin R, Elgebaly Z, Frank O, et al. Combination psychotropic medicine use in older adults and risk of hip fracture. *Aust Prescr.* 2019;42(3):93-96.
90. Yan B, Sun W, Wang W, Wu J, Wang G, Dou Q. Prognostic significance of frailty in older patients with hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2022;46(12):2939-2952.
91. Yang Y, Zhao X, Dong T, Yang Z, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(2):115-126.
92. Yu Y, Wang Y, Hou X, Tian F. Recent advances in the identification of related factors and preventive strategies of hip fracture. *Front Public Health.* 2023;11:1006527.
93. Zhang YW, Lu PP, Li YJ, Dai GCH, Chen MH, Zhao YK, et al. Prevalence, Characteristics and Associated Risk Factor of the Elderly with Hip Fractures: A Cross-Sectional Analysis of NHANES 2005–2010. *Clin Interv Aging.* 2021;16:177–185.
94. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgrad Med.* 2015;127:330-337.
95. Zhou Q, Zhou X, Zhang Y, Hou M, Tian X, Yang H, He F, Chen X, Liu T. Predictors of postoperative delirium in elderly patients following total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):945.

Anexo I. Medicamentos inapropiados en geriatría. Priscus 2.0, versión abreviada.

Fuente: Dtsch Arztebl Int 2023; 120:3-10.

Sustancia/clase	Posibles alternativas en función de la indicación (opinión de experto)	Sustancia/clase	Posibles alternativas en función de la indicación (opinión de experto)
Fármacos para enfermedades relacionadas con la acidez		Dihidralazina, hidralazina	Ej. IECAs, otros antihipertensivos
Antiácidos con magnesio (> 4 semanas)	Antiácidos con alginato PPI < 8 semanas	Minoxidil	Ej. IECAs, otros antihipertensivos
Compuestos con aluminio	Antiácidos con alginato PPI < 8 semanas	Fármacos ahorradores de potasio	
Cimetidina, ranitidina *¹	PPI < 8 semanas Cuando esté indicado, famotidina	Espironolactona > 25 mg/d	Ej. espironolactona ≤ 25 mg/d
Inhibidores de bomba de protones > 8 semanas	PPI < 8 semanas Cuando esté indicado, famotidina	Vasodilatadores periféricos	
Fármacos para trastornos gastrointestinales funcionales		Pentoxifilina	Ej. memantina, ASA, entrenamiento de la memoria/andar
Mebeverine	Ej. psyllium, no farmacológico	Naftidrofurilo, cilostazol	Ej. entrenamiento de andar, ASA
Meotoclopramida, domperidona	Ej. setrones, preparados de hierbas	Antagonistas beta-adrenocéptores	
Alizapride		Pindolol, propranolol, sotalol	Otros (betabloqueantes selectivos)
Antieméticos y fármacos para las náuseas		Antagonistas del calcio	
Dimenhidrinato	Ej. setrones, preparados de hierbas	Nifedipino de liberación no lenta	Ej. antagonistas del calcio de acción prolongada
Escopolamina	Ej. corticosteroides, setrones	Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	
Fármacos para el estreñimiento		Aliskiren	IECAs, sartanes
Parafina líquida	Ej. macrogol, psyllium	Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital	
Senósidos > 1 semana	Ej. senósidos < 1 semana, macrogol	Testosterona	
Picosulfato sódico > 1 semana	Ej. picosulfato sódico < 1 semana, macrogol	Estrógenos orales	Estrógenos vaginales
Antidiarréicos		Urológicos	
Loperamida > 3d, > 12 mg/d	Ej. Loperamida < 3d, < 12 mg/d, racecadotril	Flavoxato	Ej. entrenamiento del suelo pélvico, entrenamiento de la vejiga
Fármacos antidiabéticos		Oxibutinina, propiverina, tolterodina, solifenacina, trospio, darifenacina, fesoterodina, desfesoterodina	No farmacológico
Glibenclamida, gliquidona, gliclazida, glimepirida	Ej. metformina, inhibidores DPP-4	Mirabegron	No farmacológico
Acarbosa	Ej. metformina, inhibidores DPP-4	Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y análogos	
Pioglitazona	Ej. metformina, inhibidores DPP-4	Desmopresina	Tamsulosina, estrógenos vaginales
Fármacos antitrombóticos		Antibióticos de uso sistémico	
Ticlopidine, prasugrel	Ej. clopidogrel, ASA	Fluoroquinolonas	Según antibiograma
Tratamiento cardiaco		Tratamiento endocrino	
Digoxina y derivados	Ej. betabloqueantes, digitoxina	Medroxiprogesterona	Tamoxifeno, fulvestrant, estrógenos vaginales
Lidocaina	Ej. betabloqueantes, cuando esté indicado amiodarona	Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	
Propafenona como medicación a largo plazo	Ej. betabloqueantes, cuando esté indicado amiodarona	Fenilbutazona	Ej. agentes tópicos, paracetamol
Flecainida	Ej. betabloqueantes, cuando esté indicado amiodarona	Indometacina, diclofenaco, acemetacina, proglumetacina, aceclofenaco	Ej. agentes tópicos, paracetamol
Dronedarona	Ej. betabloqueantes, cuando esté indicado amiodarona	Piroxicam, meloxicam	Ej. agentes tópicos, paracetamol
Antihipertensivos		Ibuprofeno > 3 x 400 mg/d, > 1 semana o > 3 x 400 mg/d, con PPI > 8 semanas	Ej. ibuprofeno ≤ 3 x 400 mg/d, ≤ 1 semana, con PPI ≤ 8 semanas
Metildopa, clonidina, moxonidina	Ej. IECAs, otros antihipertensivos	Naproxeno > 2 x 250 mg/d, > 1 semana o > 2 x 250 mg/d, con PPI > 8 semanas	Ej. naproxeno ≤ 2 x 250 mg/d, ≤ 1 semana, con PPI ≤ 8 semanas
Doxazosina	Ej. IECAs, otros antihipertensivos	Ketoprofeno, dexketoprofeno	Ej. agentes tópicos, paracetamol
Terazosina como antihipertensivo	Ej. IECAs, otros antihipertensivos		

Sustancia/clase	Posibles alternativas en función de la indicación (opinión de experto)
Etofenamato	Ej. agentes tópicos, paracetamol
Coxibs	Ej. agentes tópicos, paracetamol
Nabumetona	Ej. agentes tópicos, paracetamol
Relajantes musculares	
Metocarbamol, orfenadrina, baclofeno, tizanidina	Ej. paracetamol, tilidina
Pridinol	
Tolperisona	Paracetamol, metamizol
Otros medicamentos para trastornos del sistema musculoesquelético	
Quinina	Ej. ejercicios de estiramiento, magnesio < 4 semanas
Analgésicos	
Dihidrocodeína, codeína como analgésico	
Petidina, tapentadol, tramadol	Ej., tilidina, otros opioides
Metadona, levometadona	Otros opioides
Ácido acetilsalicílico como analgésico	Ej. paracetamol
Fenazona, propifenazona	Ej. paracetamol
Ergotamina	Triptanes, paracetamol
Antiepilépticos	
Fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina	Ej. lamotrigina, valproato
Fármacos para la enfermedad de Parkinson	
Trihexifenidilo, biperideno, prociclidina, bornaprina	Ej., levodopa, ropinirol
Amantadina	Ej. levodopa, ropinirol
Pramipexol, piribedil	Ej. levodopa, ropinirol
Alcaloides dopaminérgicos del cornezuelo de centeno (ej. pergolida)	Ej. levodopa, ropinirol
Inhibidores de la monoaminoxidasa-B (ej. selegilina)	Ej. levodopa, ropinirol
Tolcapone	Entacapona, cuando esté indicado opicapona
Antipsicóticos	
Levomepromazina, perazina, tioridazina, clorprotixeno, zuclopentixol, protipendilo	Ej. risperidona < 6 semanas
Flufenazina, perfenazina, haloperidol, benperidol, bromperidol, flupentixol, fluspirileno, pimozida	Ej. risperidona < 6 semanas
Melperona	Ej. melperona < 100 mg/día, < 6 semanas
Pipamperona	Ej. pipamperona < 120 mg/día, < 6 semanas
Ziprasidona, clozapina, olanzapina, sulpirida, amisulprida, tiaprida, aripiprazol, sertindol, paliperidona, cariprazina	Ej. risperidona < 6 semanas
Quetiapina	Ej. quetiapina < 100 mg/día, < 6 semanas
Risperidona > 6 semanas	Ej. risperidona < 6 semanas

Sustancia/clase	Posibles alternativas en función de la indicación (opinión de experto)
Benzodiacepinas de acción prolongada (ej. diazepam)	Ej. melatonina, mirtazapina
Lorazepam	Ej. melatonina, mirtazapina, valeriana
Benzodiacepinas de acción moderadamente prolongada (ej. oxazepam)	Ej. melatonina, mirtazapina, valeriana
Benzodiacepinas de acción corta (ej. triazolam)	Ej. melatonina, mirtazapina, valeriana
Hidrato de cloral	Ej. melatonina, mirtazapina, valeriana
Zopiclone, zolpidem	Ej. melatonina, mirtazapina, valeriana
Clometiazol	Ej. melatonina, mirtazapina
Doxilamina	Ej. melatonina, mirtazapina, valeriana
Prometazina	Ej. melatonina, mirtazapina, valeriana
Antidepresivos	
Tricíclicos (ej. amitriptilina), nortriptilina*³	Ej. citalopram, mirtazapina
Opipramol	Ej. citalopram, mirtazapina
Doxepina	Ej. citalopram, mirtazapina
Maprotilina, mianserina	Ej. citalopram, mirtazapina
Fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina	Ej. citalopram, mirtazapina
Sertralina > 100 mg/día	Ej. Sertralina < 100 mg/día
Tranilcipromina, moclobemida	Ej. citalopram, mirtazapina
Hierba de San Juan	Ej. citalopram, mirtazapina
Bupropión	Ej. citalopram, mirtazapina
Tianeptina	Ej. citalopram, mirtazapina
Agomelatina	Ej. citalopram, mirtazapina
Psicoestimulantes	
Metilfenidato	
Pirinol	Ej. memantina
Piracetam	Ej. memantina
Medicamentos contra la demencia	
Hoja de ginkgo	Ej. memantina
Nicergolina	Ej. memantina
Nimodipino	Ej. memantina, amlodipino
Medicamentos para el vértigo	
Betahistina	Ver versión larga
Cinnarizina*⁴, flunarizina	Ver versión larga
Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias	
Simpaticomiméticos para uso sistémico, no inhalación (ej. salbutamol)	Simpaticomiméticos inhalados
Teofilina, aminofilina	Salbutamol inhalado LABA, LAMA, ICS
Remedios para la tos y el resfriado	
Codeína, dihidrocodeína como antitusivo	Ej. fitofármacos, DMP
Antihistamínicos de uso sistémico	
Primera generación	
Difenhidramina, clemastina, dimetindeno, ciproheptadina, ketotifeno	Ej. cetirizina, agentes tópicos

Sustancia/clase	Posibles alternativas en función de la indicación (opinión de experto)	Sustancia/clase	Posibles alternativas en función de la indicación (opinión de experto)
Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes		Segunda generación	
Hidroxizina	Ej. melatonina, mirtazapina	Ebastina, rupatadina	Ej. cetirizina, loratadina

IECA: inhibidores enzima convertidora de la angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; DMP: dextrometorfano; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; ICS: corticosteroides inhalados; LABA: simpaticomiméticos beta-2 de acción prolongada; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; PPI: inhibidores de la bomba de protones.

*¹ Licencia suspendida desde enero de 2021 por contaminación con nitrosaminas

*² En Alemania: sólo como compuesto con atenolol y clortalidona

*³ Según los comentarios, la nortriptilina se tolera mejor que otros tricíclicos; por lo tanto, se evaluó por derecho propio en la segunda ronda del proceso Delphi

*⁴ En Alemania: sólo como compuesto con dimenhidrinato

Anexo II. Fármacos con actividad anticolinérgica disponibles en España. Fuente: Boletín Terapéutico Andaluz 2021. CADIME.

ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA ALTA (Evitar si es posible en >65 años)	ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA BAJA (Precaución en >65 años)	COMENTARIOS
ANTIESPASMÓDICOS GASTROINTESTINALES		
atropina, butilescopolamina, mebeverina		<ul style="list-style-type: none"> - Eficacia dudosa - Evitar uso regular a menos que el paciente tenga síntomas cólicos frecuentes
ANTIESPASMÓDICOS URINARIOS		
fesoterodina, flavoxato, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina, trospio		<ul style="list-style-type: none"> - Eficacia limitada, escasa relevancia clínica - Evitar y/o desprescribir - Asegurarse que es efectivo e interrumpir en caso contrario - No requieren retirada gradual - Considerar terapias no farmacológicas (p.ej.: ejercicios de fortalecimiento del suelo pélvico en incontinencia urinaria; horario programado para ir al baño) - Mantener en cuidados intensivos - Alternativa en vejiga hiperactiva: mirabegrón (puede aumentar la PA) - Alternativa en HPB: doxazosina
ANTIDEPRESIVOS		
<p>Tricíclicos amitriptilina, clomipramina, doxepina (>6 mg), imipramina, nortriptilina, trimipramina</p> <p>ISRS paroxetina*</p>	<p>ISRS citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina*, escitalopram, maprotilina, sertralina</p> <p>Otros mirtazapina*, trazodona*, bupropión, desvenlafaxina, moclobemida, reboxetina</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Valorar periódicamente si la indicación sigue vigente y se justifica el tratamiento - Considerar deprescripción - Retirada gradual: 25% cada 4-6 semanas (mínimo 4 semanas) - Alternativa en dolor neuropático: gabapentina (actividad anticolinérgica mínima) <p>Tricíclicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar - Nortriptilina: menor actividad anticolinérgica ISRS - Uso preferente: sertralina, citalopram - Evitar (mayor actividad anticolinérgica): paroxetina*, fluoxetina <p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trazodona*: aceptable - Venlafaxina, duloxetina: actividad anticolinérgica escasa
ANTIPSICÓTICOS		
<p>1ª Generación (típicos) clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, loxapina</p> <p>2ª Generación (atípicos) clozapina, olanzapina*</p>	<p>1ª Generación (típicos) haloperidol*, perfenazina, pimozida, zuclopentixol</p> <p>2ª Generación (atípicos) olanzapina*, quetiapina*, risperidona, asenapina, lurasidona, paliperidona*, ziprasidona*</p> <p>Otros litio</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Retirada gradual: 25% cada 2 semanas - 1ª y 2ª generación: riesgo similar de caídas - Tratamiento agudo: haloperidol* (<72 h) <p>2ª generación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapina*: posiblemente el de mayor actividad anticolinérgica - Aripiprazol: aceptable (menor actividad anticolinérgica). Considerar su uso si se utiliza con hidroxycloquina (menor riesgo de interacciones)

ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA ALTA (Evitar si es posible en >65 años)	ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA BAJA (Precaución en >65 años)	COMENTARIOS
ANTIPARKINSONIANOS		
biperideno, trihexifenidilo, prociclidina	amantadina*, bromocriptina, carbidopa/levodopa*, entacapona*, selegilina*, pramipexol*	- Retirada gradual: 25% cada 4 semanas - Ropinirol, rasagilina, cabergolina : sin actividad anticolinérgica significativa
ANTIISTAMÍNICOS H₁ (**)		
1ª Generación ciproheptadina, difenhidramina, dimenhidrinato, dexclorfeniramina, doxilamina, hidroxizina, meclozina, bromfeniramina, doxepina, mepiramina, fexofenadina*, prometazina, cetirizina*	2ª Generación alimemazina, cetirizina*, fexofenadina*, loratadina*, desloratadina, levocetirizina	- No requieren retirada gradual - Loratadina* : aceptable - Ebastina : sin actividad anticolinérgica significativa - Síntomas de rinitis alérgica: considerar tratamientos locales y alternativas no farmacológicas - Alergia estacional: comprobar que está ocurriendo - Problemas dermatológicos: priorizar medidas no farmacológicas - Reacciones alérgicas graves (tratamiento agudo): considerar loratadina* , desloratadina - Alternativa en insomnio: trazodona* (aceptable)
RELAJANTES MUSCULARES		
tizanidina, baclofeno*	baclofeno*, metocarbamol	- Alternativa: paracetamol
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
meperidina*, tramadol*	codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, tramadol*, tapentadol, metadona, meperidina*	- Evitar si es posible, especialmente tramadol* - Valorar situación clínica individual del paciente - Retirada gradual: reducir dosis 10% cada 1-2 semanas o 5-25% cada 1-4 semanas (según tolerabilidad) - Uso preferente: morfina - Alternativa: paracetamol , AINE (sin actividad anticolinérgica significativa) - Alternativa en dolor neuropático: gabapentina (actividad anticolinérgica mínima) - Revisar dosis altas, especialmente en tratamiento crónico de dolor no oncológico
BENZODIAZEPINAS		
	clonazepam, clordiazepóxido, diazepam, triazolam, alprazolam, clorazepato, flurazepam, lorazepam, midazolam	- Evitar si es posible, sobre todo las de acción larga y ultra-corta - Utilizar las de acción corta o intermedia: iniciar a dosis bajas y limitar la duración del tratamiento - Retirada gradual: reducir dosis 10-25% cada 2-3 semanas - Considerar cambio a benzodiazepina de acción larga
BRONCODILADORES INHALADOS		
acildinio, ipratropio*, tiotropio umeclidinio*	ipratropio*, umeclidinio*	- Principalmente efecto local - Evitar uso excesivo, utilizar cámara de inhalación
ANTIMUSCARÍNICOS OFTÁLMICOS		
atropina, ciclopentolato		- Efecto local

ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA ALTA (Evitar si es posible en >65 años)	ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA BAJA (Precaución en >65 años)	COMENTARIOS
OTROS (GASTROINTESTINAL)		
	Antieméticos domperidona, metoclopramida*	Antieméticos - Todos presentan problemas potenciales- - Administrar el menor tiempo posible - Uso preferente: domperidona (no suele penetrar en SNC, pero puede prolongar intervalo QT) - Metoclopramida* : efectos adversos parkinsonianos y cognitivos. Alternativa: ondansetrón***
	Antidiarréicos loperamida	
	Antihistamínicos H₂ ranitidina, famotidina	Antihistamínicos H₂ - Uso preferente: famotidina, ranitidina (≤150 mg/día)
	Laxantes bisacodilo	Laxantes - Uso preferente: bisacodilo
		IBP - Uso preferente - Sin actividad anticolinérgica - Utilizar dosis más baja posible para control de síntomas - Omeprazol, pantoprazol : uso preferente frente a lansoprazol - Precaución: riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i>
OTROS		
Antigotosos diciclooverina/colchicina	Antigotosos Colchicina	- Actividad anticolinérgica nula o insignificante: corticoesteroides, estatinas, betabloqueantes, IECA, calcioantagonistas, triptanes, ácido valproico, fenitoína, fenobarbital, topiramato
Cardiovascular disopiramida	Cardiovascular clortalidona, digoxina, dipiridamol, hidralazina, isosorbida mono y dinitrato, hidroquinidina, triamtereno, warfarina	
Anticonvulsivantes carbamazepina*, oxcarbazepina*	Anticonvulsivantes carbamazepina*, oxcarbazepina*	
	Analgésicos ketorolaco, celecoxib	
	Respiratorio teofilina	
	Antidiabéticos metformina	
	Antineoplásicos metotrexato	
	Antibióticos ampicilina, cefoxitina, clindamicina, gentamicina, piperacilina/tazobactam, vancomicina	

PA: presión arterial; HPB: hiperplasia prostática benigna; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina

(*). Discrepancias sobre su actividad anticolinérgica; (**). Se incluyen en medicamentos sin receta (antigripales, medicamentos para conciliar el sueño); (***) Uso hospitalario o con visado (diagnóstico hospitalario).

Rojo: actividad anticolinérgica alta; **Azul:** actividad anticolinérgica baja; **Verde:** actividad anticolinérgica escasa, mínima, insignificante o nula

Influencia de la polifarmacia en la mortalidad postquirúrgica del adulto mayor con fractura de cadera

Autora: Ana Valcuende Rosique

Director: Dr. Francisco José Tarazona Santabalbina

INTRODUCCIÓN

La polifarmacia (uso de ≥ 5 fármacos) está asociada a un incremento del riesgo de muerte en general (creciente con el aumento de medicamentos), del número de hospitalizaciones y días de hospitalización. En el adulto mayor con fractura de cadera existen pocas publicaciones que asocien polifarmacia y mortalidad, y los resultados son contradictorios. Los fármacos potencialmente inadecuados (FPI) aumentan el tiempo de recuperación tras la fractura de cadera y la mortalidad a corto y largo plazo.

HIPÓTESIS

La polifarmacia y FPI pueden incrementar la incidencia de complicaciones durante el ingreso hospitalario del adulto mayor con fractura de cadera, aumentando la mortalidad a corto, medio y largo plazo.

OBJETIVOS

Analizar, en una cohorte de pacientes adultos mayores con hospitalización para cirugía urgente por fractura de cadera, la relación entre:

- Polifarmacia, complicaciones mayores y totales durante la hospitalización y días de estancia hospitalaria.
- Polifarmacia y mortalidad a corto (1 mes), medio (6 meses) y largo plazo (1, 2 y 5 años).
- FPI (hipotensores, benzodiacepinas/hipnóticos, anti-psiocóticos, antidiabéticos, opioides y fármacos antidemencia) y mortalidad a 5 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de la Ribera (Alzira, Valencia) en pacientes intervenidos de fractura de cadera en 2018 que recibieron seguimiento por parte del Servicio de Geriatría.

- Tamaño de la muestra:** 340 pacientes.
- Criterios de inclusión:** pacientes de 70 años o más con fractura de cadera.
- Variabes analizadas:**
 - Número y tipo de fármacos prescritos antes del ingreso (rango de polifarmacia y FPI).
 - Complicaciones mayores y totales hospitalarias.
 - Días de hospitalización.
 - Mortalidad a 1 y 6 meses, y a 1, 2 y 5 años.

CONCLUSIONES

La polifarmacia aumenta las complicaciones durante el ingreso hospitalario en el adulto mayor intervenido por fractura de cadera

La polifarmacia aumenta la mortalidad a corto, medio y largo plazo en este grupo de pacientes

Los hipotensores, benzodiacepinas e hipnóticos y antipsicóticos aumentan la mortalidad a 5 años

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- La edad media de los pacientes fue de 84,6 años (DE 5,9), siendo el 71,2% mujeres y el 28,8% hombres. Sobre el 60% presentaron polifarmacia.

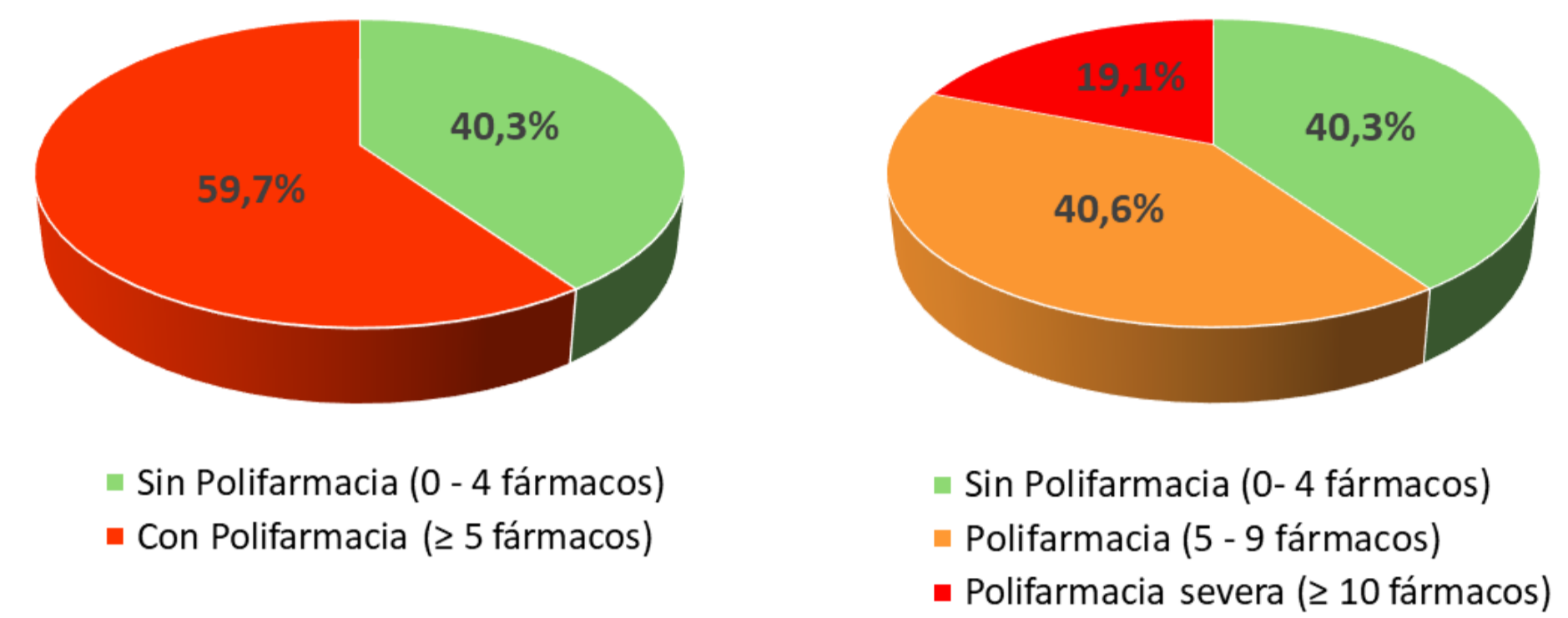


Figura. Distribución de pacientes en función de la presencia de polifarmacia (≥ 5 fármacos; 5-9 fármacos y ≥ 10 fármacos)

- La polifarmacia, en todos los rangos analizados, aumentó el número de complicaciones mayores y totales durante la hospitalización ($p < 0,001$), pero no aumentó la estancia hospitalaria.
- La polifarmacia, en todos los rangos analizados, aumentó la mortalidad de los pacientes a 1 mes, 6 meses, 1, 2 y 5 años ($p < 0,001$).
- La mortalidad a los 5 años fue superior en todos los rangos de polifarmacia ($p < 0,001$).

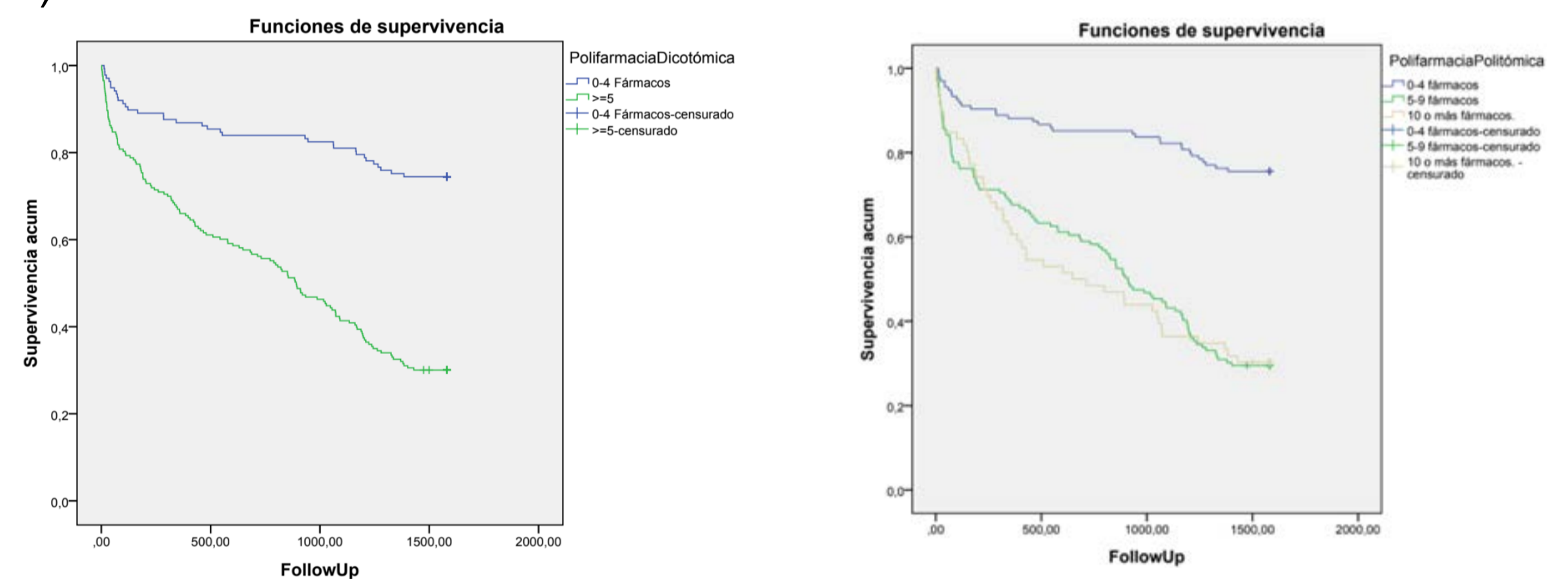


Figura. Curvas de Supervivencia de los pacientes en el grupo sin polifarmacia y con polifarmacia (≥ 5 fármacos) (izquierda), y sin polifarmacia, con polifarmacia (5-9 fármacos) y polifarmacia severa (≥ 10 fármacos) (derecha)

- El riesgo de mortalidad a 5 años, ajustado con sexo, edad y comorbilidades, de los pacientes con polifarmacia (≥ 5 fármacos) fue casi tres veces superior ($HR=2,87$).
- El riesgo ajustado de mortalidad a 5 años de los pacientes con polifarmacia (5-9 fármacos) y polifarmacia severa (≥ 10 fármacos) fue más de tres veces superior ($HR=3,09$ y $HR=3,11$ respectivamente).
- Los hipotensores, benzodiacepinas/hipnóticos y antipsicóticos aumentaron la mortalidad a 5 años ($p < 0,001$).

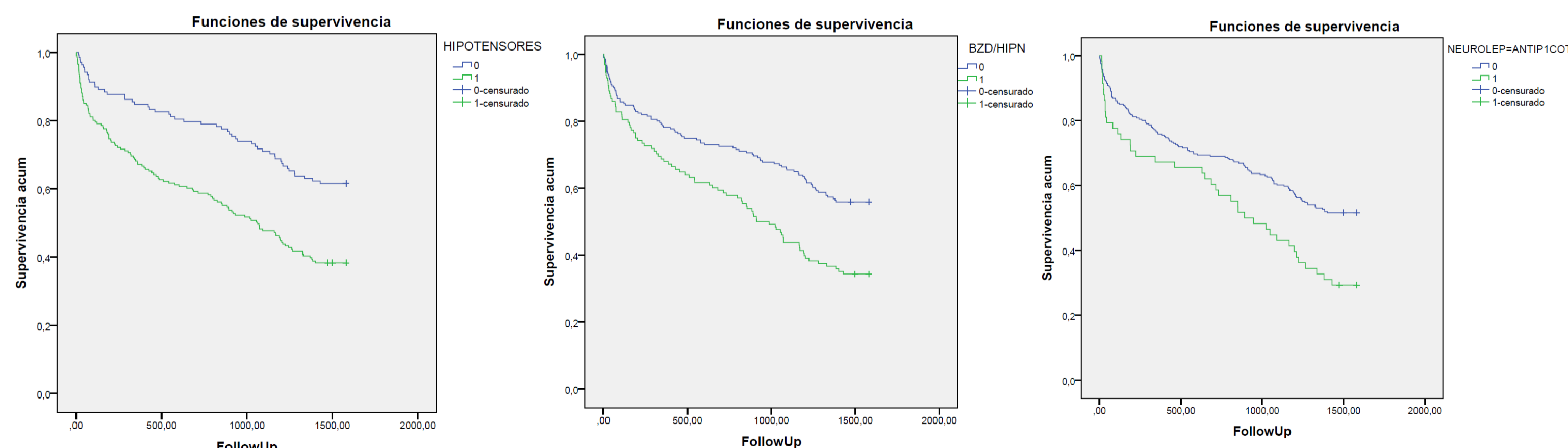


Figura. Influencia de los hipotensores (izquierda), benzodiacepinas/hipnóticos (centro) y antipsicóticos (derecha) en la supervivencia a 5 años de los pacientes