

UNIVERSIDAD DE CÁDIZ
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

**EL CONSUMO DE MEDICAMENTOS COMO FACTOR ASOCIADO
AL ESTADO DE FRAGILIDAD DEL PACIENTE DE EDAD
AVANZADA EN ESPAÑA**

DOCTORANDO:

Juan Manuel Ignacio Expósito

DIRECTORES DE TESIS:

Manuel Rosety Rodríguez

Carolina Lagares Franco

ESCUELA DEL DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

EL CONSUMO DE MEDICAMENTOS COMO FACTOR ASOCIADO AL ESTADO DE FRAGILIDAD DEL PACIENTE DE EDAD AVANZADA EN ESPAÑA.

DOCTORANDO:

Juan Manuel Ignacio Expósito

Graduado en Medicina. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

DIRECTORES DE TESIS:

Prof. Dr. D. Manuel Rosety Rodríguez

Catedrático de Universidad. Departamento de Medicina. Universidad de Cádiz.

Prof^a Dra. D^a Carolina Lagares Franco

Profesora contratada doctora. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Cádiz.

AGRADECIMIENTOS:

A la Fundación SEMERGEN y a Javier, por su apoyo logístico y su impulso a la investigación en Atención Primaria.

A José, Manuel y Carolina, por sus innumerables consejos y su implicación con este proyecto.

A Noelia y a Rosita por su apoyo incondicional y su tiempo.

Y a Juan, especialmente a Juan, por todo lo anterior.

Sic Parvis Magna

"La grandeza nace de pequeños comienzos"

Francis Drake

ÍNDICE:

I.	RESUMEN.....	12
II.	INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	15
III.	MARCO TEÓRICO.....	20
	3.1 FRAGILIDAD EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA.....	22
	3.1.1 DEFINICIONES.....	22
	3.1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA FRAGILIDAD.....	23
	3.1.3 FACTORES DE RIESGO DE LA FRAGILIDAD.....	26
	3.1.4 IMPACTO DE LA FRAGILIDAD.....	27
	3.1.5 VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD. ÍNDICES Y ESCALAS.....	29
	3.1.6 PREVALENCIA DE LA FRAGILIDAD.....	37
	3.2 FRAGILIDAD Y CONSUMO DE MEDICAMENTOS.....	41
	3.2.1 CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS EN EL ENVEJECIMIENTO.....	41
	3.2.2 POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA Y ESTUDIOS DE FRAGILIDAD.....	46
	3.2.3 IMPACTO DE LA POLIMEDICACIÓN.....	51
	3.2.4 USO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS.....	53
IV.	OBJETIVOS.....	58
	4.1 OBJETIVO GENERAL.....	58
	4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	58
V.	METODOLOGÍA.....	60
	5.1 FUENTE DE DATOS.....	60

5.2 SUJETOS Y ÁMBITO.....	61
5.3 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	64
5.4 ANÁLISIS DE DATOS	72
VI. RESULTADOS.....	77
6.1 PACIENTES INCLUIDOS Y CENTROS RECLUTADORES.....	77
6.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	78
6.3 ANÁLISIS BIVARIANTE.....	96
6.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	108
6.5 ANÁLISIS DE CLASES LATENTES.....	110
VII. DISCUSIÓN.....	116
7.1 PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.....	116
7.2 CONSUMO DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.....	118
7.3 RELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y POLIMEDICACIÓN BIDIRECCIONALIDAD.....	120
7.4 CONSUMO POR SUBGRUPOS TERAPEÚTICOS Y MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INADECUADOS.....	123
7.5 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. DEPRESCRIPCIÓN.....	126
7.6 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.....	129
VIII. CONCLUSIONES.....	132
IX. ANEXOS.....	135
X. BIBLIOGRAFÍA.....	144

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Factores de riesgo de fragilidad.....	26
Tabla 2: Escala de Fried. (Fried 2001)	30
Tabla 3: Cambios farmacocinéticos en el paciente de edad avanzada.....	42
Tabla 4: Cambios farmacodinámicos en el paciente de edad avanzada.....	43
Tabla 5: Grupos terapéuticos de especial relevancia como medicación potencialmente inadecuada y fármacos de mayor consumo. Adaptación de Laroche, 2007.....	54
Tabla 6: Resumen de variables principales del estudio.....	70
Tabla 7: Datos sociodemográficos de la muestra.....	80
Tabla 8: Variables antropométricas.	81
Tabla 9: Uso de recursos sanitarios en el último año.....	82
Tabla 10: Fragilidad medida mediante Test TUG.....	85
Tabla 11: Resumen de escalas de fragilidad por sexo.....	88
Tabla 12: Consumo de medicamentos por sexo.....	89
Tabla 13: Consumo de medicamentos. P Chi-Cuadrado Hombres vs Mujeres....	89
Tabla 13-2: Consumo de medicamentos por subgrupo terapéutico.....	93
Tabla 14: Escalas de fragilidad por grupos de edad. Análisis bivariante.....	97
Tabla 15: Escalas de fragilidad por sexo. Análisis bivariante.....	98
Tabla 16: Fragilidad por polimedicación. Análisis bivariante.....	99
Tabla 17: Otras escalas de valoración de fragilidad por polimedicación Análisis bivariante.....	100
Tabla 18: Fragilidad por subgrupos farmacológicos. Análisis bivariante.....	101
Tabla 19: Consumo de medicamentos por grupos de edad.....	105

Tabla 20: Polimedición por necesidad de recursos sanitarios.....	106
Tabla 21: Resumen de variables asociadas de forma independiente a la fragilidad.....	107
Tabla 22: Parámetros de estudio. Regresión logística multivariante.....	108
Tabla 23: Análisis multivariante. Regresión logística múltiple. Valores expresados en OR.....	109
Tabla 24: Clasificación de clases latentes. Análisis de clases latentes.....	114

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación del Test TUG. (Alejandro Buldón Olalla, 2022)	32
Figura 2: Representación de centros reclutadores del estudio.....	77
Figura 3: Distribución de la muestra por sexo.....	78
Figura 4: Distribución de la muestra por grupos de edad y sexo.....	79
Figura 5: Prevalencia de comorbilidades de los pacientes a la inclusión.....	84
Figura 6: Fragilidad medida mediante test TUG.....	86
Figura 7: Pacientes en rango de polimedición.....	90
Figura 8: Consumo de medicamentos por subgrupos terapéuticos.....	92
Figura 9: Consumo de medicamentos por subgrupos ATC (Nivel 1).....	95
Figura 10: Representación gráfica de consumo medio de medicamentos por grupos de edad.....	104
Figura 11: Variables de estudio. Análisis de clases latentes.....	111
Figura 12: Clases latentes de la muestra. Análisis de clases latentes.....	112

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AINES: Anti-inflamatorios No Esteroideos

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

CGA: Comprehensive Geriatric Assessment

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

IGF-1: Insuline Grow Factor - 1

IL-6: Interleukina 6.

ISLGT2: Inhibidores del Co-transportador Sodio-Glucosa Tipo 2

MNA: Mini Nutritional Assessment

PCR: Proteína C Reactiva

PIM: Medicamentos Potencialmente Inapropiados (De sus siglas en inglés Potentially Inappropriate Medications)

PPI: Prescripción Potencialmente Inadecuada

PYCAF: Prevalencia Y Características del Anciano Frágil

RCV: Riesgo Cardiovascular.

ROS: Reactive Oxygen Species

STOPP: (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) /START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment).

SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria.

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

TUG: Test Timed Up and GO

I. RESUMEN

I. RESUMEN

Introducción

La fragilidad en pacientes de edad avanzada es un concepto en evolución constante que tiene un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de estos individuos. Este estudio tiene como objetivo principal analizar la relación existente entre la fragilidad, medida mediante el test TUG (Timed Up and Go) junto con otras escalas de valoración geriátrica y el consumo de medicamentos.

Material y métodos

Se analizó a través de los datos recogidos por el Estudio Pycaf (SEMERGEN, 2016). Estudio observacional, transversal y multicéntrico, en el que participaron 128 centros de Atención Primaria distribuidos por todo el territorio nacional español. El tamaño muestral fue de 2461 pacientes mayores de 65 años. La variable principal fue la prevalencia de la fragilidad, determinada por el tiempo en realizar el test TUG. Se realizó un análisis descriptivo de otras variables categóricas recogidas en el estudio (edad, sexo, necesidad de asistencia sanitaria o consumo de fármacos, entre otras) y posteriormente se aplicó la prueba Chi-Cuadrado de Pearson para analizar la asociación entre la fragilidad y el consumo de medicamentos. Por último, se realizó un análisis de clases latentes con el objetivo de encontrar similitudes en la distribución entre los individuos de la muestra. Se utilizó el software SPSS v26.0, considerando una significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

La prevalencia de fragilidad en nuestro estudio fue del 13,7%, siendo considerados frágiles los individuos que tardaron más de 20 segundos en realizar el test TUG. El 32,5% de los sujetos tardaron entre 10-20 segundos, siendo catalogados como “pre-frágiles” o en rango de pre-fragilidad. Encontramos mayor prevalencia de fragilidad en mujeres (15,8%) frente a hombres (10,8%) con diferencias estadísticamente significativas. El 72,8% de los individuos se encontraba en rango

de polimedición (consumo >5 medicamentos diarios). El consumo medio fue de 6,57 medicamentos al día, con proporciones similares entre hombres y mujeres. Los medicamentos más asociados a la fragilidad fueron los relacionados con el sistema nervioso central. Hasta el 40% de los pacientes que consumían fármacos antidemencia presentaban fragilidad, así como antiparkinsonianos (38%), antipsicóticos (34%) o antiepilépticos (21,1%). Se asociaron a la fragilidad de forma independiente la variable edad (OR 1,16 por año), la polimedición extrema (OR 2,07, la polimedición (OR 1,95) y ser mujer (OR 1,52) así como otras comorbilidades y consumo de ciertos subgrupos farmacológicos. El análisis de clases latentes mostró 3 perfiles claramente diferenciados, que variaban según su fragilidad, consumo de medicamentos, sexo y necesidad de atención médica.

Conclusiones

La prevalencia de la fragilidad en nuestro estudio es notablemente alta, llegando al 13,7%. La variable más significativamente asociada a la fragilidad fue la edad. Se demostró una asociación entre la fragilidad y el consumo total de medicamentos, así como de ciertos subgrupos terapéuticos. La prevalencia de la fragilidad aumentó progresivamente del 4,7% en los no polimedificados hasta el 15,4% en los catalogados como polimedificados. Los medicamentos más comúnmente asociados a la fragilidad fueron aquellos utilizados en el ámbito neurológico/psiquiátrico. Existían 3 clases latentes claramente diferenciadas en nuestra muestra.

PALABRAS CLAVE

Fragilidad, polimedición, edad avanzada, consumo de medicamentos.

II.INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

II. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La fragilidad es un síndrome geriátrico relacionado con el envejecimiento, que podría definirse como un estado de mayor vulnerabilidad a factores estresantes como resultado de una disminución de las reservas fisiológicas en múltiples sistemas orgánicos limitando, en consecuencia, la capacidad de mantener la homeostasis⁽¹⁾⁽²⁾. Se han desarrollado diversos instrumentos y escalas de medida que intentan evaluar la fragilidad. Sin embargo, ninguno de ellos, por sí solo, consigue el objetivo propuesto por lo que no existe una definición operativa única que pueda satisfacer a todos los expertos. Sin embargo, es evidente que los adultos mayores frágiles tienen un mayor riesgo de institucionalización, discapacidad, hospitalización, reducción de la calidad de vida, morbilidad, consumo de medicamentos, eventos adversos relacionados con estos medicamentos y muerte.

El modelo de déficit acumulativo de Rockwood ⁽³⁾ define la fragilidad como una situación en la que los déficits superan a los activos (bienestar y capacidad funcional), mientras que otra definición, propuesta por Fried, se basa principalmente en cinco criterios fenotípicos de disfunción física, que incluyen: pérdida de peso no intencionada (medida por una disminución del 5% o más en el peso corporal en el último año), debilidad (evaluada mediante la fuerza de agarre utilizando dinamómetros), agotamiento (evaluado mediante preguntas relacionadas con la fatiga y la energía), lentitud al caminar (medida por el tiempo que tarda en recorrer una distancia específica), y baja actividad física (evaluada por la cantidad de energía gastada semanalmente en actividades físicas). La presencia de tres o más de estos criterios indica fragilidad y sugiere un mayor riesgo de resultados adversos en la salud de los adultos mayores.

La relación entre fragilidad, polifarmacia y prescripción inadecuada es objeto de enorme interés en el ámbito de la fármaco-gerontología considerándose un motivo de gran preocupación debido a su alta prevalencia y posibles consecuencias.

Diversos estudios sugieren la existencia de una asociación entre la fragilidad en adultos mayores y la polifarmacia o la prescripción inadecuada, ya sea como causa o como consecuencia. Así, la relación fragilidad y consumo de medicamentos o polifarmacia debe ser entendida como bidireccional, entendiendo que la fragilidad determina un mayor número de prescripciones y que la medicación favorece, en función del tipo de fármaco, el desarrollo o potenciación de la fragilidad. La multimorbilidad podría ser un vínculo entre fragilidad y polifarmacia, ya que la fragilidad se ha relacionado con varias enfermedades crónicas, y la presencia de estas condiciones generalmente resulta en un mayor número de medicamentos recetados. La polifarmacia también se ha asociado con resultados adversos que incluyen mortalidad, caídas, reacciones adversas a los medicamentos y prescripción potencialmente inapropiada. En este sentido, los medicamentos psicotrópicos, como los benzodiazepinas y los antipsicóticos, han sido identificados como factores de riesgo para el desarrollo de fragilidad debido a sus efectos sedantes, por lo que pueden aumentar el riesgo de caídas y la disminución de la fuerza muscular⁽⁴⁾. Además, los medicamentos anticolinérgicos, utilizados comúnmente para tratar diversas condiciones, han sido asociados con un mayor riesgo de fragilidad en estudios previos. En definitiva, la susceptibilidad a los efectos adversos de los medicamentos parece ser una parte intrínseca del síndrome de fragilidad.

Por el contrario, la infrautilización de medicamentos beneficiosos que estén clínicamente indicados, también se ha considerado un tipo de prescripción potencialmente inapropiada que puede incidir negativamente en la fragilidad. La

prescripción insuficiente puede contribuir a la morbilidad y la mortalidad y puede aumentar las admisiones hospitalarias y los costes para el sistema de salud⁽⁵⁾.

Por lo tanto, la polifarmacia, la prescripción potencialmente inapropiada y las reacciones adversas relacionadas con los medicamentos pueden causar o exacerbar otras características de la fragilidad, como deterioro cognitivo, caídas e incontinencia y conducir a una reserva fisiológica reducida.

Recientemente se ha sugerido que el enfoque de la fragilidad centrado en la persona se focalizaría en conocer a la persona mayor frágil, sus valores y relaciones, y ver más allá de sus necesidades inmediatas como una respuesta proactiva a la fragilidad. Este planteamiento es especialmente importante en relación con el riesgo de polifarmacia, prescripción inadecuada y reacciones adversas ya que la adición de un nuevo medicamento para personas mayores con fragilidad puede desencadenar cambios repentinos en su salud física y mental.

En este sentido, la valoración del cuidado de las personas mayores frágiles con mayor riesgo mediante la Evaluación Geriátrica Integral (CGA), la reducción del tiempo de espera para acceder a la atención médica o el enfoque mediante sistemas eficientes de registros médicos electrónicos, la aplicación de herramientas para la prescripción (criterios Beers y STOPP/START) y la prescripción social, serían medidas de enorme interés para comprender la fragilidad de las personas mayores y la relación con el riesgo que añade la polifarmacia o la prescripción inadecuada.⁽⁶⁾

En este complejo escenario se centra la propuesta de esta tesis doctoral. A partir de los datos contenidos en la base de datos PYCAF, resultado de un análisis de la fragilidad de una muestra amplia de personas mayores reclutadas en Centros de Salud distribuidos por toda España, nos proponemos analizar el perfil de consumo

de medicamentos, polifarmacia y otras variables relacionadas con la utilización de medicamentos y su relación bidireccional con el grado de fragilidad. Ello nos permitirá establecer niveles de riesgo y plantear medidas tendentes al control o reducción de la fragilidad en esta población de referencia.

III. MARCO TEÓRICO

III. MARCO TEÓRICO

La definición de *anciano* puede variar según el contexto y la disciplina en la que se aplique. En términos generales, se refiere a una persona que ha alcanzado una etapa avanzada de la vida y que generalmente se asocia con la vejez. Sin embargo, es importante destacar que no existe una definición universalmente aceptada de la edad exacta en la que una persona se considera anciana.

En el contexto de la medicina y la gerontología, la definición de *anciano* a menudo se basa en criterios de edad, y se puede utilizar el término *anciano* para referirse a personas mayores de 65 años. Esta es una definición comúnmente utilizada en la literatura médica y de investigación en el campo del envejecimiento⁽⁷⁾. Actualmente, la literatura científica se decanta por el término “persona de edad avanzada”, que es el que utilizaremos de aquí en adelante.

Envejecer es un proceso natural e inevitable que conlleva cambios en diversos sistemas del cuerpo humano. Aunque este proceso afecta a todos los individuos, la magnitud y la velocidad del deterioro varían considerablemente. Existen factores genéticos, ambientales y de estilo de vida que influyen en la manera en que una persona envejece ⁽⁸⁾. Este fenómeno adquiere una relevancia significativa en el contexto actual de España, donde se observa una tendencia demográfica hacia una población envejecida ⁽⁹⁾.

Como hemos mencionado, el proceso de envejecimiento conlleva diversos cambios en el cuerpo humano. Entre ellos, la pérdida de masa muscular, conocida como sarcopenia, es uno de los fenómenos más prominentes ⁽¹⁰⁾. A medida que los años avanzan, la disminución de la densidad ósea también se vuelve evidente, aumentando el riesgo de fracturas y afectando negativamente a la movilidad ⁽¹¹⁾. Los cambios en la piel, como la pérdida de elasticidad y la formación de arrugas,

son manifestaciones visibles del envejecimiento. Además, el sistema cardiovascular experimenta modificaciones, como el aumento de la rigidez arterial y la disminución de la eficiencia del bombeo del corazón ⁽¹²⁾. Estas transformaciones, aunque parte del proceso natural del envejecimiento, varían entre individuos debido a factores genéticos y de estilo de vida, incluyendo la actividad física y la nutrición⁽¹³⁾.

El impacto del deterioro corporal asociado con el envejecimiento se extiende más allá de lo físico, afectando también la salud mental y cognitiva de los individuos. La pérdida de masa muscular contribuye a la disminución de la fuerza y la movilidad, aumentando el riesgo de caídas y lesiones⁽¹⁰⁾. Asimismo, los cambios en el cerebro pueden conducir a problemas cognitivos, como la disminución de la velocidad de procesamiento y el deterioro de la memoria⁽¹⁴⁾. Estas alteraciones físicas y mentales pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y en la independencia de las personas de edad avanzada.

En España, al igual que en muchas naciones desarrolladas, se observa una clara transición demográfica hacia una población envejecida. Este cambio se evidencia en el aumento de la esperanza de vida y en la disminución de las tasas de natalidad. Si bien la longevidad es un logro notable, la concentración de personas mayores plantea desafíos en términos de recursos sanitarios, sistemas de atención a la salud y seguridad social ⁽¹⁵⁾.

La gestión eficaz de una población envejecida requiere estrategias integrales y políticas centradas en la salud y el bienestar de los adultos mayores. La planificación a largo plazo debería abordar no solo la atención médica especializada, sino también la promoción de estilos de vida saludables desde edades tempranas, fomentando la actividad física y una nutrición adecuada. Asimismo, la capacitación de profesionales de la salud en el cuidado geriátrico y la adaptación de entornos para facilitar la movilidad y la participación social se

presentan como aspectos cruciales en la gestión de recursos para una población envejecida ⁽¹⁶⁾.

3.1 FRAGILIDAD EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA

3.1.1 CONCEPTO

La fragilidad en el paciente de edad avanzada es un estado clínico, multifactorial, que se ha definido de diversas maneras, pero comúnmente se describe como un síndrome caracterizado por la disminución de la reserva fisiológica y la capacidad de adaptación del organismo, lo que predispone a los individuos mayores a un mayor riesgo de resultados adversos, como caídas, hospitalizaciones, discapacidad y aumento de mortalidad. Este estado de fragilidad no se limita a una sola dimensión de la salud, sino que abarca aspectos físicos, psicológicos y sociales. La fragilidad es una condición dinámica que puede desarrollarse y progresar con el tiempo, aunque también puede revertirse parcial o totalmente con las intervenciones adecuadas⁽¹⁷⁾.

La definición y comprensión de la fragilidad han evolucionado con el tiempo, y varios investigadores han propuesto enfoques diferentes para su evaluación. Uno de los modelos más influyentes es el propuesto por Fried, que identifica a los individuos frágiles según la presencia de cinco criterios específicos: pérdida de peso involuntaria, debilidad muscular, agotamiento, lentitud en la velocidad de marcha y actividad física reducida⁽¹⁾. Esta definición operativa ha sido ampliamente utilizada en la investigación y la práctica clínica. Otros enfoques, como el índice de fragilidad acumulativa y la escala de Rockwood, también se han utilizado para evaluar la fragilidad, lo que destaca la diversidad en la conceptualización de este síndrome geriátrico⁽³⁾.

En resumen, la fragilidad en el paciente de edad avanzada es un estado clínico complejo y multifactorial que se caracteriza por la disminución de la reserva fisiológica y la capacidad de adaptación del organismo. Esta diversidad en la conceptualización subraya la importancia de un enfoque multidimensional para comprender y abordar la fragilidad en la población de edad avanzada. De ello se desprende la necesidad de aplicar múltiples herramientas en la valoración de la fragilidad.

3.1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA FRAGILIDAD

Como ya se ha comentado, la fragilidad en el paciente de edad avanzada es un síndrome clínico complejo y multifactorial que representa un estado de vulnerabilidad aumentada frente a factores estresantes. A medida que la población mundial envejece, el estudio de la fisiopatología de la fragilidad se ha vuelto crucial para comprender sus mecanismos subyacentes y desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento.

Esta condición resulta de la interacción entre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, desencadenando un estado de vulnerabilidad que afecta a la homeostasis del individuo. En esta alteración de la homeostasis toman especial relevancia los siguientes procesos:

Inflamación crónica y fragilidad

Uno de los pilares fundamentales en la fisiopatología de la fragilidad es la inflamación crónica de bajo grado. Se ha observado que los pacientes de edad avanzada frágiles presentan niveles elevados de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6) ⁽¹⁸⁾. Esta inflamación crónica está relacionada con la edad y contribuye de manera significativa a la fragilidad.

La inflamación crónica en el anciano puede afectar múltiples sistemas y órganos. Se ha documentado que la inflamación perjudica la función muscular, al interferir con la síntesis de proteínas musculares y promover la degradación proteica ⁽¹⁹⁾. Además, la inflamación puede alterar la homeostasis del sistema inmunológico, llevando a una disminución de la capacidad de respuesta inmunitaria y aumentando la susceptibilidad a infecciones y enfermedades crónicas ⁽²⁰⁾. Este estado “pro-inflamatorio” también puede tener efectos negativos en la función endotelial y en la regulación del flujo sanguíneo, lo que contribuye al deterioro cardiovascular.

Estrés oxidativo y daño celular

El estrés oxidativo es otro componente central en la fisiopatología de la fragilidad en el paciente de edad avanzada. A medida que envejecemos, se produce un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad del sistema antioxidante para neutralizarlos⁽²¹⁾. Este desequilibrio resulta en un aumento del estrés oxidativo y daño celular.

El daño celular puede afectar directamente a las células musculares, disminuyendo la capacidad de contracción y por consecuencia afectando negativamente a la fuerza muscular ⁽²²⁾. Además, el estrés oxidativo también puede influir en un empeoramiento de la función mitocondrial, lo que lleva a una producción ineficiente de energía y a una mayor fatiga muscular ⁽²³⁾. Este proceso contribuye a la pérdida de masa muscular y a la debilidad, dos características prominentes de la fragilidad.

Disfunción muscular y fragilidad

La disfunción muscular desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la fragilidad. La pérdida de masa muscular y la disminución de la fuerza, conocidas como sarcopenia, son características comunes en los pacientes frágiles ⁽²⁴⁾. La

pérdida músculo-esquelética no solo contribuye a la debilidad, sino que también impacta negativamente en la capacidad funcional y en la calidad de vida.

El declive en la masa muscular se debe a una combinación de factores, incluyendo la inflamación crónica y el estrés oxidativo mencionados anteriormente. Además, se ha observado que la alteración en la regulación del sistema nervioso y el desequilibrio en la síntesis y degradación de proteínas musculares son procesos cruciales en la disfunción muscular asociada a la fragilidad⁽²⁵⁾.

Desregulación hormonal y fragilidad

La fisiopatología de la fragilidad también implica una desregulación hormonal en el anciano. La disminución de los niveles de hormonas anabólicas, como la testosterona y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), se encuentran asociadas a la pérdida de masa muscular y a la debilidad ⁽²⁶⁾.

Interacción de los componentes fisiopatológicos

Es importante destacar que estos componentes fisiopatológicos no actúan de manera independiente, sino que interactúan de manera compleja. La inflamación crónica puede inducir estrés oxidativo, y ambos procesos pueden influir en la disfunción muscular y la desregulación hormonal. Esta interacción crea un círculo vicioso que amplifica la fragilidad y la vulnerabilidad del anciano, y le predispone a sufrir eventos adversos ⁽²⁷⁾.

3.1.3 FACTORES DE RIESGO DE LA FRAGILIDAD

Al ser la fragilidad un estado multifactorial compuesto por diversos aspectos físicos, psicológicos y sociales, los principales factores de riesgo estudiados hasta la fecha abarcan:

Tabla 1: Factores de riesgo de fragilidad.

Edad avanzada	El envejecimiento es uno de los factores de riesgo más significativos para la fragilidad en el anciano. A medida que las personas envejecen, se vuelven más vulnerables a los cambios físicos y biológicos que contribuyen a la fragilidad ⁽¹⁷⁾ .
Sexo femenino	Se ha observado que las mujeres tienen un mayor riesgo de fragilidad en comparación con los hombres ⁽²⁸⁾ . Esto podría deberse a diferencias en la composición corporal, hormonal y otros factores.
Comorbilidades	La presencia de enfermedades crónicas, como la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aumentan significativamente el riesgo de fragilidad ⁽²⁹⁾ .
Polimedicación	El uso de múltiples medicamentos (polifarmacia) es un factor de riesgo importante para la fragilidad, ya que aumenta la probabilidad de interacciones medicamentosas y efectos secundarios adversos ⁽³⁰⁾ .
Inmovilidad	La falta de movilidad crónica, debido a patologías concomitantes o al propio deterioro del anciano, pueden conducir a la pérdida de masa muscular y a la debilidad, lo que aumenta el riesgo de fragilidad ⁽³¹⁾ .
Desnutrición	La desnutrición o la ingesta inadecuada de nutrientes es un factor de riesgo clave para la fragilidad, ya que afecta negativamente a la salud muscular y ósea ⁽³²⁾ .
Depresión y trastornos del estado de ánimo	Los problemas de salud mental, como la depresión y la ansiedad, se asocian con un mayor riesgo de aislamiento y de deterioro de la movilidad y por tanto de fragilidad ⁽³³⁾ .
Historial de caídas	Los pacientes de edad avanzada que han experimentado caídas previas tienen un mayor riesgo de fragilidad, ya que las caídas pueden provocar lesiones graves y disminuir la confianza en la movilidad ⁽³⁴⁾ .

Sedentarismo	La falta de actividad física regular y el estilo de vida sedentario también pueden contribuir a la pérdida de masa muscular y a un aumento de la debilidad ⁽³⁵⁾ .
Factores sociales y económicos	La fragilidad también puede estar relacionada con factores sociales y económicos, como el aislamiento social, la falta de apoyo familiar y la situación socioeconómica ⁽³⁶⁾ .

En un intento de resumir la tabla anterior, se podría extraer que los principales factores de riesgo asociados a la fragilidad son la edad avanzada, el sexo femenino y la presencia de enfermedades crónicas (así como el consecuente tratamiento farmacológico asociado) junto con una serie de variables que puedan condicionar una disminución de la movilidad de las personas (caídas, desnutrición y sedentarismo).

3.1.4 IMPACTO DE LA FRAGILIDAD

La fragilidad en los pacientes de edad avanzada es un fenómeno complejo que afecta significativamente la salud y calidad de vida de esta población. Como hemos comentado previamente, se caracteriza por una disminución de la reserva fisiológica y la capacidad de adaptación del individuo frente a situaciones de estrés, lo que aumenta su vulnerabilidad frente a enfermedades y eventos adversos. A medida que la población envejece, la fragilidad se ha convertido en un problema de salud pública de relevancia mundial.

Uno de los impactos más notorios de la fragilidad en el paciente de edad avanzada es el aumento del riesgo de caídas. La fragilidad se asocia con una disminución de la fuerza muscular, la coordinación y el equilibrio, lo que aumenta el riesgo de caídas y fracturas. Estas caídas no solo tienen consecuencias físicas, sino que también pueden tener un impacto psicológico significativo, generando miedo y

disminuyendo la confianza en la movilidad. Los ancianos frágiles son más propensos a sufrir caídas, lo que a menudo resulta en lesiones graves, fracturas óseas, hematomas y traumatismos⁽²⁾. Estas caídas pueden tener un impacto notable en la movilidad y en la independencia de los pacientes, y a menudo, requieren intervenciones quirúrgicas y hospitalización. Los ancianos frágiles tienen una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones de salud que requieren atención médica intensiva. Estas hospitalizaciones pueden llevar a una pérdida de autonomía y funcionalidad, así como a una disminución de la calidad de vida.

La fragilidad también se asocia con una mayor carga de morbilidad en los pacientes de edad avanzada. Estos individuos tienen una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades crónicas, como la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares⁽¹⁷⁾. Esto resulta en un mayor uso de servicios sanitarios y una mayor necesidad de seguimiento clínico y tratamientos farmacológicos.

Más allá de las consecuencias físicas, también son relevantes las consecuencias psicológicas en los ancianos. La pérdida de autonomía y la disminución de la capacidad para realizar actividades diarias pueden derivar en cuadros de depresión y ansiedad⁽³⁷⁾. Los pacientes frágiles a menudo experimentan una disminución de la calidad de vida debido a la pérdida de independencia, lo que resulta en una mayor sobrecarga de cuidadores y familiares. Esto puede ejercer presión sobre los recursos personales, y afectar negativamente a las dinámicas familiares⁽³⁸⁾. La necesidad de continuas atenciones y cuidados por parte del paciente puede ser extenuante para los cuidadores y familiares, y esta circunstancia puede acabar afectando a su propia salud y calidad de vida.

La fragilidad también tiene un impacto económico significativo. Como ya hemos comentado, los pacientes frágiles de edad avanzada a menudo requieren de una atención médica más intensiva, incluyendo hospitalizaciones frecuentes y planes

de cuidados a largo plazo⁽⁴⁾. Esto se traduce en un aumento de los costes de atención sanitaria tanto para los sistemas de salud (intervenciones quirúrgicas, hospitalizaciones, traslados o avisos domiciliarios) como para los individuos y su entorno familiar (estancia en residencias geriátricas o asistencia en centros de atención de día).

Desde la perspectiva de la gestión de los recursos humanos en salud, la fragilidad también presenta desafíos. La atención a individuos frágiles a menudo implica la participación de profesionales de la salud especializados, como geriatras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y enfermeros especializados en geriatría. La escasez de estos profesionales y la necesidad de formación especializada contribuyen a la presión sobre los recursos humanos del sistema de salud.

3.1.5 VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD. ÍNDICES Y ESCALAS

Debido a su carácter multidimensional, una fisiopatología multifactorial y una definición en constante evolución, a lo largo de los años han surgido varios modelos, índices y escalas que tratan de cuantificar la fragilidad, o algunos de sus más importantes atributos asociados. Entre ellos destacan:

ESCALA DE FRIED

La Escala de Fried es una herramienta ampliamente utilizada para la valoración de la fragilidad en el paciente de edad avanzada. Desarrollada por la Dra. Linda P. Fried y su equipo en 2001, esta escala se basa en cinco criterios clínicos que evalúan diferentes dimensiones de la fragilidad física y funcional ⁽¹⁾.

Tabla 2: *Escala de Fried. (Fried, 2001).*

Pérdida de peso no intencionada	Evalúa si el individuo ha experimentado una pérdida de peso no planificada en el último año.
Agotamiento	Evalúa la sensación de fatiga y agotamiento del individuo mediante dos preguntas relacionadas con la energía y la motivación.
Velocidad de la marcha	Mide la velocidad al caminar del individuo en una distancia determinada y compara los resultados con valores de referencia.
Fuerza de agarre	Evalúa la fuerza de agarre de la mano mediante un dinamómetro y compara los resultados con valores de referencia ajustados por género y tamaño corporal.
Nivel de actividad física	Se refiere a la cantidad de actividad física realizada por el individuo y se compara con los niveles recomendados para su edad.

Cada uno de estos componentes se puntúa de acuerdo con criterios específicos, y la puntuación total determina el grado de fragilidad del individuo. Aquellos que cumplen tres o más de los cinco criterios se consideran frágiles, mientras que aquellos que cumplen uno o dos se consideran “prefrágiles”, y aquellos que no cumplen ninguno son considerados no frágiles.

La comunidad científica la considera de especial valor en la identificación temprana de la fragilidad en los ancianos y puede ayudar a los profesionales de la salud a diseñar intervenciones personalizadas para mejorar la calidad de vida y reducir el

riesgo de consecuencias negativas, como caídas y hospitalizaciones. Es una herramienta simple y eficaz que ha demostrado ser útil en la práctica clínica.

TEST TIMED UP AND GO ("TUG")

El "Test TUG" (Timed Up and Go) es una herramienta de valoración ampliamente utilizada en la evaluación de la fragilidad en el anciano, que mide la movilidad y el equilibrio funcional. Este test es simple de realizar y no requiere equipo especializado, lo que lo convierte en una herramienta práctica tanto para clínicos como para investigadores. Además, se encuentra validado en España como predictor del riesgo de caídas.

El Test TUG implica que el individuo se levante de una silla, camine tres metros, gire alrededor de una marca en el suelo, regrese a la silla y se siente nuevamente, de forma cronometrada. El tiempo empleado para realizar esta serie de acciones se registra y se utiliza como un indicador de la capacidad funcional y el riesgo de fragilidad (Figura 1).

Numerosos estudios han demostrado que un tiempo TUG prolongado se asocia significativamente con un mayor riesgo de fragilidad en la población de edad avanzada⁽³⁹⁾. La realización de la prueba es considerada normal si el sujeto la realiza en menos de un tiempo de 10 segundos, mientras que si la realiza en más de 20 segundos es indicativa de fragilidad. Un estudio publicado en el "Journal of Geriatric Physical Therapy" encontró que los ancianos frágiles presentaban tiempos TUG significativamente más largos que aquellos que no eran frágiles⁽⁴⁰⁾.

El Test TUG también se ha asociado con la predicción de resultados adversos en la población de edad avanzada. Varios autores han apuntado a que un tiempo TUG más prolongado se relaciona con un mayor riesgo de caídas, deterioro cognitivo, y hospitalizaciones posteriores⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾.

Además de su valor en la identificación y predicción, el Test TUG puede utilizarse para evaluar la efectividad de intervenciones dirigidas a mejorar la movilidad y reducir el riesgo de fragilidad. Los cambios en el tiempo TUG después de un programa de ejercicio o rehabilitación pueden proporcionar información importante sobre la respuesta del individuo a la intervención⁽⁴³⁾.

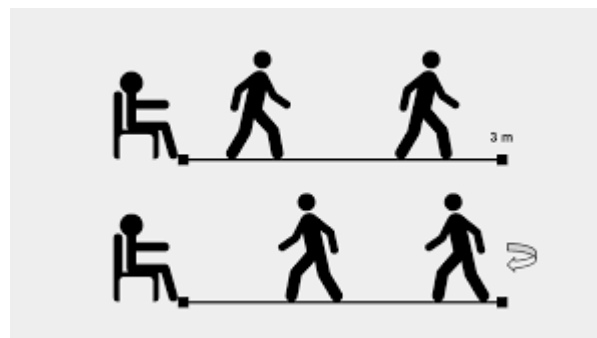


Figura 1. Representación del Test TUG. (Alejandro Buldón Olalla, *Timed Up and Go (TUG)*, 2022).

ESCALA DE LAWTON BRODY

El Índice de Lawton-Brody es una escala diseñada para medir la capacidad de un individuo para realizar Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (en adelante AIVD) esenciales de forma independiente. Fue desarrollado por Lawton y Brody en 1969 y se ha utilizado ampliamente en la evaluación de la autonomía y la dependencia funcional en personas mayores⁽⁴⁴⁾.

Las AIVD son tareas comunes que las personas realizan en su vida diaria y que son necesarias para mantener la independencia. Estas actividades incluyen aspectos como la alimentación, el aseo personal, vestirse de forma autónoma, moverse dentro y fuera de la cama o el uso del inodoro. El Índice de Lawton-Brody consta de ocho ítems que evalúan la capacidad del individuo para llevar a cabo estas actividades sin asistencia.

Cada ítem se califica en una escala de puntuación, generalmente de 0 a 8, donde 8 indica independencia completa en la actividad, y 0 indica completa dependencia. La puntuación total se suma para obtener una medida de la independencia funcional del individuo. Los puntos de corte y clasificación quedan descritos con mayor detalle en el apartado Anexos ⁽⁴⁵⁾.

El Índice de Lawton-Brody es útil en la evaluación de la autonomía de las personas mayores y puede proporcionar información importante para la planificación de la atención y la identificación de áreas en las que se puede necesitar apoyo. Sin embargo, es importante destacar que este índice se enfoca en la independencia funcional en actividades cotidianas y no aborda directamente la fragilidad, que se refiere a una disminución más amplia de la capacidad de reserva y recuperación en los pacientes de edad avanzada ⁽¹⁷⁾.

CUESTIONARIO DE PFEIFFER

El Cuestionario de Pfeiffer, desarrollado en 1975, es una herramienta de evaluación cognitiva ampliamente utilizada para la detección de deterioro cognitivo y demencia en ancianos. Este cuestionario es un instrumento de detección rápida que consta de 10 preguntas y se utiliza para identificar posibles problemas cognitivos en individuos mayores, cuya detección conduce posteriormente a una evaluación más exhaustiva si es necesario⁽⁴⁶⁾.

Las preguntas del Cuestionario de Pfeiffer abordan áreas cognitivas como la memoria, la atención y la orientación. Algunas de las preguntas involucran recordar números, fechas y realizar cálculos simples. Cada respuesta correcta se puntúa con un punto, y una puntuación total de 0 a 10 se utiliza para evaluar el rendimiento cognitivo del individuo.

La utilidad del Cuestionario de Pfeiffer radica en su simplicidad y rapidez en la administración. Se puede completar en unos minutos y no requiere habilidades especiales por parte del evaluador. Además, ha demostrado ser una herramienta sensible en la detección de posibles problemas cognitivos en adultos mayores. En el apartado Anexos se reproduce el cuestionario completo.

CUESTIONARIO DE BARBER

El cuestionario de Barber ⁽⁴⁷⁾ consta de nueve preguntas, cada una de las cuales aborda un aspecto importante de la salud y el bienestar, como el riesgo de aislamiento o la necesidad de ayuda para realizar labores habituales. Se considera que una respuesta "sí" a cualquiera de las preguntas es un indicador de un estado

de riesgo, fragilidad o vulnerabilidad en el paciente. En tal caso, se recomienda una evaluación más exhaustiva para comprender y abordar de manera efectiva las necesidades de salud del individuo. El cuestionario completo queda reflejado en el apartado Anexos.

MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT

El Test de Mini Nutritional Assessment (MNA) es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar el estado nutricional de adultos mayores y detectar posibles casos de malnutrición y riesgo de malnutrición. Este cuestionario, desarrollado por una empresa de la industria alimentaria en 1994, se ha convertido en una herramienta de referencia en la evaluación del estado nutricional de la población de edad avanzada ⁽⁴⁸⁾. Aunque este test no evalúa de forma directa la fragilidad en los pacientes de edad avanzada, sí que puede aportar información adicional sobre el estado basal del paciente, así como variables asociadas a su fisonomía y medidas antropométricas que pueden condicionar la pérdida de masa muscular y la disminución de su movilidad.

Se compone de 18 preguntas que abordan varios aspectos del estado nutricional de un individuo, incluyendo su ingesta alimentaria, su pérdida de peso reciente, la movilidad y su estado psicológico. Estas preguntas están diseñadas para evaluar la cantidad y calidad de la ingesta alimentaria, así como la presencia de síntomas de malnutrición, como la pérdida de apetito o la depresión.

El test se puntúa en función de las respuestas a estas preguntas (cada una con una puntuación específica detallada en el apartado Anexos) y la puntuación total puede variar desde 0 hasta 30 puntos. Se establecen tres categorías principales según los resultados:

- Estado Nutricional Normal: Una puntuación de 24 puntos o más indica un estado nutricional normal.
- Riesgo de Malnutrición: Una puntuación entre 17 y 23.5 puntos indica un riesgo de malnutrición.
- Malnutrición: Una puntuación de 17 puntos o menos indica malnutrición.

El MNA se ha utilizado en diversas poblaciones de adultos mayores en todo el mundo y ha demostrado ser una herramienta efectiva para identificar a las personas que corren el riesgo de malnutrición. Numerosos estudios han respaldado su validez y fiabilidad en la detección de la malnutrición en personas mayores ⁽⁴⁹⁾.

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

El Índice de Comorbilidad de Charlson es una herramienta desarrollada por la Dra. Mary Charlson en 1987 para evaluar la presencia y la gravedad de comorbilidades médicas en pacientes. Este índice se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada en la práctica clínica y la investigación médica para estimar la carga de enfermedades crónicas en pacientes y predecir el riesgo de resultados adversos, como la mortalidad y la morbilidad ⁽⁵⁰⁾.

Este índice se construye mediante la suma de puntuaciones ponderadas asignadas a una serie de comorbilidades médicas específicas. Esta ponderación se basa en la evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Cada comorbilidad se pondera de acuerdo con su gravedad, y la puntuación total se utiliza para estimar el riesgo. Cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la carga de comorbilidades y, por lo tanto, mayor será el riesgo de resultados adversos.

De nuevo nos encontramos ante un test que no mide directamente la fragilidad, pero que sí que objetiva las comorbilidades y diagnósticos clínicos de los pacientes de edad avanzada, estando éstos descritos previamente como factores de riesgo de la fragilidad.

El índice original incluye 19 condiciones médicas como enfermedades cardíacas, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer o insuficiencia renal, entre otras. Sin embargo, se han desarrollado versiones modificadas del índice para adaptarse a diferentes poblaciones y contextos clínicos. Estas versiones pueden incluir un conjunto diferente de comorbilidades según la necesidad. Este índice, así como se ha indicado previamente en el resto de escalas, puede consultarse de forma más exhaustiva en el apartado Anexos.

3.1.6 PREVALENCIA DE LA FRAGILIDAD

Con el envejecimiento de la población mundial y los cambios en el estilo de vida, la fragilidad se ha convertido en un desafío creciente para la salud pública en todo el mundo. En este apartado se propone explorar y comparar la prevalencia de la fragilidad en diferentes poblaciones globales, examinando los factores sociales, demográficos y de salud que influyen en su distribución.

En los Estados Unidos y Canadá, la prevalencia de la fragilidad entre los adultos mayores ha sido objeto de numerosos estudios. Según datos recientes, se estima que entre el 10% y el 25% de los adultos mayores en estas regiones pueden ser considerados frágiles. Factores como la alta incidencia de enfermedades crónicas, la obesidad, el sedentarismo o la falta de accesibilidad a la atención médica contribuyen a esta tendencia. Además, se observa que la fragilidad constituye un sólido predictor de hospitalización, caídas, discapacidad, reducción de la movilidad

y mortalidad a corto y medio plazo. La mortalidad es mayor en los grupos de personas catalogadas como frágiles, así como la proporción de mujeres respecto a hombres en dicho grupo ^(45,46,51).

En Asia, en países como Japón, China y Corea del Sur, la fragilidad está emergiendo como un problema de salud pública significativo. Estas poblaciones se caracterizan por una gran longevidad y un fuerte aumento del aislamiento social en la edad avanzada. Aunque las cifras exactas varían, estudios sugieren que entre el 10% y el 30% de los adultos mayores pueden ser considerados frágiles en estas áreas. El rápido cambio industrial y el desarrollo económico en las últimas décadas, asociado a cambios en la dieta tradicional y la falta de sistemas de atención médica adecuados son factores que influyen en este incremento de la fragilidad ^(52,53).

En países como Brasil, México y Argentina, la fragilidad entre los adultos mayores también está en aumento. Se estima que entre el 5% y el 20% de esta población es frágil. Factores como la pobreza, la falta de acceso a la atención médica y la desigualdad social contribuyen a esta tendencia preocupante. Aunque la investigación sobre la fragilidad en África es limitada, se observa un aumento preocupante en algunos países. La carga de enfermedades infecciosas, la malnutrición y la falta de infraestructura sanitaria adecuada plantean desafíos significativos para la salud de los adultos mayores en la región ^(54–56).

En los países europeos, donde el envejecimiento de la población ya representa una realidad, la fragilidad también está en aumento. Se estima que entre el 10% y el 20% de los adultos mayores europeos son frágiles. Los factores que contribuyen incluyen la transición demográfica, los cambios en los patrones familiares y sociales, así como la carga de enfermedades crónicas como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares ^(53,57–59).

LA FRAGILIDAD EN ESPAÑA

Pese a las referencias de consenso mundial descritas en los apartados anteriores, en el momento actual no se dispone de evidencias sólidas para un cribado único de la fragilidad, debido a la incertidumbre sobre las herramientas y estrategias en programas de cribado, y a las dudas sobre su efectividad en el ámbito de la Atención Primaria (nivel asistencial de referencia en cribado poblacional y acceso al sistema sanitario en la mayoría de sistemas de salud). En cualquier caso, disponemos de diversos estudios que tienen como objetivo común proporcionar una estimación de la prevalencia actual de la fragilidad en España, así como el desarrollo de herramientas para definirla y analizarla en el tiempo.

La prevalencia de la fragilidad varía según diversos autores; el estudio FRADEA 2010 (Fragilidad y dependencia en Albacete) ⁽⁶⁰⁾ recogió variables sociodemográficas de 993 personas mayores de 70 años, determinando una prevalencia de fragilidad del 16,9% (quedando un 12,8% de la población indeterminada, por lo que dicha prevalencia podría aumentar hasta el 26,4%).

Otro estudio, de diseño longitudinal y descriptivo, desarrollado en Lleida entre 2009 y 2012, puso de manifiesto mediante grupos de cohortes de pacientes mayores de 75 años que, a mayor nivel de fragilidad en el paciente anciano, se producía un aumento del riesgo de muerte a los 2 años. Determinó una prevalencia de la fragilidad del 8,5% ⁽⁶¹⁾.

En el estudio Peñagrande la prevalencia de fragilidad encontrada fue del 10,3% (presentando diferencias por género del 8,1% en hombres y el 11,9% en mujeres) y sus resultados concluyeron que la población potencialmente beneficiaria del

cribado de fragilidad serían los mayores de 85 años y los individuos con múltiples procesos crónicos y con bajo nivel socio-educativo ⁽⁶²⁾.

El estudio Octabaix ⁽⁶³⁾, realizado en Barcelona, contó con un seguimiento de 5 años en pacientes mayores de 85 años, sobre un tamaño muestral de 382 pacientes. Entre sus resultados presentan una asociación de múltiples factores (género femenino, presentar un fenotipo de fragilidad, insuficiencia cardiaca y un elevado índice de riesgo social) con un empeoramiento manifiesto de la calidad de vida de los pacientes de edad avanzada. Destaca una alta tasa de mortalidad a los 5 años de seguimiento (42,1%), lo que se traduce una tasa de mortalidad del 8,4% anual.

En el ámbito de la investigación en Atención Primaria y con el objetivo de determinar la prevalencia y las principales características clínicas y socio-sanitarias de los ancianos frágiles, se desarrolló el estudio PYCAF (Estudio para valorar la prevalencia y las características clínicas y socio-sanitarias del anciano frágil asistido en Atención Primaria) que incluye datos procedentes de más de 120 centros de atención primaria en España ⁽⁶⁴⁾. Entre 2014 y 2016, el estudio PYCAF recogió información sobre las principales variables clínicas y demográficas de los pacientes con una posible relación con la fragilidad. Se incluyeron un total de 2.462 pacientes mayores de 65 años, de los que el 57,9% eran mujeres, con una edad media de 76 años (DE= 6,9 años). El 13,4% de los pacientes tenían algún grado de deterioro cognitivo. Las mujeres mostraron un mayor grado de fragilidad (61,0% vs. 51,8%; $p < 0,001$).

De todo lo anterior, se desprende que la fragilidad es un problema global, en aumento y que afecta a diversas poblaciones en todo el mundo. Si bien las estimaciones exactas de la prevalencia pueden variar según la región y los criterios utilizados para su evaluación, queda claro que la fragilidad representa un desafío

importante para la salud pública en todos los continentes. Abordar este problema requiere intervenciones que consideren los factores sociales, económicos y de salud específicos de cada población, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los adultos mayores y reducir la carga sobre los sistemas de atención médica.

3.2 USO DE MEDICAMENTOS EN EL ANCIANO

La atención médica de las personas de edad avanzada en España enfrenta desafíos significativos debido al envejecimiento de la población y la mayor prevalencia de enfermedades crónicas en este grupo de edad. Uno de los aspectos críticos en la atención a los ancianos es el consumo de medicamentos, ya que esta población generalmente requiere tratamientos farmacológicos para el manejo de patologías crónicas. Sin embargo, el uso de medicamentos en los ancianos conlleva consideraciones especiales debido a cambios fisiológicos relacionados con la edad, comorbilidades y riesgo de efectos adversos.

3.2.1 CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS EN EL ENVEJECIMIENTO

A medida que las personas envejecen, se producen una serie de cambios fisiológicos en el organismo que pueden tener un impacto significativo en la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos que consumen. Estos cambios pueden influir en la forma en que los medicamentos son absorbidos, distribuidos, metabolizados y eliminados, así como en cómo interactúan con los receptores farmacológicos y producen efectos terapéuticos y adversos ⁽⁶⁵⁻⁷¹⁾.

Puede ser razonable pensar que estos cambios se amplifiquen cuando el individuo al día consume varios medicamentos distintos, y que estos a su vez pueden producir interacciones entre sí.

En las siguientes dos tablas, catalogadas como Tabla 3 y Tabla 4, quedan resumidas las principales alteraciones fisiológicas que sufren los medicamentos a su paso por el cuerpo, y del cuerpo por la acción de los medicamentos, en pacientes de edad avanzada.

Tabla 3. *Cambios farmacocinéticos en el paciente de edad avanzada.*

Absorción Con el envejecimiento, la absorción de medicamentos puede verse afectada debido a cambios en la motilidad gastrointestinal y la disminución de la superficie de absorción. Esto puede resultar en una absorción más lenta o irregular de los medicamentos.

Distribución	La distribución de los medicamentos en el cuerpo también puede verse alterada en los ancianos. La disminución de la masa magra y el aumento de la grasa corporal pueden dar lugar a cambios en el volumen de distribución de algunos medicamentos, lo que puede influir en su concentración en sangre y tejidos.
---------------------	--

Metabolismo	El metabolismo de los medicamentos, principalmente a través del sistema enzimático hepático, puede disminuir con la edad. Esto puede llevar a una mayor exposición a algunos medicamentos y un mayor riesgo de efectos adversos.
--------------------	--

Eliminación	La función renal disminuye con la edad, lo que puede afectar la eliminación de medicamentos que dependen en gran medida de la excreción renal. Esto puede llevar a una acumulación de medicamentos en el organismo y aumentar el riesgo de toxicidad.
--------------------	---

Tabla 4. Cambios farmacodinámicos en el paciente de edad avanzada.

Receptores y Sensibilidad Los cambios en la densidad y la sensibilidad de los receptores farmacológicos pueden influir en la respuesta a los medicamentos en los ancianos. Algunos receptores pueden volverse menos sensibles con la edad, lo que puede requerir dosis más altas para lograr el mismo efecto terapéutico.

<p>Respuesta a Efectos Adversos</p>	<p>Los ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos adversos de los medicamentos debido a cambios en la respuesta del sistema nervioso central y la función hepática. Esto puede aumentar el riesgo de efectos secundarios, como sedación, confusión y caídas.</p>
<p>Interacciones Medicamentosas</p>	<p>La farmacodinámica de los medicamentos también puede verse afectada por interacciones con otros medicamentos que el paciente esté tomando. Los ancianos a menudo toman múltiples medicamentos, lo que aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas.</p>

Los cambios en la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos) y la farmacodinamia (efectos o acciones de los fármacos en el organismo) aparecen conjuntamente con el envejecimiento, aunque en ellos existe una gran variabilidad interindividual ^(72,73). Si bien se sospecha que estos cambios son más pronunciados en presencia de fragilidad, esta circunstancia queda pendiente de estudios confirmatorios ⁽⁷⁴⁾.

Con el envejecimiento, la absorción de los medicamentos administrados por vía oral puede retrasarse debido a la alteración de la motilidad gástrica, aunque la biodisponibilidad de dichos fármacos podría aumentar, debido a la alteración del aclaramiento hepático. La distribución de medicamentos se altera de manera más acusada. Normalmente, con el envejecimiento, se producen aumentos de la grasa

corporal y reducciones de la masa corporal magra. Estos cambios parecen más marcados en el contexto del paciente frágil en edad avanzada ⁽⁷⁵⁾.

Los fármacos lipofílicos poseen un mayor volumen de distribución, que conduce a concentraciones plasmáticas más bajas y vidas medias más prolongadas. Se observaría un efecto opuesto con los agentes hidrófilos. Los niveles más bajos de albúmina en personas mayores frágiles podrían dar lugar a concentraciones más altas de fármaco libre. Los cambios relacionados con la edad en el metabolismo hepático debido a la disminución del flujo sanguíneo y a un menor tamaño hepático y un metabolismo alterado de fase II pueden ser más acusados en un contexto de fragilidad. El envejecimiento se asocia con una disminución de la función renal, lo que lleva a una reducción del aclaramiento de ciertos medicamentos y sus metabolitos. La función renal parece ser peor entre aquellos con un estado de fragilidad establecida ⁽⁷⁶⁾.

Un pequeño estudio en personas mayores (n=38) (edad media 80 y 74% hombres, la mitad categorizados como frágiles) ⁽⁷⁷⁾ encontró una eliminación renal de un 12% menor de gentamicina entre los participantes frágiles. También encontramos que con el envejecimiento, generalmente hay una mayor sensibilidad a los medicamentos con efectos en el sistema nervioso central y una mayor probabilidad de sangrado por anticoagulantes e hipotensión con antihipertensivos ⁽⁷⁸⁾.

Las enfermedades crónicas, a menudo combinadas, y la polifarmacia (véase la sección anterior) son comunes en las personas mayores frágiles. Podrían tener efectos aún más profundos sobre la farmacocinética y/o la farmacodinamia que los cambios observados relacionados con la edad. Todo esto instaría a tener

precaución y respetar el dicho "comience poco a poco, vaya despacio" al prescribir en este grupo de pacientes con mayor vulnerabilidad ⁽⁷²⁾.

Concluiremos este apartado señalando que las circunstancias señaladas anteriormente inciden de forma determinante en el sujeto frágil que consume medicamentos, no solo por sus comorbilidades, sino por la propia circunstancia de la fragilidad. Además, como ya hemos destacado en otras secciones, la propia medicación puede tener una incidencia directa en el agravamiento de la fragilidad en función del tipo de medicamentos consumido. Por lo tanto, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos descritos constituyen un factor más a tener en cuenta al prescribir y administrar medicamentos a la población de edad avanzada en general y frágil en particular. Una evaluación completa de la historia clínica, la monitorización de la medicación consumida, el seguimiento de la respuesta terapéutica, así como una farmacovigilancia adecuada son esenciales para garantizar una atención segura y eficaz en este grupo específico de población.

3.2.2. POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA Y ESTUDIOS DE FRAGILIDAD

La polimedicación, definida como el uso simultáneo de múltiples medicamentos por un paciente ⁽⁷⁸⁾, es un fenómeno cada vez más común en la población de edad avanzada en España. Esta circunstancia es común en pacientes con enfermedades crónicas, múltiples afecciones médicas o necesidades terapéuticas diversas que requieren medicamentos específicos para cada una de ellas. El tratamiento con uno o varios medicamentos puede ser necesario para el control y la gestión adecuada de las condiciones médicas de un paciente, pero también conlleva riesgos potenciales, como la posibilidad de interacciones medicamentosas, efectos secundarios no deseados, problemas de cumplimiento (olvidar tomar medicamentos o tomarlos incorrectamente) y una mayor complejidad en la gestión de la terapia farmacológica.

En nuestro país, la polimedicación en la población anciana es un problema relevante y en aumento. Según datos del informe "Perfil de los mayores en España" del Instituto Nacional de Estadística (INE) de 2021, la población de personas mayores de 65 años representa aproximadamente el 20% de la población total ⁽⁷⁹⁾. Este grupo de edad es especialmente susceptible a enfermedades crónicas y afecciones médicas que a menudo requieren tratamientos farmacológicos.

Atendiendo a otras localizaciones mundiales, encontramos que alrededor del 60% de las personas mayores institucionalizadas (>75 años) en Dinamarca utilizan más de 3 medicamentos de forma diaria. En Italia, el 52% de los pacientes mayores hospitalizados toman una media de 4,9 medicamentos. En Estados Unidos, alrededor del 50% de los pacientes mayores hospitalizados toman al menos 7

fármacos, mientras que, en Austria, el 58% consume un promedio de 7,5 medicamentos. Los estudios muestran un alto porcentaje de policonsumo de fármacos entre las personas mayores hospitalizadas en comparación con las que viven de forma independiente ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾.

Uno de los desafíos principales para definir la polimedición en el anciano es la falta de consenso en cuanto a establecer un dintel específico para su catalogación. Diversos estudios y organizaciones han propuesto umbrales diferentes en cuanto al número de medicamentos necesarios para considerar a un paciente como polimedicado, siendo el umbral más frecuente el definido por el uso de cinco o más medicamentos ⁽⁸³⁾.

Esta variabilidad en la definición dificulta la comparación de estudios y la estandarización de datos en la investigación sobre polimedición. Además, puede llevar a estimaciones erróneas de la prevalencia de la polimedición y dificultar la identificación de pacientes en riesgo.

La fragilidad se ha descrito como uno de los factores que hacen que la polifarmacia sea más probable, ya que a las personas mayores frágiles con comorbilidades les resulta difícil evitar la necesidad de nuevas prescripciones debido a su situación clínica ⁽⁸⁴⁾. La prevalencia de la polifarmacia se ve impulsada por la agudización de síntomas destacados e inespecíficos en los ingresos hospitalarios ⁽⁸⁵⁾.

Un estudio de cohortes descriptivo para evaluar la fragilidad y la medicación en un grupo de 250 pacientes mayores de 65 años, reveló que la polifarmacia entre los pacientes frágiles se asociaba con problemas de salud más importantes, estancias hospitalarias más largas y un riesgo cinco veces mayor de sufrir reingresos respecto a los pacientes sin condicionantes de fragilidad y polifarmacia ⁽⁸⁶⁾.

Podemos encontrar numerosos estudios que sugieren que tomar más medicamentos de los clínicamente indicados no se traduce en una mejor salud para las personas mayores frágiles.

Un ejemplo de ello es el estudio longitudinal realizado por Veronese⁽³³⁾, que investigó si la polifarmacia estaba relacionada con una mayor incidencia de fragilidad en una cohorte de 4402 norteamericanos con diagnóstico de artritis de rodilla. Encontraron que la incidencia de fragilidad era significativamente mayor en aquellos que tomaban de 4 a 6 medicamentos y 6 veces mayor en personas que toman 7 o más medicamentos.

En apoyo a esta idea, encontramos el "Concord Health and Aging in Men Project (CHAMP)" estudio que tuvo entre sus objetivos determinar el número de fármacos a partir del cual existe una asociación con síndromes geriátricos, discapacidad y mortalidad en una cohorte. Utilizando curvas ROC para evaluar la relación entre el número de fármacos y la fragilidad, se estableció que a partir del umbral de 6,5 medicamentos, se produce una asociación significativa con la presencia de fragilidad ⁽³⁰⁾.

Otros autores como Cherubini en el año 2012 señalaron que la administración de cinco o más fármacos es un predictor independiente de hospitalización en pacientes ancianos ⁽⁸⁷⁾.

La asociación entre la polifarmacia y la fragilidad (y consecuentemente otras circunstancias como el riesgo de caídas, las reacciones adversas a medicamentos o el agravamiento de la propia fragilidad) ha sido propuesta en otros muchos estudios. La aparición de problemas relacionados con la medicación y las interacciones medicamentosas crecen proporcionalmente con el número de medicamentos ⁽⁸⁸⁻⁹⁴⁾.

Centrándonos en las interacciones medicamentosas, destaca el estudio realizado por Jamsem KM en 2016 ⁽⁹⁵⁾, en el cual, con el propósito de investigar los efectos del número de fármacos y concretamente del tratamiento anticolinérgico y sedante, se observó que los pacientes frágiles presentaban un mayor riesgo de exposición a fármacos que aumentaban el riesgo de caídas, así como un mayor número de fármacos prescritos y más interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en comparación con los pacientes no frágiles.

Profundizando en los riesgos de la polimedicación en el paciente de edad avanzada, la variable de mayor impacto podría ser el aumento en la mortalidad. Son varios los estudios que analizan la polimedicación en el anciano y su relación con un posible incremento de la mortalidad. Destaca el realizado en 2014 por Gómez C. y colaboradores. El estudio se basó en una muestra de 5052 pacientes mayores de 65 años que vivían en la comunidad. Los resultados revelaron que aquellos pacientes que presentaban polifarmacia (definida en este caso como el uso de ≥ 6 fármacos) tenían un mayor riesgo de mortalidad ⁽⁹⁶⁾.

En el año 2010 Chen et al. desarrollan el conocido como Taiwan Study. Este estudio pone de manifiesto una relación entre el consumo de ciertos tipos de medicamentos y la fragilidad, destacando los medicamentos hipnóticos y analgésicos ⁽⁹⁷⁾.

Por último, cabe mencionar la importancia, no solo del componente cuantitativo de los medicamentos, si no como sus mecanismos de acción y su componente cualitativo. Puede parecer evidente que no todos los medicamentos, por su acción, su órgano diana y su efecto sobre el organismo, van a afectar de igual forma al estado de fragilidad del paciente. En este sentido, encontramos el estudio Sánchez Jurado ⁽⁹⁸⁾, estudio descriptivo transversal cuyos objetivos son describir la

prevalencia de fragilidad en una cohorte mayor de 70 años de Albacete, aplicando criterios de Fried, así como analizar si el estado de fragilidad se asocia a otras circunstancias clínicas. Entre sus resultados arroja una prevalencia poblacional ponderada de fragilidad del 16,3% (IC95% 14,0-18,6), y de prefragilidad del 48,8% (IC95% 45,7-51,9). Además, los ancianos frágiles consumieron más fármacos que los considerados como “no frágiles”, destacando los del sistema digestivo, hematopoyético, respiratorio y nervioso central.

En resumen, numerosos estudios establecen una relación directa entre polimedicación y fragilidad. La persona frágil recibe, generalmente, más medicamentos que la población no frágil. Esto se traduce en una mayor exposición de los pacientes de edad avanzada a diversos riesgos relacionados con la fragilidad, así como a importantes reacciones medicamentosas adversas. Todo ello, conllevaría al incremento de la necesidad de servicios de salud e incluso de la tasa de mortalidad, aunque estos últimos datos no han sido debidamente contrastados. El criterio de bidireccionalidad debe ser nuevamente destacado en el análisis de esta asociación.

Este concepto está respaldado por una revisión sistemática realizada en 2018, por Gutiérrez Valencia et al., que muestra una asociación significativa entre un mayor número de medicamentos y fragilidad. La relación causal no está clara y parece ser bidireccional. Su análisis de los datos publicados sugiere que la polifarmacia podría ser un importante contribuyente al desarrollo de la fragilidad ⁽⁹⁹⁾.

3.2.3 IMPACTO DE LA POLIMEDICACIÓN

Encontramos autores que señalan que los pacientes polimedificados pueden presentar un mayor riesgo de interacciones medicamentosas. Como puede parecer lógico, a mayor consumo de distintos fármacos, mayor es la probabilidad de interacciones medicamentosas, lo que puede dar lugar a efectos adversos no deseados. Bajo el mismo razonamiento, puede ocurrir un fenómeno similar con los efectos adversos (náuseas, mareos, confusión y caídas) que pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida ⁽¹⁰⁰⁾.

Para el paciente la utilización de múltiples medicamentos puede ser confusa y complicada, lo que aumenta la probabilidad de problemas de cumplimiento. Los pacientes ancianos pueden olvidar dosis o tomar medicamentos de manera incorrecta, lo que reduce la eficacia del tratamiento y aumenta el riesgo de toxicidad ⁽¹⁰¹⁾.

Por otro lado, debemos considerar el impacto en el gasto económico que puede generar tanto en el individuo como en el sistema sanitario. En España, según el último informe del Ministerio de Sanidad, en el año 2020 el gasto farmacéutico supuso más de 19.000 millones de euros, lo que equivale a casi el 25% del gasto total en sanidad. Esta cifra presenta un aumento de más del 5% anual desde 2016, cuando el gasto fue cercano a los 15.000 millones de euros ⁽¹⁰²⁾.

Varios autores han puesto de manifiesto la importancia de la prescripción potencialmente inapropiada en las personas mayores y su relación con la fragilidad. En relación a este hecho, se enfatiza en la necesidad de que todos los clínicos que realicen una revisión de medicamentos en pacientes pluripatológicos con polifarmacia asociada tengan en cuenta la importante interacción entre la fragilidad

y la prescripción potencialmente inapropiada en aras de minimizar el daño al paciente mediante una evaluación geriátrica integral ⁽¹⁰³⁾.

La evaluación geriátrica integral (CGA) es un enfoque centrado en la persona que podría usarse para reducir el grado de fragilidad asociado con el riesgo de polifarmacia y se concentra en la utilización racional de los medicamentos que producen beneficios pero evitando aquellos con mayor probabilidad de causar daño ⁽¹⁰⁴⁾. Es una revisión médica holística que implica una evaluación multidimensional y un diálogo con personas mayores frágiles para comprender sus dificultades con las actividades de la vida diaria y crear una hoja de ruta integral para la atención utilizando ayudas basadas en evidencia, como los criterios de Beers y los criterios STOPP/START para mejorar la prescripción ^(105,106). La evaluación integral optimiza la atención proporcionando una alternativa a la medicación cuando no es vital y dando a los pacientes la oportunidad de priorizar la atención más adecuada para ellos.

Se ha señalado que las personas mayores frágiles se sienten inseguras cuando no tienen la oportunidad de contactar con un médico para comunicarle la sospecha de que sus condiciones empeoran ⁽¹⁰⁷⁾. Es importante señalar que la comunicación eficaz con el paciente ⁽⁸⁵⁾ y la reducción del tiempo de espera para acceder a la atención sanitaria son enfoques centrados en la persona que permiten que las personas mayores frágiles tengan acceso a la atención sanitaria ⁽¹⁰⁸⁾. Los períodos cortos de consulta con un médico debido a la escasez de profesionales probablemente no permitirían una revisión holística de la medicación y una evaluación geriátrica integral (CGA). Por ello, este abordaje requiere el incremento de profesionales sanitarios con objeto de reducir el tiempo de espera de los pacientes y revisar de forma rutinaria la medicación de los adultos mayores para prevenir las consecuencias negativas de la polifarmacia ⁽¹⁰⁹⁾.

Otro aspecto a tener en cuenta en el análisis de la polifarmacia en las personas de edad avanzada es la traducción de los resultados de los ensayos clínicos en este grupo de edad ya que, tradicionalmente, se encuentran infrarrepresentados ⁽¹¹⁰⁾. Las decisiones terapéuticas para ellos se basan, a menudo, en la extrapolación de los resultados de estudios realizados en grupos más jóvenes y/o en mejor forma física, lo que puede inducir a conclusiones inexactas. Existe conciencia de la necesidad de incluir a personas frágiles en ensayos de medicamentos que probablemente vayan a utilizar, evaluando la respuesta terapéutica y la seguridad en función de la gravedad de la fragilidad ^(111,112).

3.2.4 USO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS (PIM)

El término “Medicamentos potencialmente inapropiados” (PIM) hace referencia a la utilización de fármacos que, por su alta toxicidad o su cuestionable eficacia, presentan un coeficiente riesgo/beneficio en la población de referencia que permiten considerar la posible eliminación del tratamiento ⁽⁹⁰⁾. En pacientes de edad avanzada, el estado de fragilidad y la existencia de polifarmacia incrementan la posibilidad de considerar a algunos de los medicamentos consumidos como potencialmente inapropiados ^(91–93).

Evidentemente, la existencia de la polifarmacia (número de medicamentos consumidos por encima del umbral establecido) no implica la existencia de medicación potencialmente inadecuada, siendo necesario analizar en cada caso la idoneidad, seguridad y efectividad ^(70,113). En cualquier caso, diversos estudios ponen de manifiesto aquellos grupos terapéuticos de especial relevancia como candidatos a PIM. De especial interés es la lista publicada por Laroche, expuesta en forma de tabla:

Tabla 5: Grupos terapéuticos de especial relevancia como medicación potencialmente inadecuada y fármacos de mayor consumo. Adaptación de Laroche y cols, 2007.

Grupo/Subgrupo terapéutico	Código ATC	Fármacos de especial relevancia	Código ATC fármaco seleccionado
Antiinflamatorios no esteroideos	M01A	Indometacina Otros y consumo doble	M01AB01
Antidepresivos anticolinérgicos	N06AA	Amitriptilina Otros tricíclicos	N06AA09
Antipsicóticos de primera generación	N05A	Levomepromazina Otros	N05AA02
Antihistamínicos anticolinérgicos	H1 N05BB R06AA	Hidroxicina Doxilamina Otros	N05BB01 R06AA59
Anticolinérgicos y antiespasmódicos	G04BD	Solifenacina Tolterodina	G04BD08 G04BD07
Benzodiazepinas	N05BA N03AE	Bromazepam Clonazepam Otros	N05BA08 N03AE01
Antihipertensivos Específicos	C08CA C08CA C02AC	Nicardipino, Nifedipino Clonidina	C08CA04 C08CA05 C02AC01
Vasodilatadores cerebrales	N06D N06B	Ginkgo Piracetam Otros	N06DX02 N06BX03

Antiarrítmicos	C01AA	Digoxina Otros	C01AA05
Antiplaquetarios	B01A	Ticlopidina Otros	B01AC05
Hipoglucemiantes no insulínicos	A10BB	Glipizida Otros	A10BB07
Relajantes musculares	M03BA	Carisoprodol Otros	M03BA02
Antidemencia	N06DA	Rivastigmina Otros	N06DA03

El estudio de Herr y cols. ⁽⁹¹⁾ se confirma la asociación de la fragilidad con polifarmacia y especialmente con el consumo de fármacos anticolinérgicos. El mareo y la desorientación o alteraciones del equilibrio, reacciones adversas típicas de los anticolinérgicos, serían responsables de las alteraciones cognitivas y de la movilidad propias de la fragilidad. Gnjjdic y cols. también confirman la relación entre determinados tipos de medicamentos, polifarmacia y fragilidad ⁽³⁰⁾.

Cil y sus colaboradores (2019) también establecieron una relación entre la utilización de analgésicos e hipnóticos benzodiazepínicos (o su uso combinado) y la aparición de incidentes relacionados con la fragilidad ⁽¹¹⁴⁾.

Como hemos podido comprobar, la literatura indica que la polifarmacia y los PIM son marcadores de fragilidad además de inductores potenciales. Esto posiblemente se explique por el uso de medicamentos para controlar las múltiples morbilidades que son comunes en las personas mayores frágiles. Además, el uso de polifarmacia

y PIM podría contribuir al desarrollo de fragilidad a través de mecanismos que involucran efectos adversos relacionados con los medicamentos (por ejemplo, anorexia con pérdida de peso, deterioro del funcionamiento físico y/o mental y caídas accidentales)⁽¹¹⁵⁾. Aunque la confusión por indicación (por ejemplo, comorbilidad subyacente y/o gravedad de la enfermedad) puede explicar al menos parcialmente estas asociaciones, optimizar el uso de medicamentos podría ayudar a prevenir la fragilidad, retardar su progresión y/o minimizar las complicaciones asociadas.

Por lo tanto, se recomienda un enfoque individualizado para evaluar la idoneidad y el riesgo/beneficio de cada medicamento, siendo necesarias más investigaciones para explorar los mecanismos subyacentes de las asociaciones observadas entre la cantidad y calidad de la terapia farmacológica y la fragilidad ⁽¹¹⁶⁾.

Podemos concluir, con lo expuesto anteriormente, que la relación entre la polimedicación, los medicamentos potencialmente inadecuados y la fragilidad es compleja, multidimensional y probablemente bidireccional. Mientras que la polimedicación puede ser necesaria para el manejo adecuado de ciertas condiciones médicas en los pacientes de edad avanzada, también conlleva riesgos significativos, como interacciones medicamentosas, efectos adversos y problemas de cumplimiento. Esta circunstancia se pone aún más de manifiesto cuando se utilizan ciertos subgrupos farmacológicos como los fármacos anticolinérgicos, psicofármacos, o medicamentos hipotensores entre otros. Estos riesgos pueden tener un impacto directo en la fragilidad de los pacientes, aumentando su vulnerabilidad y reduciendo su calidad de vida.

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la relación existente entre la fragilidad medida mediante el test TUG y el consumo de medicamentos en pacientes de edad avanzada atendidos en el nivel primario de salud.

Objetivos específicos

1. Identificar el perfil de patologías más prevalentes y del uso asociado de medicamentos en pacientes de edad avanzada, procedentes del nivel primario de la asistencia sanitaria.
2. Analizar la relación entre el consumo de medicamentos y otras escalas de valoración de fragilidad del paciente como son las herramientas Lawton-Brody, Barber, Pfeiffer, Barber y MNA.
3. Describir el impacto de la polifarmacia y consumo de medicamentos potencialmente inadecuados en el estado de salud de los pacientes de edad avanzada.
4. Identificar los subgrupos terapéuticos asociados con mayor grado de fragilidad.
5. Distinguir, dentro de la relación entre fragilidad y polimedicación, clases latentes que impliquen comportamientos diferentes de estas relaciones en los distintos grupos de pacientes del estudio.

V. METODOLOGÍA

V. METODOLOGÍA

5.1. Diseño y marco del estudio

Esta tesis doctoral está enmarcada dentro del “Estudio PYCAF” (Prevalencia Y Características del Anciano Frágil). Estudio post-autorización, observacional, transversal (EPA-OD) y multicéntrico. En él participaron 198 investigadores (médicos internos residentes de Medicina Familiar y Comunitaria, todos ellos supervisados por sus tutores), pertenecientes a 128 centros de salud, de 15 comunidades autónomas de toda España, excepto La Rioja y País Vasco, quienes reclutaron 2.541 pacientes, de los que se excluyeron 80 (3,1%) por falta de cumplimentación de los ítems del protocolo, obteniendo una muestra final de 2.461 pacientes.

El objetivo principal fue determinar la prevalencia y los factores predictores de fragilidad desde un punto de vista integral (funcional, clínico, mental y social)

Este trabajo se plantea, de acuerdo a lo señalado anteriormente, como un sub-estudio del estudio PYCAF y, para ello, cuenta con la colaboración de la Fundación de Investigación SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) que, a través de su programa de apoyo a la investigación de su red RIRES (Red de Investigadores de Residentes) autoriza el uso de datos recogidos a nivel nacional para la realización de sub-estudios y tesis doctorales. El doctorando fue miembro del comité científico responsable de dicho estudio e investigador colaborador de la citada Fundación, formando parte del equipo investigador que, en el Centro de Salud de La Laguna (Cádiz), ha participado en el estudio multicéntrico.

Como fuente de datos se utilizó la historia clínica digital de los pacientes incluidos y los cuestionarios específicos del estudio.

5.2. Sujetos y ámbito

Hombres y mujeres de 65 años o más que asisten en calidad de usuario a los Centros de Atención Primaria que participaron en el estudio, repartidos por todas las Comunidades Autónomas de España.

5.2.1. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes con una edad igual o superior a los 65 años.
- Pacientes que acuden a la consulta de Atención Primaria de los centros asistenciales seleccionados.
- Pacientes que cumplimenten un consentimiento informado escrito.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presenten problemas de comprensión a los cuestionarios del estudio.

5.2.2. Cálculo del tamaño muestral

Según la bibliografía de referencia, la prevalencia de la fragilidad en España se sitúa en el 13% en personas mayores de 65 años. Un tamaño muestral de 2136 pacientes proporciona una precisión de 2,1% para estimar el porcentaje de pacientes frágiles en España, con un intervalo de confianza del 95%. Suponiendo un 5% de pacientes no válidos para el análisis, el número mínimo de pacientes era de 2243. Dicho cálculo muestral fue realizado mediante el software para análisis epidemiológico de datos tabulados (EPIDAT) versión 4.2.

5.2.3. Selección de la muestra

Muestreo consecutivo a partir de la solicitud de consulta de AP en los Centros de Salud participantes. En el estudio fueron finalmente incluidos 2462 pacientes atendidos en 128 Centros distribuidos por todas las Comunidades Autónomas.

5.2.4. Fuentes de información/ Consideraciones éticas y legales.

Los datos del estudio PYCAF proceden de las historias clínicas de los pacientes. La recogida de datos se realizó en una única visita tras la verificación de los criterios de selección del paciente. El período de recogida de datos abarcó desde octubre de 2014 hasta abril de 2016. Todos los datos fueron extraídos de la base de datos PYCAF a través de Red de investigadores de SEMERGEN (SEMERGEN REDI) y Red de Investigadores residentes de SEMERGEN (SEMERGEN RIRES). El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España).

Este estudio de investigación se ha realizado conforme a los principios éticos para las investigaciones médicas con seres humanos, recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (AMM) actualizada en 2013 y la Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica. Durante la recogida de datos se ha respetado la confidencialidad y el anonimato, cumpliendo con la normativa estatal de Protección de Datos de carácter personal, Real Decreto 1720/2007, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y al uso de estos, por lo que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos), y a la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Además, se han tomado las medidas precisas para garantizar la seguridad de los datos personales utilizados.

5.3 Variables

5.3.1 Co-variables del estudio

- Características sociodemográficas de los pacientes incluidos:
 - Datos socio-sanitarios: atenciones médicas a nivel primario y especializado de salud, ingresos hospitalarios y atenciones en urgencias hospitalarias en el último año desde el momento de inclusión en el estudio, como variables cuantitativas.
 - Nivel de estudios: Sin estudios/ básicos/ medios/ superiores.
 - Hábitat: Urbano (>15.000 habitantes) / semiurbano (10.000-15.000 habitantes) / rural (<10.000 habitantes)
 - Estado civil: Soltero /casado /separado /divorciado /viudo.
 - Estado laboral: Activo/jubilado/parado/no trabaja.

- Datos antropométricos:
 - Peso: medido en kilogramos.
 - Talla: medida en metros.
 - Sexo: masculino/femenino.
 - Edad: medida en años.
 - IMC: medido en kg/m².
 - Perímetro abdominal: medido en centímetros.
 - Presión arterial sistólica: medida en mmHg.
 - Presión arterial diastólica: medida en mmHg.
 - Frecuencia cardíaca: medida en latidos por minuto.

- Datos de morbilidad: diagnósticos de patologías del paciente en el momento de inclusión en el estudio. Se estableció como variable cualitativa categórica (Si/No presencia de comorbilidad), clasificada según:
 - Factores de Riesgo Cardiovascular (RCV):
 - HTA
 - Diabetes Mellitus
 - Dislipemia
 - Obesidad
 - Tabaquismo
 - Comorbilidad cardiovascular:
 - Cardiopatía isquémica
 - Ictus
 - Insuficiencia Cardíaca
 - Arteriopatía periférica
 - Fibrilación auricular
 - Hipertrofia ventricular izquierda
 - Comorbilidad no cardiovascular:
 - Artrosis
 - Artritis
 - Ansiedad
 - Depresión
 - Insomnio
 - EPOC

- Asma
- Hepatopatía
- Enfermedad Renal Crónica
- Alcoholismo
- Otras (Hernia de hiato, gastritis crónica/úlceras pépticas, hipotiroidismo, osteoporosis, anemia, infección crónica, glaucoma, catarata, hiperplasia benigna de próstata, cáncer, etc.)

5.3.2 Variables independientes principales: consumo de medicamentos y polimedición:

- Tratamiento farmacológico: Número de medicamentos que consume el paciente en el momento de su incorporación al estudio. Con el objetivo de analizar el tratamiento farmacológico mediante distintos enfoques, se recogieron tanto el número de fármacos prescritos (variable cuantitativa) como la presencia o no de polimedición (variable cualitativa). A partir de la variable cuantitativa (número de medicamentos) se desarrolló la variable cualitativa polimedición, que quedó definida como el consumo de 5 o más medicamentos.

- Consumo de medicamentos por subgrupos terapéuticos. Los fármacos se clasificaron mediante la ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System). Se elaboró un perfil farmacológico de cada paciente en el que se recogieron el número total de fármacos consumidos, así como el consumo de fármacos según subgrupos terapéuticos. Dicha clasificación está basada en la antes mencionada codificación ATC, sistema implantado por la OMS que elabora un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos organizados en 5 niveles.

El primer nivel obedece a un criterio anatómico y se corresponde con la siguiente codificación:

1.- Nivel (anatómico): Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco:

- A SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO
- B SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS
- C SISTEMA CARDIOVASCULAR
- D MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS
- G APARATO GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES
- H PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCL. HORMONAS SEXUALES
- J ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO
- L AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES
- M SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO
- N SISTEMA NERVIOSO
- P PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENTES
- R SISTEMA RESPIRATORIO
- S ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS
- V VARIOS

A esta clasificación se van añadiendo niveles de organización codificados por caracteres alfanuméricos que delimitan las sustancias farmacológicas según subgrupos terapéuticos y el principio activo o de la asociación farmacológica con

objetivo de identificar claramente cada sustancia medicamentosa. Dicha variable quedó definida de manera cualitativa.

5.3.3 Variables dependientes (grado de fragilidad)

La medida de la variable dependiente se realizó mediante la puntuación obtenida de la realización del Test TUG (Test Get Up and Go). La variable fragilidad toma las siguientes modalidades: Fragilidad (>20 segundos en realizar la prueba) y ausencia de fragilidad (<20 segundos en realizar la prueba). La justificación del uso de este test y su clasificación queda detallada en el Apartado Anexos (Test TUG).

Se trató como una variable categórica y cualitativa, y se estableció además la siguiente clasificación en función del resultado del test:

- <10 segundos: Ausencia de fragilidad.
- 10-20 segundos: Prefragilidad.
- >20 segundos: Fragilidad.

Otras variables de interés relacionadas con fragilidad fueron recogidas y analizadas de manera cualitativa a partir de:

- Cuestionario Abreviado sobre el estado mental de Pfeiffer (nivel cognitivo): Test de cribado de demencias que valora la memoria y la orientación del paciente. Incluye 10 preguntas clasificando según la puntuación del paciente en los siguientes niveles de deterioro cognitivo:

- 0-2: Sin deterioro cognitivo.
- 3-4: Deterioro cognitivo leve.
- 5-7: Deterioro cognitivo moderado.
- 8-10: Deterioro cognitivo grave.

- Cuestionario de Barber: Consta de 9 ítems, cada uno de ellos representando un importante aspecto de la salud y del bienestar y ha sido formulado de modo que la respuesta posible a cada uno sea de tipo categórico dicotómico: si/ no. Cada ítem puede ser considerado como un factor de riesgo de deterioro funcional y/o institucionalización, es decir, el paciente estaría en situación de pedir ayuda. 0 ítems corresponderían a “no riesgo de dependencia”, mientras que 1 o más de 1 ya establecerían criterio de “paciente frágil”.

- Lawton-Brody. (Escala de valoración de dependencia para Actividades Instrumentales de la Vida Diaria): Consta de 8 ítems, cada uno de ellos valora una capacidad instrumental de la vida diaria, como el manejo del teléfono o la autosuficiencia en la gestión del dinero. Una puntuación de 8 establece autonomía. En caso de puntuación inferior considera 0-3 puntos dependencia severa, 4- 6 puntos dependencia moderada, 7 puntos dependencia ligera.

- Mini Nutritional Assessment (nivel nutricional): herramienta de cribado que ayuda a identificar a ancianos desnutridos o en riesgo de desnutrición. El test completo consta de 18 preguntas que evalúan la valoración global, historia dietética, auto-percepción de la salud y la antropometría. Se realiza una primera fase de cribado de 14 ítems, en caso de puntuación >12 se considera nutrición adecuada. En caso de puntuación de 11 o inferior se establece malnutrición, se continúa hasta completar los 18 ítems.

- Índice de comorbilidad de Charlson (Valoración de comorbilidades): Este índice relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente y asigna a cada uno de los procesos determinados una puntuación en función del riesgo

relativo de muerte, que se transforma en una puntuación global, considerando ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos.

Todas las escalas de valoración de fragilidad y/o herramientas accesorias a otras variables asociadas, se encuentran detalladas y catalogadas en el Apartado Anexos con el respectivo nombre de cada herramienta.

A continuación, se exponen en forma de tabla resumen las principales variables medidas en el estudio:

Tabla 6: Resumen de variables principales del estudio.

CLASIFICACIÓN	NOMBRE	TIPO	MEDIDA
INDEPENDIENTES	CONSUMO DE MEDICAMENTOS	CUANTITATIVA	Nº MEDICAMENTOS CONSUMIDOS
	POLIMEDICACIÓN	CUALITATIVA	<5 NO POLIMEDICACIÓN >5 (POLIMEDICACIÓN) >10 POLIMEDICACIÓN EXTREMA
	TIPO DE MEDICAMENTO	CUALITATIVA	SEGÚN NORMAS DE CODIFICACIÓN ATC (NIVELES)
DEPENDIENTES	FRAGILIDAD (TUG)	CUALITATIVA (EN FUNCIÓN DEL TIEMPO EN	<10 SEG NO FRÁGIL 10-20 SEG PREFRÁGIL

		SEGUNDOS QUE TARDA EN REALIZAR LA PRUEBA)	>20 SEG FRÁGIL
	NIVEL COGNITIVO (PFEIFFER)	CUALITATIVA (PUNTUACIÓN EN EL TEST)	0-2: NO DETERIORO 3-4: DETERIORO LEVE 5-7: DETERIORO MODERADO 8-10 DETERIORO GRAVE
	RIESGO DE DEPENDENCIA (BARBER)	CUALITATIVA (PUNTUACIÓN EN EL TEST)	0: NO DEPENDENCIA ≥1: RIESGO DE DEPENDENCIA
	CAPACIDAD INSTRUMENTAL (LAWTON-BRODY)	CUALITATIVA (PUNTUACIÓN EN EL TEST)	0-3: DEPENDENCIA SEVERA 4-7: DEPENDENCIA LEVE/MODERADA 8: AUTONOMÍA
	ESTADO NUTRICIONAL (MNA)	CUALITATIVA (PUNTUACIÓN EN EL TEST)	≥12 NUTRICIÓN NORMAL <11 MALNUTRICIÓN
	RIESGO DE COMORBILIDADES (CHARLSON)	CUALITATIVA (PUNTUACIÓN EN EL TEST)	0: AUSENCIA COMORBILIDAD 1-2: BAJO RIESGO 3: ALTO RIESGO
	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	EDAD	CUANTITATIVA
SEXO		CUALITATIVA	HOMBRE

Y COMORBILIDADES ASOCIADAS			MUJER
	COMORBILIDADES	CUANTITATIVA	PATOLOGÍAS DIAGNOSTICADAS EN EL MOMENTO DE INCLUSIÓN AL ESTUDIO

5.4 Análisis de datos

Para conseguir el objetivo principal de analizar la relación existente entre la fragilidad y el consumo de medicamentos, inicialmente se calculó la prevalencia de personas de edad avanzada frágiles en nuestra muestra, incluyendo intervalo de confianza al 95%. El resultado de la variable se expresó como número y porcentaje de pacientes a incluir en cada uno de los grupos en función de la fragilidad medida mediante el test TUG.

Para dar respuesta a uno de nuestros objetivos secundarios, también se determinaron las puntuaciones en el resto de escalas de valoración de fragilidad (Pfeiffer, Barber, Lawton-Brody y MNA) y se categorizaron para su posterior análisis.

Posteriormente, mediante la explotación de los datos contenidos, se procedió a investigar la relación entre el número y tipo de medicamentos prescritos con el estado de fragilidad de los pacientes, dando respuesta al objetivo general del estudio. Así mismo se pudieron establecer asociaciones con otros indicadores de fragilidad secundarios ya mencionados.

Con el objetivo de elaborar un perfil de patologías más prevalentes y sus comorbilidades asociadas, se realizó una tabla de agrupación de distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas, así como el cálculo de media, desviación estándar y cuartiles para las variables cuantitativas. En todos los casos se determinó el intervalo de confianza al 95%.

El análisis descriptivo de las características de la muestra se dividió en los siguientes apartados:

- Datos socio-demográficos.
- Datos clínicos y sanitarios
- Datos de morbilidad.
- Datos de comorbilidad.

Para poder describir el impacto de la polifarmacia y consumo de medicamentos potencialmente inadecuados en el estado de salud de los pacientes de edad avanzada, así como identificar los subgrupos terapéuticos asociados con mayor grado de fragilidad, se registraron tanto el número cuantitativo de fármacos prescritos como la presencia cualitativa de polimedicación o polifarmacia. En la literatura actual y en investigaciones similares, el punto de corte para definir la polimedicación se ha establecido en 5 o más fármacos. Siguiendo una metodología consistente con estudios previos, se adoptó el mismo umbral en nuestra investigación. También realizamos una aproximación cualitativa mediante el análisis estadístico de contraste de Chi-Cuadrado.

Las variables relacionadas con el consumo de medicamentos se expresan como la media +/- desviación estándar en el caso de número de medicamentos y como frecuencia relativa de pacientes en el caso de utilización o no de cada subgrupo terapéutico.

Se estudió la normalidad de las variables cuantitativas en función del grado de fragilidad del paciente u otras variables cualitativas de interés mediante el contraste de Kolmogorov-Smirnov. En caso de no ser significativo, se aplicó el contraste de ANOVA de un factor o el contraste de la t de student de diferencia de medias, según el caso. Si no fuese posible aplicar pruebas paramétricas se utilizaron la prueba de Kruskal-Wallis o Mann-Whitney respectivamente.

Para el estudio de la relación entre variables cualitativas se utilizaron el contraste de chi-cuadrado.

Los resultados analizados quedan expresados por sus valores de Odds Ratio (OR), así como sus intervalos de confianza al 95%. En todos los casos se asumió un nivel de significación de un 5%.

Con el fin de determinar la fragilidad del paciente en función de la información recogida en el estudio con aquellas variables que resultaron relevantes en los análisis descritos anteriormente, se realizó un análisis de regresión logística multinomial.

Para poder identificar, dentro de la relación entre fragilidad y polimedicación, clases latentes que impliquen comportamientos diferentes de estas relaciones en los distintos grupos de pacientes del estudio, se procedió a realizar un análisis de clases latentes con los parámetros previamente mencionados. El análisis de regresión de clases latentes es la herramienta estadística utilizada que permite identificar distintos grupos de pacientes entre los que se aprecian diferencias significativas. El resultado de esta herramienta proporciona perfiles de individuos (clases latentes) expresados en probabilidades. La probabilidad de pertenecer a un perfil u otro (clase latente) viene condicionada por las variables utilizadas en dicho análisis, que en nuestro caso fueron: fragilidad, polimedicación, sexo, edad y consumo de recursos sanitarios.

Una vez analizada la muestra de pacientes mediante las variables categorizadas mencionadas previamente, se determinó mediante ajuste de máxima verosimilitud

(ML) y sus valores BIC que el modelo estadísticamente óptimo de interpretación clasificaba a los pacientes en 3 clases diferenciadas.

Con ello comprobamos que, para predecir la fragilidad a través del test TUG, hay que tener en cuenta que, para todos los pacientes, las diferentes variables estudiadas no ejercen la misma influencia, es decir, identificar los grupos de pacientes es fundamental si queremos adaptar a ellos un manejo clínico y unas técnicas de prevención de fragilidad óptimas.

El estudio estadístico se realizó con apoyo del paquete estadístico IBM SPSS versión 29.0.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

6.1 PACIENTES INCLUIDOS

Se incluyeron un total de 2.462 sujetos en el presente análisis, gracias a la colaboración de 128 Centros de Atención Primaria entre todas las Comunidades Autónomas. En la siguiente figura (Figura 2) se describe el número de sujetos que revisaron los centros. La mayoría de centros incluyeron en el estudio a 20 pacientes o más.

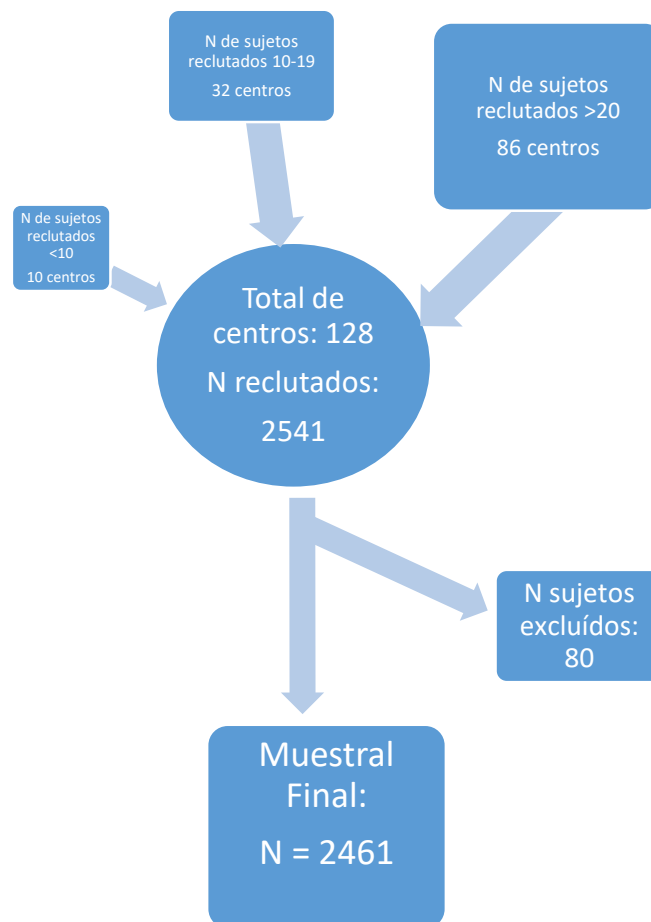


Figura 2: Centros reclutadores del estudio.

6.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO

6.2.1 Características sociodemográficas de la muestra

Se observó una proporción mayor de mujeres (42,1% de hombres y 57,9% de mujeres). La edad media de los pacientes fue de 76,0 años (DE=6,9). Se observaron diferencias estadísticamente significativas según el sexo en el estado civil y nivel educativo. El 31,9% tenía 80 años o más. El 83,9% de los individuos de la muestra tenía estudios básicos o superiores. En las Figuras 3 y 4 podemos observar la representación visual de las distribuciones de la muestra por sexo y grupos de edad.



Figura 3: *Distribución de la muestra por sexo.*

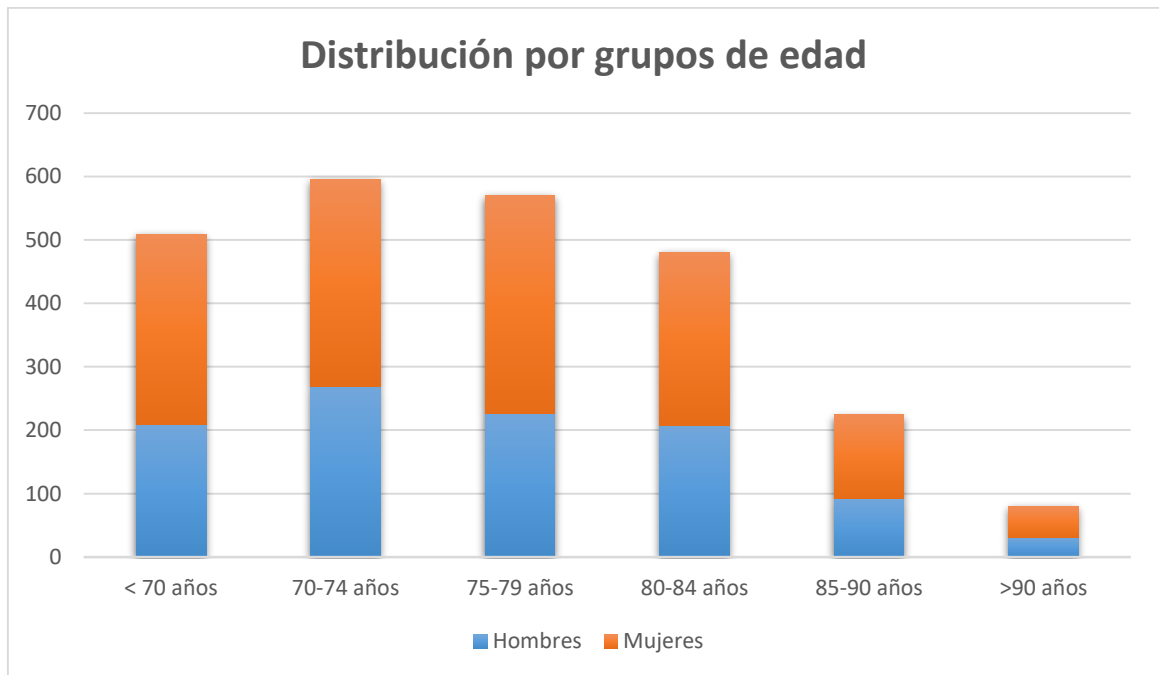


Figura 4: *Distribución de la muestra por grupos de edad y sexo.*

Las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio quedan recogidas en la tabla 7.

Tabla 7. Datos sociodemográficos de la muestra.

		Sexo						Valor P (Hombres vs Mujeres)
		Masculino		Femenino		Total		
		1036		1425		2461		
		n	%	n	%	n	%	
Grupos de edad	< 70	209	20,2%	300	21,1%	509	20,7%	0,48
	70 a 74	269	26,0%	327	22,9%	596	24,2%	
	75 a 79	227	21,9%	344	24,1%	571	23,2%	
	80 a 84	208	20,1%	273	19,2%	481	19,5%	
	85 a 89	92	8,9%	132	9,3%	224	9,1%	
	90 o más	31	3,0%	49	3,4%	80	3,3%	
	Total	1036	100,0%	1425	100,0%	2461	100,0%	
Estado civil	Soltero	53	5,1%	114	8,0%	167	6,8%	<0,001
	Casado	821	79,2%	735	51,8%	1556	63,4%	
	Separado	21	2,0%	18	1,3%	39	1,6%	
	Divorciado	23	2,2%	21	1,5%	44	1,8%	
	Viudo	118	11,4%	530	37,4%	648	26,4%	
	Total	1036	100,0%	1418	100,0%	2454	100,0%	
Nivel educacional	Sin estudios	131	12,7%	264	18,5%	395	16,1%	<0,001
	Estudios básicos	551	53,2%	895	62,9%	1446	58,8%	
	Estudios medios	196	18,9%	188	13,2%	384	15,6%	
	Estudios superiores	157	15,2%	77	5,4%	234	9,5%	
	Total	1035	100,0%	1424	100,0%	2459	100,0%	

6.2.2 Variables antropométricas de la muestra

En la Tabla 8 podemos observar las variables antropométricas recogidas. Destacamos que el IMC medio de los pacientes fue de 26,31 (DE 9,33) quedando la media catalogada como sobrepeso Grado I. En los datos se observa que el 9,3% de las personas estudiadas tiene bajo peso, el 38,7% sobrepeso, y el 33,1% tienen obesidad en diverso grado. Las mujeres mostraron patrones más extremos con mayor frecuencia de peso normal y bajo, y al mismo tiempo mayor frecuencia de obesidad moderada y mórbida ($p=0,003$). Encontramos unas cifras tensionales medias de 133 de sistólica y 74 de diastólica, con una frecuencia cardíaca media de 74 latidos por minuto en el momento de la medición.

Tabla 8. *Variables antropométricas.*

	Sexo									Valor P
	Masculino			Femenino			Total			
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	
Peso (kg)	1003	79,73	12,79	1347	70,26	12,72	2350	74,30	13,58	<0,001
Talla (m)	982	1,67	,07	1326	1,55	,07	2308	1,60	,09	<0,001
IMC (kg/m ²)	984	26,07	9,03	1325	26,49	9,55	2309	26,31	9,33	,279
Perímetro abdominal (cm)	709	103,30	13,29	936	97,38	13,81	1645	99,93	13,90	<0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	1010	132,32	15,86	1385	133,68	16,12	2395	133,11	16,02	,040
Presión arterial diastólica (mmHg)	1008	74,86	10,20	1384	74,79	9,79	2392	74,82	9,96	,858
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	932	73,52	12,18	1277	74,16	11,04	2209	73,89	11,54	,198

6.2.3 Uso de recursos sanitarios en el último año

Del análisis de frecuentación de servicios médicos destaca que el 49,5% de los sujetos estudiados realizaron más de 10 visitas a su Médico de Atención Primaria, con una mayor proporción en las mujeres ($p=0,006$). Más del 25% realizaron 4 o más visitas a Atención Especializada (sin diferencias por sexo) y un 22,3% de los sujetos necesitó al menos 1 ingreso hospitalario en el último año (mayor frecuencia en los hombres $p<0,001$). Los datos de frecuentación totales quedan recogidos en la Tabla 9.

Tabla 9: *Uso de recursos sanitarios en el último año.*

		Sexo						valor P
		Masculino		Femenino		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Frecuentación Visitas Primaria	0 a 5	300	29,0%	331	23,2%	631	25,7%	0,006
	6 a 9	245	23,7%	367	25,8%	612	24,9%	
	10 a 15	279	27,0%	382	26,8%	661	26,9%	
	16 o más	211	20,4%	344	24,2%	555	22,6%	
Frecuentación Visitas Especializada	0 a 1	427	41,3%	609	42,7%	1036	42,1%	0,759
	2 a 3	333	32,2%	452	31,7%	785	31,9%	
	4 o más	274	26,5%	364	25,5%	638	25,9%	
Frecuentación Hospitalizaciones	0	765	73,9%	1146	80,4%	1911	77,7%	<0,001
	1	196	18,9%	225	15,8%	421	17,1%	
	2 o más	74	7,1%	54	3,8%	128	5,2%	

6.2.4 Comorbilidades basales

En la Figura 5 se describe la presencia de las patologías clínicas de los pacientes en el momento de inclusión al estudio. Destacan la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), representados por la hipertensión con un 73,7%; dislipemia 58,3%; obesidad 34,1% y diabetes 30,1% así como de las patologías relacionadas con la salud mental (Depresión 20,4% y ansiedad 20,3%).

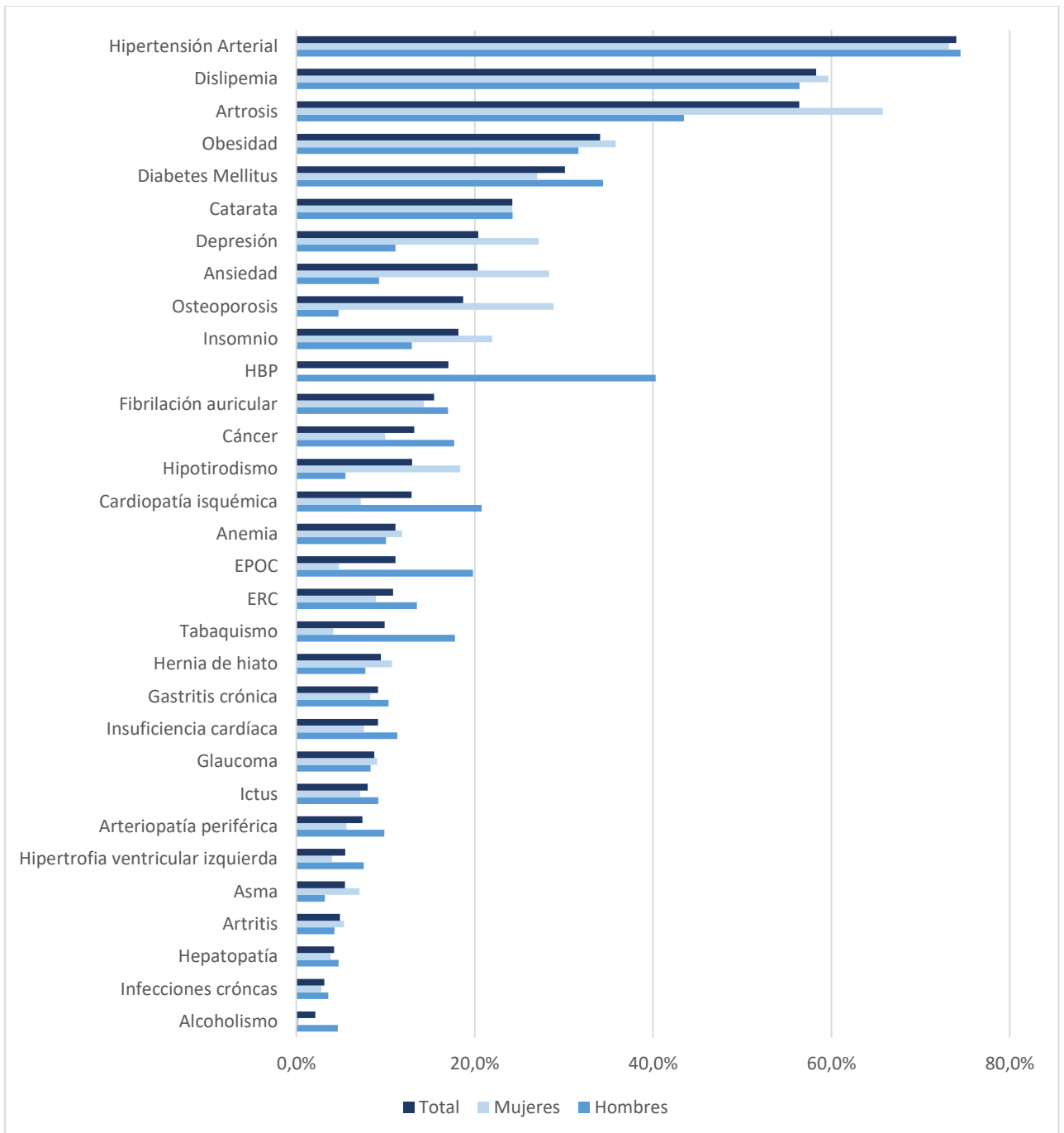


Figura 5: Prevalencia de comorbilidades de los pacientes al momento de inclusión

6.2.5 Variable dependiente: Fragilidad.

Como podemos observar en la Tabla 10, la prevalencia de fragilidad medida por el test TUG (>20 segundos en realizar la prueba) fue del 13,7%, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre hombres (10,8%) y mujeres (15,9%). Hasta un 32,5% de los pacientes se encontraba en el rango de 10-20 segundos (considerado pre-frágil). En la Figura 6 se representa visualmente la distribución de la muestra en función de su grado de fragilidad.

Tabla 10: *Fragilidad medida mediante Test TUG.*

		Sexo						Valor P (Hombres vs Mujeres)
		Masculino		Femenino		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Test TUG (Prueba levántate y anda)	<10 segundos	627	60,6%	695	48,8%	1322	53,8%	<0,001
	11-20 segundos	295	28,5%	503	35,3%	798	32,5%	
	>20 segundos	112	10,8%	225	15,9%	337	13,7%	

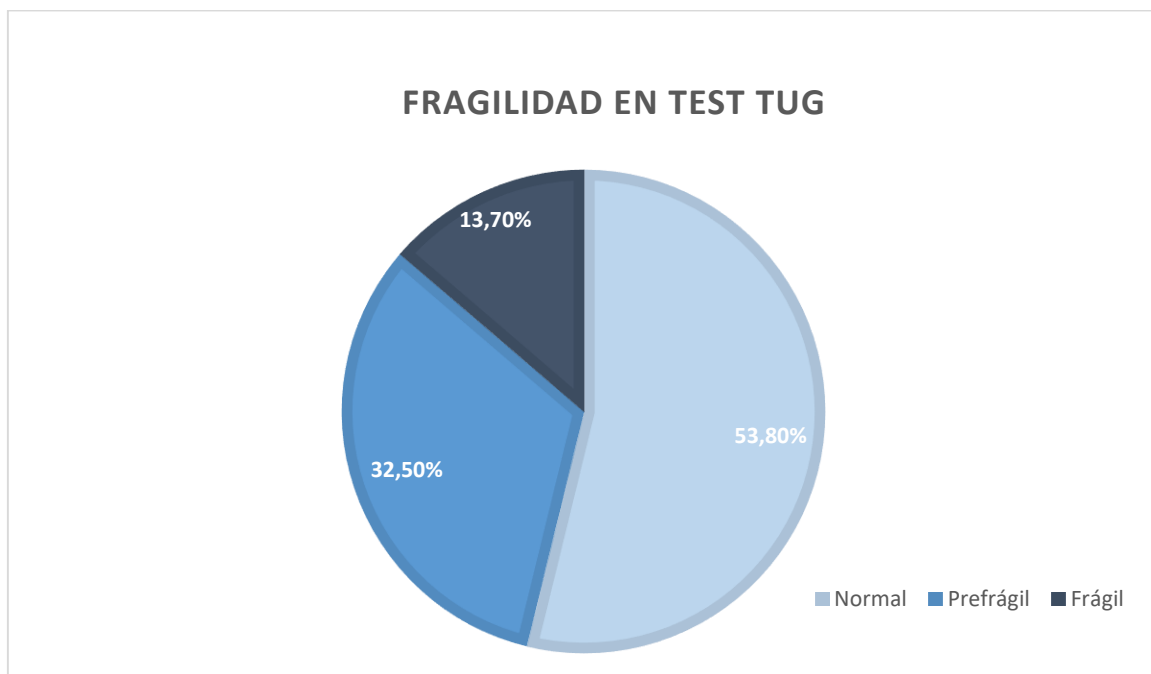


Figura 6: *Fragilidad medida mediante test TUG.*

En cuanto al resto de índices asociados a la fragilidad, en el Índice de Lawton-Brody de actividades instrumentales de la vida diaria más del 16% de las personas estudiadas tenían una puntuación de 5 o menos. La diferencia por sexos fue discreta, aunque estadísticamente significativa. Se aprecia como el porcentaje de puntuaciones bajas (0-1, 2-3) aumentó con la edad.

En el cuestionario de Pfeiffer para la evaluación de la función cognitiva o cognoscitiva, el 10,7% de los hombres y el 15,4% de las mujeres tenían 3 o más errores ($p=0,003$). Se aprecia que el grado de deterioro aumentó con la edad.

Respecto al cuestionario de Barber, más del 50% contestó SI al menos a una pregunta. Existía una importante diferencia entre hombres y mujeres. Podemos ver una evolución del 40% de dependencia en las personas de 65 a 69 años, que iba aumentando hasta el 83% en los de 90 y más. En conjunto, la prevalencia fue de 57,2%. Las mujeres mostraron un mayor grado de dependencia.

En el MNA (Mini Nutricional Assessment) un 11,8% de las personas estudiadas tuvieron ≤ 10 puntos, y por tanto rellenaron la segunda parte del test. Se rellena la primera parte del test, si el resultado es menor o igual a 10 puntos, se pasa al 2º test y se rellena según los resultados sumados del 1º y 2º test. Si al rellenar la primera parte del test el resultado es igual o mayor a 11 puntos no hace falta rellenar el 2º test. El 16,5% de las personas que rellenaron la segunda parte del test tuvieron $> 23,5$ puntos. No se encontraron diferencias relevantes entre hombres y mujeres.

En cuanto a la mortalidad y el riesgo de comorbilidad del paciente, el Índice de Comorbilidad de Charlson arroja que el 29,9% de los pacientes obtuvieron ≥ 3 puntos (con mayor índice de comorbilidad en los hombres que en las mujeres ($p < 0,001$)).

En la Tabla 11 se exponen de forma resumida los resultados de escalas de fragilidad.

Tabla 11: Resumen de escalas de fragilidad por sexo.

		Sexo						Valor P
		Masculino		Femenino		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Valoración Pfeiffer	Normal 0 a 2 errores	924	89,4%	1205	84,6%	2129	86,6%	<0,001
	Deterioro mental 3 o más errores	110	10,6%	219	15,4%	329	13,4%	
Valoración Lawton	8 Autónomo	559	54,1%	878	61,7%	1437	58,5%	<0,001*
	0 a 7 Dependencia	475	45,9%	545	38,3%	1020	41,5%	
Valoración Malnutrición	Normal >23,5 o Riesgo de Malnutrición 17-23,5	1001	96,6%	1345	94,4%	2346	95,3%	0,028*
	Malnutrición < 17 puntos	35	3,4%	80	5,6%	115	4,7%	
Valoración Fragilidad TUG	TUG <20	922	89,2%	1198	84,2%	2120	86,3%	<,001*
	TUG >=20	112	10,8%	225	15,8%	337	13,7%	
Valoración Dependencia Barber	No riesgo de dependencia Puntuación=0	498	48,1%	555	38,9%	1053	42,8%	<0,001*
	Riesgo de dependencia Puntuación >0	538	51,9%	870	61,1%	1408	57,2%	

6.2.6 Variable independiente: Consumo de medicamentos.

Como podemos observar en la Tabla 12, los pacientes incluidos en el estudio consumieron de media 6,57 medicamentos al día (3,48 DE). Es decir, la media de los pacientes incluidos en el estudio se encontraba en rango de polimedicación. Se observó una ligera diferencia entre hombres (6,38 fármacos) y mujeres (6,70 fármacos) ($p < 0.001$).

Tabla 12: Consumo de medicamentos por sexo.

	Sexo								
	Masculino			Femenino			Total		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Número total de fármacos	1033	6,38	3,59	1422	6,70	3,40	2455	6,57	3,48

Se observó cómo el 72,8% de los pacientes consumía al día 5 o más medicamentos, es decir, se encontraba en rango de polimedicación. En el análisis por sexos se encontraron diferencias estadísticamente significativas (el 73% de mujeres frente a 66% de hombres consumían >5 medicamentos (Valor P <0,001). El 19,2% de los pacientes se encontraba en rango de polimedicación extrema (consumo de 10 o más medicamentos). Estos datos y su distribución por sexo quedan recogidos en la Tabla 13.

El consumo de medicamentos en función de la polimedicación queda representado en la Figura 7.

Tabla 13: Consumo de medicamentos. P Chi-Cuadrado Hombres vs Mujeres

Sexo	Fármacos						Valor P crudo	P ajustado edad
	menos de 5		5 o más		Total			
	n	%	n	%	n	%		
Masculino	351	34,0%	684	66,0%	1035	42,1%	0,001	0,001
Femenino	390	27,0%	1032	73,0%	1422	57,9%		
Total	641	27,20%	1716	72,80%	2357	100%		

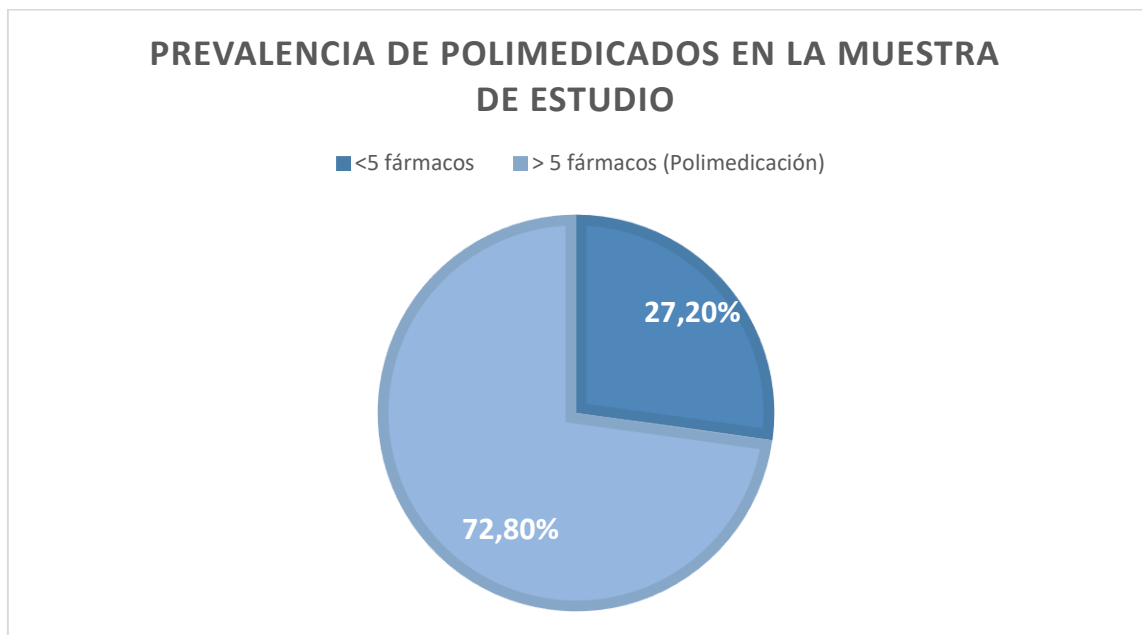


Figura 7: *Pacientes en rango de polimedicación.*

Analizando el consumo de medicamentos clasificados por subgrupos terapéuticos, encontramos altos índices de consumo de fármacos utilizados en el control de los factores de riesgo cardiovascular (el 73,7% de los pacientes consumía a diario fármacos antihipertensivos, el 52,3% hipolipemiantes y el 24,6% antidiabéticos orales).

Estos datos están en consonancia con los expuestos previamente sobre patologías clínicas de los pacientes en el momento de su inclusión (donde se muestra una alta prevalencia de FRCV). También destaca un alto consumo de medicamentos ansiolíticos (25,5%), antidepresivos (20,2%) e hipnótico-sedantes (11,9%), presentándose un mayor consumo en mujeres frente a hombres ($p < 0,001$).

A continuación, quedan expuestos los datos recogidos en las Figuras 8 y 9, así como en la Tabla 13-2, junto con la representación visual de los medicamentos clasificados según las normas ATC.

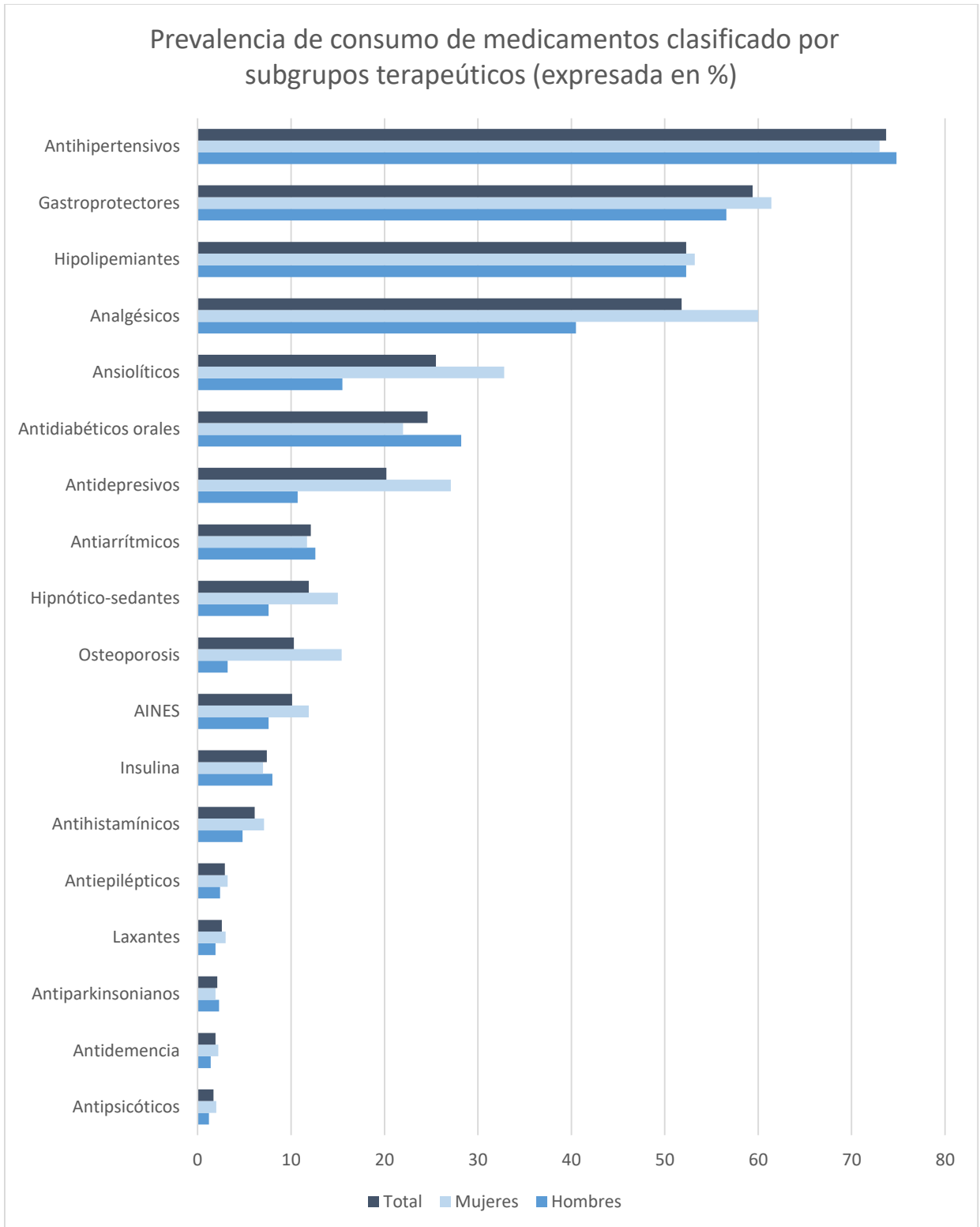


Figura 8: Consumo de medicamentos por subgrupos terapéuticos. (Prevalencia de consumo expresada en %).

Tabla 13-2: Consumo de medicamentos por subgrupo terapéutico. P Chi-Cuadrado Hombres vs Mujeres

Consumo de medicamentos por grupo farmacológico	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Antihipertensivos	774	74,8%	1040	73,0%	1814	73,7%
Gastroprotectores	586	56,6%	874	61,4%	1460	59,4%
Hipolipemiantes	541	52,3%	745	52,3%	1286	52,3%
Analgésicos	419	40,5%	855	60,0%	1274	51,8%
Antiagregantes	381	36,8%	303	21,3%	684	27,8%
Ansiolíticos	160	15,5%	468	32,8%	628	25,5%
Antidiabéticos orales	292	28,2%	313	22,0%	605	24,6%
Antidepresivos	111	10,7%	386	27,1%	497	20,2%
Urológicos (HBP)	360	34,8%	27	1,9%	387	15,7%
Vitaminas/Déficit nutricional	108	10,4%	254	17,8%	362	14,7%
Broncodilatadores	201	19,4%	142	10,0%	343	13,9%
Antiarrítmicos	130	12,6%	167	11,7%	297	12,1%
Hipnóticos y sedantes	79	7,6%	214	15,0%	293	11,9%
Terapia tiroides	50	4,8%	219	15,4%	269	10,9%
Suplementos calcio	33	3,2%	227	15,9%	260	10,6%
Osteoporosis	33	3,2%	220	15,4%	253	10,3%
Oftalmológicos	96	9,3%	156	10,9%	252	10,2%
Antiinflamatorios no esteroideos	79	7,6%	170	11,9%	249	10,1%

Vasodilatadores periféricos	93	9,0%	111	7,8%	204	8,3%
Vasodilatadores coronarios	116	11,2%	72	5,1%	188	7,6%
Insulina	83	8,0%	100	7,0%	183	7,4%
Antigotosos	106	10,2%	48	3,4%	154	6,3%
Corticoides	73	7,1%	79	5,5%	152	6,2%
Antihistamínicos	50	4,8%	101	7,1%	151	6,1%
Antianémicos	51	4,9%	71	5,0%	122	5,0%
Dermatológicos	44	4,3%	63	4,4%	107	4,3%
Antiepilépticos	25	2,4%	46	3,2%	71	2,9%
Laxantes	20	1,9%	43	3,0%	63	2,6%
Antiinfecciosos	26	2,5%	35	2,5%	61	2,5%
Antiparkinsonianos	24	2,3%	27	1,9%	51	2,1%
Fármacos antidemencia	15	1,4%	32	2,2%	47	1,9%
Inmunosupresores	18	1,7%	28	2,0%	46	1,9%
Antipsicóticos	12	1,2%	29	2,0%	41	1,7%
Antineoplásicos	22	2,1%	20	1,4%	42	1,7%
Mucolíticos	14	1,4%	26	1,8%	40	1,6%
Otológicos	11	1,1%	19	1,3%	30	1,2%
Hormonas sexuales	12	1,2%	6	,4%	18	,7%

Consumo de medicamentos por subgrupos ATC (Nivel 1)

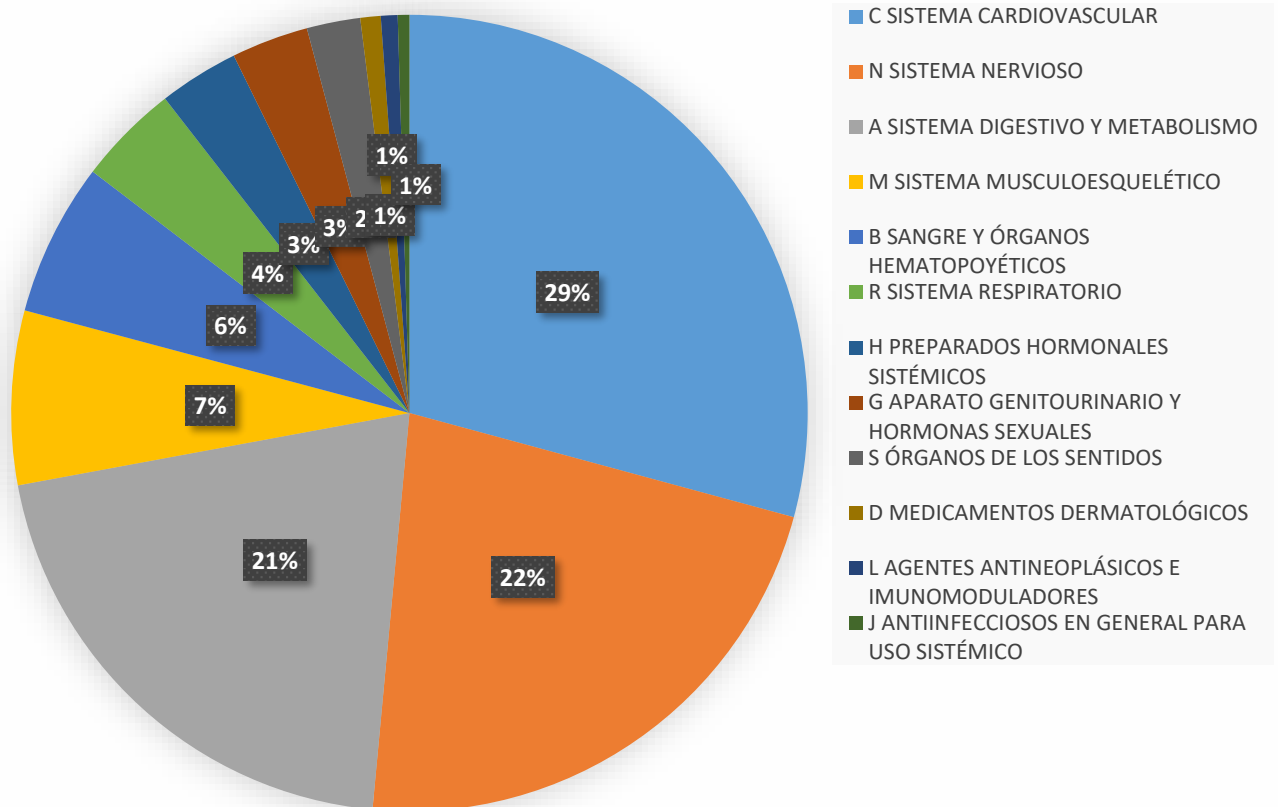


Figura 9: Consumo de medicamentos por subgrupos ATC (Nivel 1).

6.3 ANÁLISIS BIVARIANTE

A continuación, se describen los resultados obtenidos en el análisis bivalente. En primer lugar, se procederá a analizar la asociación entre la fragilidad con el resto de co-variables que mostraron un nivel de asociación estadísticamente significativo. Posteriormente se expondrá el análisis de la polimedicación con el resto de co-variables.

6.3.1 Asociación entre fragilidad y grupos de edad. Análisis bivalente.

En la Tabla 14 queda recogido como el aumento de la variable edad (categorizada por estratos de 5 años) se correspondía con un empeoramiento de la variable fragilidad (medida por el test TUG) así como con un empeoramiento del resto de escalas de valoración analizadas. El porcentaje de sujetos frágiles ascendió de un 2,9% en el grupo más joven (65-70 años) hasta un 51,9% en el grupo de edad más avanzada (90 años o más) ($p < 0,005$ P Chi-Cuadrado Pearson).

Tabla 14: Escalas de fragilidad por grupos de edad. Análisis bivariante.

		Edad														Valor P
		65 a 69		70 a 74		75 a 79		80 a 84		85 a 89		90 y más		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Valoración Pfeiffer	Normal 0 a 2 errores	491	96,5%	541	90,8%	511	89,6%	380	79,2%	160	71,4%	46	58,2%	2129	86,6%	<0,001*
	Deterioro mental 3 o más errores	18	3,5%	55	9,2%	59	10,4%	100	20,8%	64	28,6%	33	41,8%	329	13,4%	
Valoración Lawton	8 Autónomo	400	78,6%	412	69,1%	329	57,7%	209	43,5%	67	30,0%	20	25,3%	1437	58,5%	<.0001*
	0 a 7 Dependencia	109	21,4%	184	30,9%	241	42,3%	271	56,5%	156	70,0%	59	74,7%	1020	41,5%	
Valoración Barber	No riesgo de dependencia	305	59,9%	308	51,7%	229	40,1%	148	30,8%	50	22,3%	13	16,3%	1053	42,8%	<.0001*
	Riesgo de dependencia	204	40,1%	288	48,3%	342	59,9%	333	69,2%	174	77,7%	67	83,8%	1408	57,2%	
Fragilidad TUG	TUG <20	496	97,4%	558	93,6%	509	89,3%	373	77,7%	146	65,5%	38	48,1%	2120	86,3%	<.0001*
	TUG >=20	13	2,6%	38	6,4%	61	10,7%	107	22,3%	77	34,5%	41	51,9%	337	13,7%	
Valoración Malnutrición	Normal >23,5 o Riesgo de Malnutrición 17-23,5	493	96,9%	575	96,5%	546	95,6%	451	93,8%	210	93,8%	71	88,8%	2346	95,3%	<.0001*
	Malnutrición < 17 puntos cribaje +evaluación	16	3,1%	21	3,5%	25	4,4%	30	6,2%	14	6,3%	9	11,3%	115	4,7%	

6.3.2 Asociación entre fragilidad y sexo.

El estado de fragilidad también se asoció de forma estadísticamente significativa con el sexo femenino. Se encontró un nivel de fragilidad del 10,8% en hombres frente a un 15,8% en mujeres (P Chi-Cuadrado Pearson <0,005). El resto de escalas de valoración siguen una tendencia similar, excepto la valoración de dependencia del Índice Lawton-Brody, que arrojaba un mayor número de dependientes en hombres que en mujeres (45,9% vs 38,3% p<0,005). Quedan resumidas a continuación en la Tabla 15.

Tabla 15: Escalas de fragilidad por sexo. Análisis bivariante.

		Sexo						Valor P
		Masculino		Femenino		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Valoración Pfeiffer	Normal 0 a 2 errores	924	89,4%	1205	84,6%	2129	86,6%	<0,001*
	Deterioro mental 3 o más errores	110	10,6%	219	15,4%	329	13,4%	
Valoración Lawton	8 Autónomo	559	54,1%	878	61,7%	1437	58,5%	<0,001*
	0 a 7 Dependencia	475	45,9%	545	38,3%	1020	41,5%	
Valoración Malnutrición sobre total	Normal >23,5 o Riesgo de Malnutrición 17-23,5	1001	96,6%	1345	94,4%	2346	95,3%	<0,001*
	Malnutrición < 17 puntos	35	3,4%	80	5,6%	115	4,7%	
Valoración Fragilidad TUG	TUG <20	922	89,2%	1198	84,2%	2120	86,3%	<0,001*
	TUG >=20	112	10,8%	225	15,8%	337	13,7%	
Valoración Dependencia Barber	No riesgo de dependencia Puntuación=0	498	48,1%	555	38,9%	1053	42,8%	<0,001*
	Riesgo de dependencia Puntuación>0	538	51,9%	870	61,1%	1408	57,2%	

6.3.3 Asociación entre fragilidad y consumo de medicamentos.

Se observó que existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de medicamentos y el estado de fragilidad. Se observa como la variable de fragilidad aumenta entre los pacientes clasificados como polimedicados (15,4%) frente a un 4,7% en el grupo no polimedicado. Entre los que se encontraban catalogados como polimedicados extremos, el porcentaje de fragilidad ascendió al 23,3%. ($p < 0,001$ del ajuste por Chi-Cuadrado en la prueba de regresión logística multinomial). Los resultados quedan expuestos en la Tabla 16.

Tabla 16: *Fragilidad por polimedicación. Análisis bivariante. Chi-Cuadrado de Pearson.*

		Consumo de Medicamentos						*Ajustada mediante regresión logística multinomial
		< 5		5 a 9		10 o más		
		n	%	n	%	n	%	Valor P
Fragilidad	NO frágil TUG <10	523	70,7%	631	50,8%	166	35,2%	<0,001
	Prefrágil TUG 10-20	182	24,6%	420	33,8%	196	41,5%	<0,001
	SI frágil TUG \geq 20	35	4,7%	192	15,4%	110	23,3%	<0,001

En el resto de escalas de valoración de la fragilidad, observamos resultados similares. El deterioro mental medido por el test de Pfeiffer aumentó desde un 7,4% en el grupo de pacientes que consumía 5 o menos fármacos a un 12,5% en los polimedicados y a un 17,4% en los polimedicados extremos.

La dependencia medida mediante el Índice de Lawton-Brody aumentó de un 29,9% en el grupo de no polimedicación a un 42,9% en el grupo polimedicado y a un 56,4% en los polimedicados extremos.

En la siguiente tabla (Tabla 17) quedan resumidos los datos de asociación entre el resto de escalas de valoración de fragilidad por el número de medicamentos consumidos.

Tabla 17: Otras escalas de valoración de fragilidad por polimedicación. Análisis bivalente. Chi-Cuadrado de Pearson.

		Número de fármacos						Valor P
		< 5 fármacos		5 a 9 polimedicación		>=10 polimedicación extrema		
		n	%	n	%	n	%	
Valoración Pfeiffer	Normal 0 a 2 errores	671	90,7%	1069	86,0%	386	81,8%	<0,001*
	Deterioro mental 3 o más errores	69	9,3%	174	14,0%	86	18,2%	
Valoración Lawton	8 Autónomo	519	70,1%	710	57,1%	206	43,6%	<0,001*
	0 a 7 Dependencia	221	29,9%	533	42,9%	266	56,4%	
Valoración Barber	No riesgo de dependencia Puntuación =0	433	58,4%	490	39,4%	128	27,1%	<0,001*
	Riesgo de dependencia Puntuación >0	308	41,6%	754	60,6%	344	73,9%	
Malnutrición	Normal >23,5 o Riesgo de Malnutrición 17-23,5	721	97,3%	1179	94,8%	442	93,6%	<0,001*
	Malnutrición < 17 puntos cribado + evaluación	20	2,7%	65	5,2%	30	6,4%	

6.3.4 Asociación entre fragilidad y subgrupos farmacológicos.

Los resultados muestran una tendencia hacia un mayor consumo de ciertos grupos medicamentosos en el grupo considerado frágil.

Los subgrupos farmacológicos que mostraron una mayor asociación al estado de fragilidad fueron los englobados como del Sistema Nervioso Central (40,4% los fármacos antidemencia; 38% los antiparkinsonianos; 34,1% los antipsicóticos; 23,9% los hipnótico-sedantes; 21,1% los antiepilépticos y 19,7% los antidepresivos $p < 0,005$).

También destacan distintos tipos de antidiabéticos orales (glitazonas 25%; glucosúricos 20%) así como la terapia con insulinas (18%) y los medicamentos antihipertensivos (15,8%). Tanto estos como el resto de grupos farmacológicos pueden consultarse en la Tabla 18.

Tabla 18: *Fragilidad por subgrupos farmacológicos. Análisis bivariante.*

	Valoración de fragilidad						Valor P
	NO frágil TUG <10		Pre-frágil TUG 10-20		SI frágil TUG >=20		
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
Antidemencia	14	29,8%	14	29,8%	19	40,4%	<0,005
Antiparkinsonianos	15	30,0%	16	32,0%	19	38,0%	
Antipsicóticos	12	29,3%	15	36,6%	14	34,1%	
Laxantes	21	33,3%	24	38,1%	18	28,6%	

Antianémicos	49	40,2%	41	33,6%	32	26,2%
Glitazonas	4	50,0%	2	25,0%	2	25,0%
Antiinfecciosos	23	37,7%	23	37,7%	15	24,6%
Hipnóticos sedantes	125	42,7%	98	33,4%	70	23,9%
Anticoagulantes	162	39,0%	161	38,8%	92	22,2%
Antiepilépticos	25	35,2%	31	43,7%	15	21,1%
Corticoides	71	46,7%	50	32,9%	31	20,4%
Glucosúricos	8	53,3%	4	26,7%	3	20,0%
Antidepresivos	226	45,5%	173	34,8%	98	19,7%
Osteoporosis	109	43,1%	96	37,9%	48	19,0%
Insulina	80	43,7%	69	37,7%	34	18,6%

Antihipertensivos	908	50,1%	618	34,1%	286	15,8%
-------------------	-----	-------	-----	-------	-----	-------

En cuanto al resto de escalas de valoración de fragilidad, los subgrupos farmacológicos que presentaron una mayor asociación a un estado de deterioro moderado-grave (3-10 puntos en el test de valoración de Pfeiffer) fueron los fármacos antidemencia (61,7%), antipsicóticos (48,8%), antiparkinsonianos (31,4%), antiepilépticos (22,8%), hipnótico-sedantes (18,1%), insulinas (18%) y antihipertensivos (13,9%).

Los pacientes catalogados como dependientes totales (0-1 puntos en el Índice Lawton-Brody) presentaron tasas de consumo llamativamente altas de fármacos antidemencia (23,4%), antipsicóticos (22%), antiinfecciosos (8,2%) y antiparkinsonianos (8%).

De manera similar, los pacientes considerados en riesgo de dependencia (puntuación >0) en el test de Barber presentaron las siguientes tasas de consumo: laxantes (82,5%), antianémicos (80,3%), mucolíticos (80%), antiinfecciosos (78,7%), antipsicóticos (78%), antidemencia (72,3%) e hipnótico sedantes (70%).

6.3.5 Asociación entre polimedicación y edad.

El consumo medio de medicamentos se encontraba asociado con la variable edad. Progresivamente con los grupos de edad, el número de medicamentos diarios consumidos ascendió, haciendo pico en la franja de los 80-84 años, donde el consumo medio fue de 7,39 fármacos diarios (DE 3,33) y manteniéndose en niveles similares hasta el grupo de 90 años o más. ($P < 0,001$). Esto queda reflejado a continuación en la Tabla 19 y en la Figura 10.

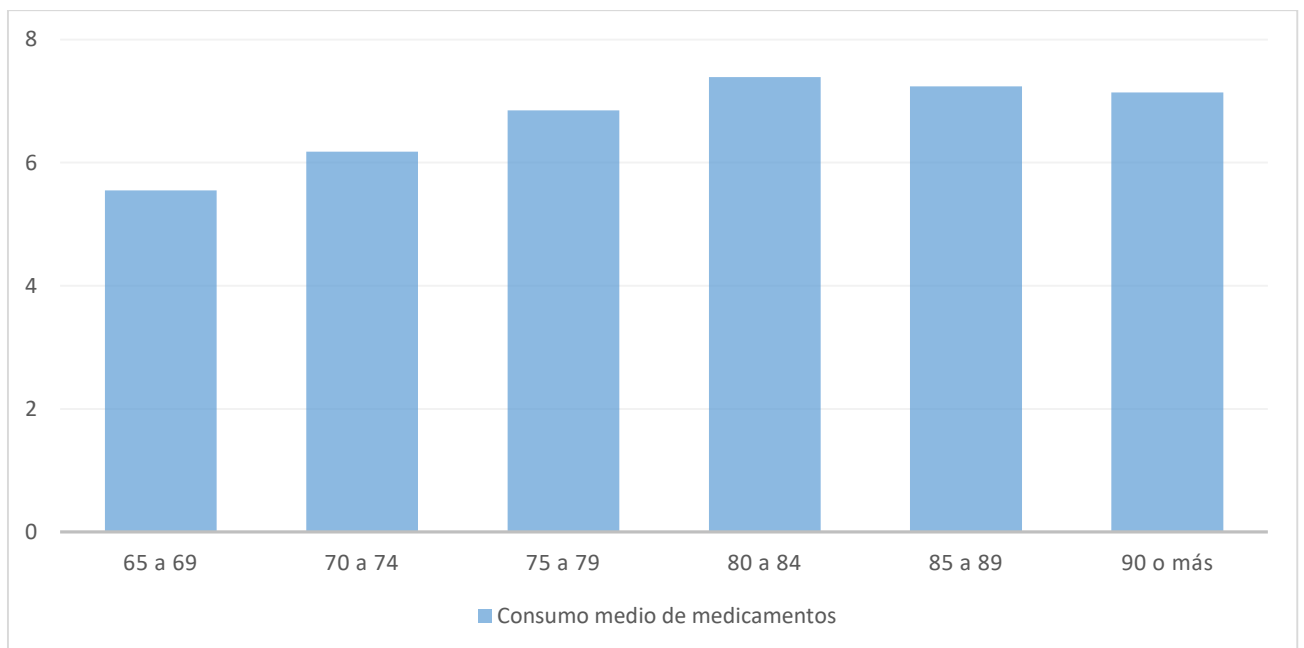


Figura 10: Representación gráfica de consumo medio de medicamentos por grupos de edad.

Tabla 19: Consumo de medicamentos por grupos de edad. Media y DE.

	Edad																	
	65 a 69			70 a 74			75 a 79			80 a 84			85 a 89			90 y más		
	N	\bar{X}	DE	N	\bar{X}	DE	N	\bar{X}	DE	N	\bar{X}	DE	N	\bar{X}	DE	N	\bar{X}	DE
N Fármacos	509	5,5	3,5	59	6,1	3,5	56	6,8	3,4	48	7,3	3,3	22	7,2	3,3	8	7,1	2,7
		5	3	4	8	0	8	5	1	1	9	3	3	4	9	0	4	7

6.3.6 Asociación entre polimedicación y necesidad de recursos sanitarios.

Por último, en la Tabla 20 se pone de manifiesto que la variable de polimedicación también se asoció a una mayor necesidad de atención médica. Entre los pacientes que consumían 5 o menos medicamentos diarios, se describen unas tasas más bajas de necesidad de recursos sanitarios. El 11,1% de estos necesitó al menos un ingreso hospitalario en el último año, frente a un 24,1% en el grupo de polimedcados y frente a un 35,4% en el grupo de polimedcados extremos ($p < 0,001$). Se observan asociaciones similares en la frecuentación de Atención Primaria y Especializada.

Tabla 20: Polimedición por necesidad de recursos sanitarios. P Chi-Cuadrado.

		Fármacos								Valor P
		menos de 5		5 a 9 polimedición		10 o más		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Frecuentación Visitas Primaria	0 a 5	298	40,3%	273	22,0%	59	12,5%	630	25,7%	<0,001
	6 a 9	193	26,1%	318	25,6%	100	21,2%	611	24,9%	
	10 a 15	163	22,0%	363	29,2%	135	28,6%	661	26,9%	
	16 o más	86	11,6%	289	23,3%	178	37,7%	553	22,5%	
Frecuentación Visitas Especializada	0 a 1	424	57,2%	495	39,8%	116	24,6%	1035	42,1%	<0,001
	2 a 3	217	29,3%	401	32,3%	166	35,2%	784	31,9%	
	4 o más	100	13,5%	347	27,9%	190	40,3%	637	25,9%	
Frecuentación Hospitalizaciones	0	659	88,9%	944	75,9%	305	64,6%	1908	77,7%	<0,001
	1	69	9,3%	238	19,1%	114	24,2%	421	17,1%	
	2 o más	13	1,8%	62	5,0%	53	11,2%	128	5,2%	

Para finalizar este apartado, se exponen en forma de tabla resumen (Tabla 21) las variables que de manera independiente se asociaron a la presencia de fragilidad. Se encuentran ordenadas de mayor a menor OR (fuerza de asociación) salvo la primera (edad) que queda condicionada a cada año en la que aumenta dicha variable. Queda descrito como la edad, la toma de ciertos fármacos, así como la polimedición se encuentran más fuertemente asociados al estado de fragilidad que otras comorbilidades descritas o el sexo del individuo.

Tabla 21. Resumen de variables asociadas de forma independiente a la fragilidad.

Variable	Odds ratio	IC del 95%	Valor p
Edad (por cada año de más)	1,16	(1,13-1,18)	< 0,001
Tomar fármacos antipsicóticos	2,74	(1,13-6,59)	0,025
Polimedicación extrema (≥ 10 fármacos)	2,07	(1,27-3,38)	0,004
Polimedicación (5 a 9 fármacos)	1,95	(1,26-2,99)	0,002
Ictus	1,90	(1,25-2,87)	0,003
EPOC	1,80	(1,19-2,72)	0,005
Insuficiencia cardíaca	1,67	(1,13-2,46)	0,010
Anemia	1,60	(1,11-2,29)	0,011
Enfermedad renal crónica	1,58	(1,08-2,29)	0,017
Depresión	1,53	(1,10-2,12)	0,010
Sexo Mujer	1,52	(1,10-2,08)	0,010
Tomar fármacos hipnóticos sedantes	1,52	(1,04-2,20)	0,027
Artrosis	1,36	(1,00-1,83)	0,049

6.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Tras llevar acabo el análisis bivariante, se procedió a la realización de un modelo multivariante de regresión logística. Este modelo de regresión queda definido por los siguientes parámetros (Tabla 22). Los resultados se exponen posteriormente en la Tabla 23.

Tabla 22: Parámetros de estudio. Regresión logística multivariante

(Y) FRAGILIDAD: $a + b$ (consumo de fármacos) + c (edad en segmentos) + d (sexo masc/fem) + e (consumo de recursos)

Donde las variables se expresarían de tal forma categorizadas:

B. Consumo de fármacos. “¿cuántos fármacos consume al día?” La cantidad de fármacos se categorizaría de la siguiente manera: 1 = 1 a 4; 2 = 5 a 9; 3 = 10 o más

C. Edad. “Edad medida en años” 1= 65-74 años; 2= 75-84 años; 3= 85-94 años; 4= 95 años o más

D. Sexo. “Sexo del paciente” 1 = mujer; 2 = hombre.

E. Consumo de recursos sanitarios. “Cuantas veces es valorado en Atención Primaria al año” 1 = 0-4; 2 = 5-9; 3 = 10-14; 4 = >15.

Tabla 23: Análisis multivariante. Regresión logística múltiple. *Valores expresados en OR (Odds Ratio).

		n	% del N de columna
Valoración Fragilidad TUG	NO FRÁGIL	2120	86,3%
	FRÁGIL	337	13,7%

			Sig.	OR*	95% I.C	
					Inferior	Superior
Paso 1ª	Consumo medicamentos	< 5 fármacos	,000			
	Consumo medicamentos	5 a 9 (polimedicación)	,000	1,863	1,532	2,266
	Consumo medicamentos	>=10 (polimedicación extrema)	,000	3,082	2,360	4,023
	Grupos de edad	65 a 74	,000			
	Grupos de edad	75 a 84	,000	1,940	1,622	2,320
	Grupos de edad	85 a 94	,000	4,154	3,039	5,678
	Grupos de edad	95 y más	,018	6,479	1,372	30,598
	Sexo		,000	1,416	1,193	1,680
	Frecuentación Visitas a Atención Primaria	0 a 5	,501			
	Frecuentación Visitas a Atención Primaria	6 a 9	,460	,914	,721	1,160
	Frecuentación Visitas a Atención Primaria	10 a 15	,883	1,018	,804	1,289
	Frecuentación Visitas a Atención Primaria	16 o más	,417	1,112	,861	1,435
	Constante		,000	,419		

Este análisis puso de manifiesto que, en nuestra muestra, los pacientes que se encontraban en rango de polimedicación (consumo de 5 a 9 medicamentos) multiplicaban x1,86 (IC95%: 1,53-2,26) la probabilidad de ser frágil respecto a los que consumían 5 medicamentos o menos. Esta ratio ascendía hasta x3,08 (IC95%: 2,36-4,02) en los pacientes con rango de polimedicación extrema (10 o más fármacos).

Respecto a los pacientes que se encontraban en el rango de edad de 65 a 74 años, el paso a edades más avanzadas también aumentó la fragilidad. Progresivamente se pasó de una OR de 1,94 (IC95%: 1,62-2,32) en el grupo de 75 a 84 años hasta una OR de 6,47 (IC95%:1,37-30.59) en el grupo de mayores de 95 años. Por lo tanto, el riesgo de fragilidad se multiplica x2, x4 y hasta x6 veces con el aumento de la variable edad.

En la variable sexo, ser mujer se asoció con un riesgo de x1,41 (IC95%: 1,19-1,68) de presentar fragilidad frente a ser hombre.

Por último, en cuanto al consumo de recursos sanitarios, los pacientes con mayor necesidad de seguimiento por su Médico de Atención Primaria no presentaron diferencias estadísticamente significativas en su grado de fragilidad.

6.5 ANÁLISIS DE CLASES LATENTES

Por último, se procedió a realizar un análisis de clases latentes. Esta herramienta es útil para identificar subpoblaciones de individuos (clases latentes) reduciendo la complejidad de los datos observados y explicando las relaciones entre éstos. El modelo realizado permite estimar la probabilidad que tiene cada uno de los participantes en el estudio de pertenecer a una de las subpoblaciones generadas.

En la Figura 11 se exponen las variables seleccionadas para el análisis y en la Figura 12 la representación gráfica de las clases obtenidas:

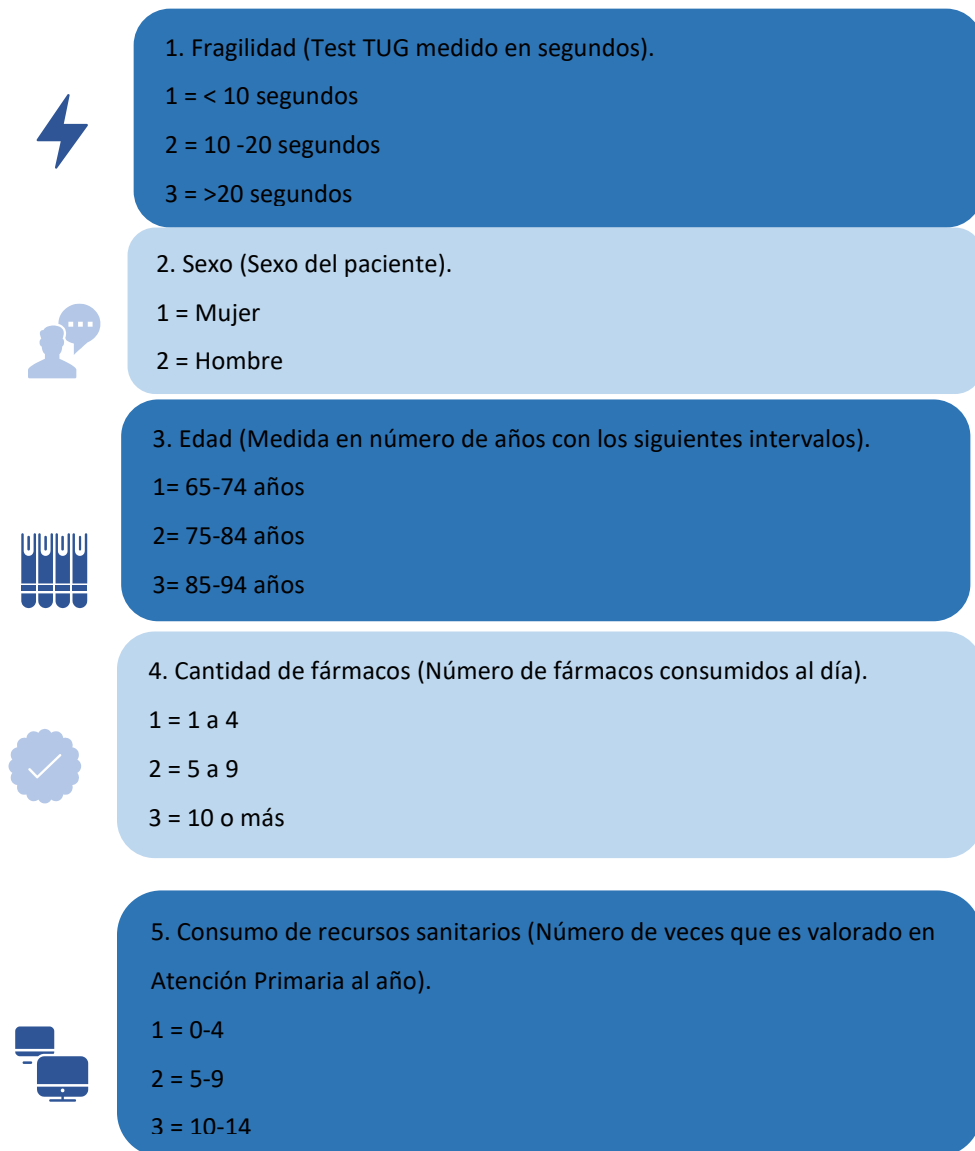


Figura 11: *Variables de estudio. Análisis de clases latentes.*

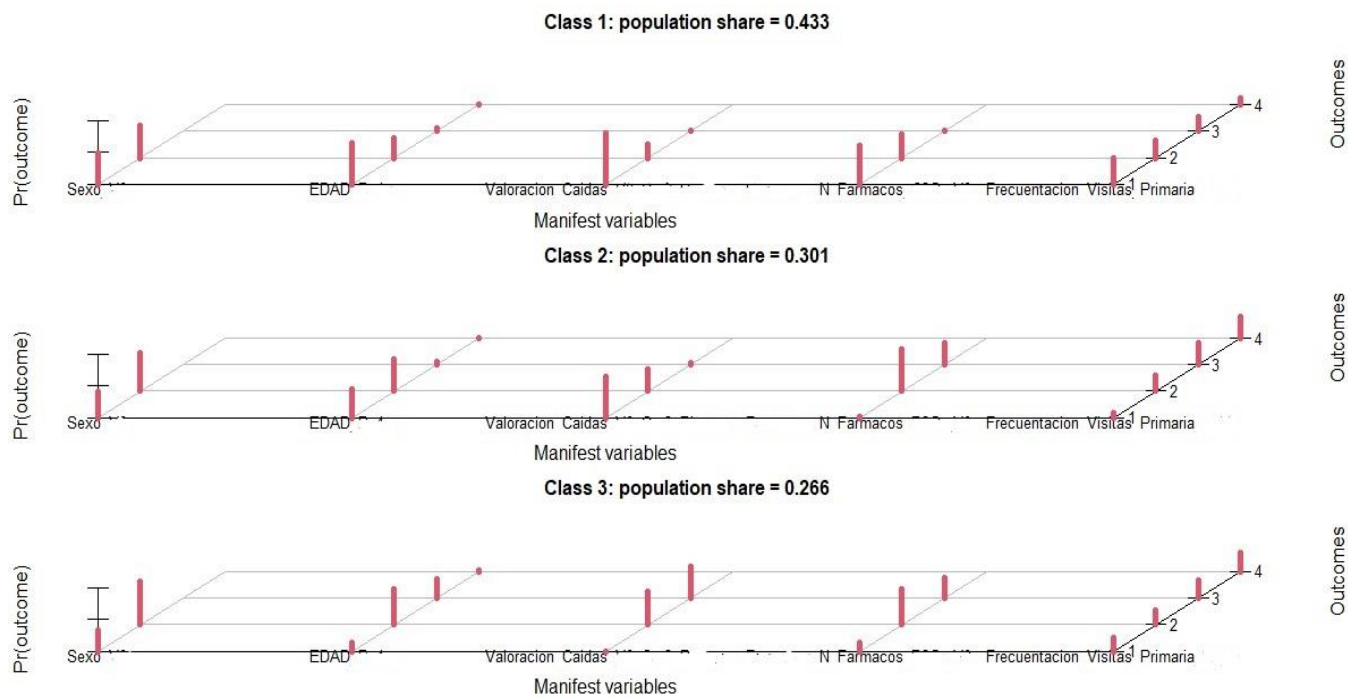


Figura 12: Clases latentes de la muestra. Análisis de clases latentes.

Los resultados mostraron 3 perfiles claramente diferenciados, que posteriormente fueron definidos como “no frágiles” “pre-frágiles” y “frágiles”:

“No frágiles”: Esta clase agrupó a la mayor cantidad de pacientes del estudio (43,3%). Los pacientes de esta clase 1 presentaron una gran probabilidad de quedar definidos como “no frágiles” (>90%) o pre-frágiles (10%). También en este grupo encontramos a los pacientes con menores necesidades de tratamiento farmacológico (hasta un 61% de “no polimedicados”) y con menores tasas de necesidades de valoración en Atención Primaria. La variable sexo se encuentra ligeramente desplazada a la probabilidad de ser mujer (60%) y más del 90% de los individuos incluidos en esta clase se encontraba en los grupos de edades menos avanzadas (65-74 y 75-84 años respectivamente).

“Pre-frágiles”: Esta clase representa al 30,1% de la población de la muestra. Podría definirse como grupo intermedio. Las probabilidades de ser catalogado como frágil perteneciendo a esta clase aún permanecen muy bajas, pero la probabilidad de ser catalogado como pre-frágil es ya de un 20%. Aumenta discretamente la probabilidad de ser mujer frente a ser hombre y también la necesidad de atenciones en Atención Primaria. El estrato de edad más probable para un individuo categorizado en esta clase aumentaría a los 75-84 años.

“Frágiles”: Con un 26,6% de la muestra, lo categorizaríamos como clase 3 o “grupo frágil”. Los individuos que se encuentren en este grupo presentan hasta un 50% de probabilidades ser frágiles y otro 50% de ser pre-frágiles. Es el grupo con una mayor probabilidad de encontrar mujeres (>67%). La probabilidad de una gran necesidad de atención médica (>10 visitas al año) supera el 70%. La polimedicación también es una variable que definiría a los integrantes de esta clase ya que pertenecer a ella da una probabilidad del 66% de encontrarse en rango de polimedicación y de un 33% de ser polimedicado extremo. Es la categoría con una probabilidad más alta de encontrarse en los estratos avanzados de grupos de edad (>50% es mayor de 75 años y >30% es mayor de 84 años).

Los principales rasgos de cada clase de este análisis quedan resumidos en la Tabla 24:

Tabla 24: Clasificación de clases latentes. *Ánalysis de clases latentes.*

	No frágiles	Pre-frágiles	Frágiles
Fragilidad	↓	↓	↑
Polimedicación	↓	↑	↑
Sexo	♀ / ♂	♀ / ♂	♀
Edad	↓	-	↑
Consumo de recursos	↓	-	↑

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

Entre los hallazgos más relevantes de esta tesis doctoral, destacamos que se observó una prevalencia de fragilidad del 13,7% en la muestra estudiada. La fragilidad se mostró fuertemente asociada al sexo femenino, a un mayor consumo de medicamentos, así como a ciertos subgrupos farmacológicos que se describen posteriormente en este apartado (principalmente los relacionados con el sistema nervioso central) y al aumento de la edad en los pacientes. Otras escalas de fragilidad presentaron una distribución similar. En el análisis de clases latentes encontramos 3 grupos claramente diferenciados.

7.1 PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Los resultados de nuestro estudio indican una prevalencia de fragilidad, expresada mediante un tiempo superior a 20 segundos en realizar el test TUG, del 13.7%. La edad media de los sujetos frágiles fue de 82 años y las mujeres presentaron una prevalencia de fragilidad más alta (15,9% vs 10,8%). Al contrastar estos hallazgos con otros estudios recientes que hayan evaluado la fragilidad, se observa que la prevalencia de fragilidad obtenida en nuestro estudio es ligeramente superior a la reportada en otros registros (en torno al 8-9% de media) ^(117,118).

Debido a que la muestra se definió a partir de pacientes que acuden a consultas de Atención Primaria, este condicionante reflejaría la situación de una población clínica, seguramente más enferma que la población general, lo que justificaría una mayor prevalencia de comorbilidades y fragilidad.

Encontramos que otros autores han analizado la herramienta TUG como medida de fragilidad, encontrando una heterogeneidad significativa en la prevalencia de fragilidad en comparación con otras escalas de valoración, destacando que se trata de una herramienta fiable, rápida y sencilla para la detección temprana de la fragilidad en la Atención Primaria, presentándose como una buena herramienta de detección temprana de este deterioro ⁽¹¹⁹⁾. Martín Lasende y colaboradores también han apuntado al TUG como un test válido con una buena correlación con otros test para la valoración de fragilidad, concluyendo que se trata de una herramienta muy fiable, destacando que no presenta sesgo de género y que su medición se asocia con la de otras medidas de funcionalidad y con factores de fragilidad en el paciente de edad avanzada ⁽¹²⁰⁾.

Diversos autores que han llevado a cabo estudios comparativos de las diferentes herramientas de valoración de la fragilidad, han reportado que el test TUG puede arrojar cifras más elevadas de fragilidad respecto a otras escalas ^(121,122). Este hallazgo también podría justificar la ligera discrepancia de prevalencia de la fragilidad obtenida en nuestro estudio. Además de las características clínicas de la muestra, también puede explicarse debido a la utilización del test TUG para cuantificarla, existiendo varios estudios que utilizan otras variables.

Como se ha comentado previamente, encontramos diferencias significativas en la prevalencia de la fragilidad según el sexo del individuo, observando que es más pronunciada en mujeres en comparación con hombres. En nuestro análisis, ser mujer se asoció con un riesgo de $\times 1,41$ (IC95%: 1,19-1,68) de presentar fragilidad frente a ser hombre. Este hallazgo está en consonancia con los hallazgos de otros estudios, donde se sugiere que ser mujer predispone a presentar una disminución de la masa muscular y un mayor riesgo de caídas ^{(123) (124)}.

La fragilidad parece ser una de las principales causas de caídas en las mujeres, mientras que en los varones serían la obesidad y la diabetes. Estas diferencias

deberían tenerse en cuenta a la hora de diseñar programas dirigidos a la prevención de la fragilidad y comorbilidades en las personas de edad avanzada.

7.2 CONSUMO DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En nuestro estudio encontramos que los individuos consumían una media de 6,57 medicamentos diarios (DE 3,48). En cuanto a la polimedicación (variable definida en nuestro caso como el consumo de cinco o más medicamentos) nuestros datos mostraron una prevalencia del 72.8% (73% en mujeres y 66% en hombres). Los resultados encontrados en la literatura son diversos, principalmente debido a las variaciones en el umbral utilizado para definir la polifarmacia, así como al entorno en el que se lleva a cabo la investigación⁽⁷⁰⁾⁽¹²⁵⁾.

Según un estudio del Grupo de Trabajo en Utilización de Fármacos de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)⁽¹²⁶⁾, en el año 2015 la prevalencia de la polimedicación en España se encontraba en el 9% en la población general, ascendiendo hasta casi el 50% en el sector poblacional de los pacientes mayores de 65 años. Otros informes sobre el consumo de medicamentos han señalado cifras incluso superiores, por lo que sería razonable pensar que en una muestra compuesta por pacientes de edad avanzada y una alta presencia de comorbilidades, el consumo de medicamentos pueda aumentar considerablemente⁽¹²⁷⁾.

Si buscamos estudios con los que comparar nuestros resultados en este apartado, encontramos el realizado por Nobili et al. sobre 1332 pacientes hospitalizados con una edad igual o superior a 65 años, en el que el 51.9% de los pacientes estaba tomando cinco o más medicamentos en el momento de su ingreso. Al analizar este dato según la edad, los polimedificados aumentaban hasta el 60% en el grupo de edad de 70 a 74 años.

Este último valor se acerca más al resultado de nuestro estudio, posiblemente debido a que la situación clínica de los pacientes y su edad media puedan ser similares a los de nuestra muestra ⁽⁸⁰⁾.

Otros autores como Sganga u Onder determinaron una prevalencia de polifarmacia que oscilaba del entre el 49 y el 73%, pero de nuevo nos encontramos con una polimedicación definida por umbrales más altos (>8 medicamentos) o por ser estudios realizados con diferente metodología, en la que únicamente se registró la medicación que los pacientes tomaban en los tres días previos a la visita inicial. (70,128)

Lu W et al. registraron un 28.2% de sujetos con una edad igual o superior a 65 años que presentaban polifarmacia. En este estudio fueron excluidos todos los sujetos que habían tenido alguna enfermedad crónica durante el año anterior al reclutamiento, lo que podría justificar las diferencias en los porcentajes de polifarmacia obtenidos ⁽¹²⁵⁾.

Nos parece importante destacar los datos sobre el consumo de medicamentos reportados en otros países de nuestro entorno. Los datos referidos en Alemania, en una población mayor de 70 años, apuntan a una prevalencia de polimedicación del 27%, un porcentaje muy inferior al encontrado en nuestro estudio en este estrato de edad. En Estados Unidos la prevalencia descrita es del 29%, considerando polimedicación el consumo de 6 o más medicamentos. Aún con las limitaciones descritas en lo que se refiere al corte de número de medicamentos y la situación basal de los individuos estudiados, las cifras de polimedicación encontradas en nuestro medio parecen ser más altas que en otros países desarrollados ⁽¹²⁹⁾⁽¹³⁰⁾.

Ya mencionada la diferencia con otros países de nuestro entorno, nos encontramos sin embargo con que, en nuestro país, los estudios más recientes sí que apuntan a valores más altos en la prevalencia de la polimedicación. Molina et al. en una auditoría de más de 3000 historias clínicas auditadas en la Comunidad Autónoma de Andalucía encontraron una prevalencia de polimedificados del 50% de los individuos mayores de 65 años, también mostrando mayores tasas de consumo en mujeres respecto a hombres (53% vs 44%).

De nuevo nos encontramos con un muestreo aleatorizado, lo que explicaría la mayor prevalencia de polimedicación observada en nuestro estudio, al ser individuos reclutados en un contexto clínico y por lo tanto susceptibles de presentar más comorbilidades ⁽¹³¹⁾.

7.3 RELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y POLIMEDICACIÓN.

De igual manera que en otros estudios, nuestros resultados mostraron que el consumo de medicamentos y la polimedicación se asociaban con el estado de fragilidad ^(60,97,132).

En nuestra muestra los pacientes que se encontraban en rango de polimedicación (consumo de 5 a 9 medicamentos) multiplicaban x1,86 (IC95%: 1,53-2,26) la probabilidad de ser frágil respecto a los que consumían 5 medicamentos o menos. Esta ratio ascendía hasta x3,08 (IC95%: 2,36-4,02) en los pacientes con rango de polimedicación extrema (10 o más fármacos).

Considerando, como señalamos anteriormente, que la prevalencia de fragilidad en nuestra muestra ascendía al 13,7%, se puede observar como la variable de

fragilidad aumentó entre los pacientes clasificados como polimedicados (15,4%) frente a un 4,7% en el grupo no polimedicado. Este porcentaje alcanzó el 23,3% entre los sujetos catalogados como polimedicados extremos.

Nuestros datos también arrojan significación estadística en la asociación de la fragilidad con otras variables, como puede ser el aumento de la edad. Progresivamente se pasó de una OR de 1,94 (IC95%: 1,62-2,32) en el grupo de 75 a 84 años hasta una OR de 6,47 (IC95%:1,37-30.59) en el grupo de mayores de 95 años. Por lo tanto, el riesgo de fragilidad se multiplica x2, x4 y hasta x6 veces con el aumento de la variable edad.

Puede parecer lógico que, ante el avance de la edad, las personas desarrollen nuevas comorbilidades que a su vez impliquen la necesidad de instaurar nuevos tratamientos para su control.

El equilibrio entre los beneficios y riesgos de los medicamentos en personas mayores frágiles plantea desafíos significativos. Los beneficios de la farmacoterapia en adultos mayores con un alto grado de fragilidad a menudo son inciertos, en parte debido a su infrarrepresentación histórica en los ensayos clínicos⁽¹¹⁰⁾.

Esto conlleva a que las decisiones terapéuticas para este grupo se basen en la extrapolación de los resultados de estudios realizados en grupos más jóvenes o en mejores condiciones físicas, lo que puede resultar engañoso. Por tanto, existe una clara necesidad de incluir a personas frágiles en ensayos de medicamentos específicos y evaluar la respuesta terapéutica en función del grado de fragilidad⁽¹¹¹⁾.

Se asume comúnmente que la coexistencia de fragilidad y polifarmacia resulta en un aumento de riesgos adversos para la salud. Esto se debe a que la fragilidad, por definición, está relacionada con una mayor sensibilidad a factores estresantes externos, como el uso de medicamentos. En comparación con personas más jóvenes y/o más saludables, las personas mayores frágiles que consumen múltiples medicamentos parecen estar en mayor riesgo de experimentar eventos adversos (78,113,133).

Se encuentran escasos estudios que hayan examinado el estado de fragilidad y su efecto modificador de la eficacia o seguridad de medicamentos. Aunque algunos sugieren que el riesgo de efectos adversos relacionados con los medicamentos puede aumentar con la fragilidad, los hallazgos han sido inconsistentes.

Uno de ellos analizó la modificación del efecto de medicamentos antihipertensivos en pacientes frágiles sin hallar una modificación significativa del efecto. No está claro si estas diferencias en los resultados reflejan variaciones en la población estudiada, en la definición de fragilidad o en el diseño y métodos de investigación (134–136).

Otros autores ilustran un hallazgo aparentemente paradójico, al encontrar en sus investigaciones estimaciones de riesgo relativo generalmente más bajas en el consumo de medicamentos entre personas mayores frágiles en comparación con personas mayores no frágiles. Estos estudios destacan la importancia de considerar el riesgo inicial al examinar la posible modificación del efecto por la fragilidad, especialmente en cohortes de estudio más deterioradas (137,138).

Las personas frágiles de edad avanzada suelen experimentar múltiples enfermedades concomitantes y otros factores de riesgo para la prescripción potencialmente inapropiada. Sin embargo, como ya hemos comentado, la determinación de la fragilidad varía dependiendo del instrumento utilizado para medirla. Identificamos estudios observacionales que vinculan claramente la

polimedicación, prescripción potencialmente inapropiada, las omisiones potenciales en la prescripción y las reacciones adversas a medicamentos con la fragilidad en adultos mayores^(76,90).

Asimismo, la literatura ilustra que la fragilidad medida en adultos mayores predispone a la polifarmacia inapropiada y a eventos y reacciones adversas relacionados con los medicamentos. En esencia, existe una relación bidireccional entre la fragilidad y la prescripción potencialmente inapropiada, siendo los sustratos subyacentes la multimorbilidad y la polifarmacia inapropiada ^(103,132).

Por lo tanto, y a la vista de los datos expuestos, consideramos pertinente profundizar en la dicotomía aparente que plantea asumir, por una parte, que una persona frágil necesite más tratamiento farmacológico debido a su propia condición, y por otra, que este acúmulo de medicamentos pueda contribuir a aumentar aún más su grado de fragilidad.

7.4 CONSUMO POR SUBGRUPOS TERAPEÚTICOS

En nuestro trabajo toman especial relevancia, por su elevada tasa de consumo, los fármacos utilizados en el control de los factores de riesgo cardiovascular (el 73,7% de los pacientes consumía a diario fármacos antihipertensivos, el 52,3% hipolipemiantes y el 24,6% antidiabéticos orales).

También destacaron por su elevado consumo los medicamentos ansiolíticos (25,5%), antidepresivos (20,2%) e hipnótico-sedantes (11,9%), presentando todos ellos un mayor consumo en mujeres frente a hombres ($p < 0,001$). Estos datos se encuentran en sintonía con los informes técnicos de consumo anual de medicamentos en nuestro país, donde también destacan por su alto consumo los fármacos analgésicos y gastroprotectores ⁽¹⁶⁾.

Los subgrupos farmacológicos que mostraron una mayor asociación al estado de fragilidad fueron los englobados como del sistema nervioso central (40,4% los fármacos antidemencia; 38% los antiparkinsonianos; 34,1% los antipsicóticos; 23,9% los hipnótico-sedantes; 21,1% los antiepilépticos y 19,7% los antidepresivos $p<0,005$).

También destacan distintos tipos de antidiabéticos orales (glitazonas 25%; iSLGT2 20%) así como la terapia con insulinas (18%) y los medicamentos antihipertensivos (15,8%).

Revisando la literatura reciente, encontramos otros estudios que apuntan a una fuerte relación entre el rendimiento de la marcha, el riesgo de caídas y otros eventos de riesgo asociados a la fragilidad y el uso de medicamentos psicotrópicos ⁽¹³⁹⁾.

Los autores sugieren que el efecto de ciertos medicamentos, especialmente los que actúan sobre el SNC, puede verse comprometido por las disminuciones en el funcionamiento físico observadas en la fragilidad, especialmente entre los individuos más gravemente afectados, y enfatizan en la precaución en la extrapolación de resultados de poblaciones más saludables a poblaciones frágiles ^(133,140).

Teniendo en cuenta el elevado consumo de ciertos subgrupos farmacológicos, toma importancia la idea de que la farmacoterapia en personas mayores frágiles requiere una comprensión no solo de los cambios fisiológicos relacionados con la edad, farmacocinéticos y farmacodinámicos, sino también de los cambios fisiológicos relacionados con la fragilidad, que predisponen a resultados adversos relacionados con los medicamentos.

En un estudio francés, Laroche y sus colaboradores evaluaron el riesgo/beneficio de múltiples medicamentos, concluyendo que hasta 29 fármacos/subgrupos farmacológicos podían considerarse medicamentos potencialmente inapropiados (PIM) en personas de edad avanzada. Entre ellos destacaron, al igual que en nuestro estudio, los medicamentos con efectos sobre el SNC (antidepresivos, antipsicóticos, fármacos antidemencia, anticolinérgicos...), los antihipertensivos con acción central y el uso continuado de AINES ⁽¹¹³⁾.

Muchos estudios que investigan la Prescripción Potencialmente Inapropiada (PPI) en adultos mayores, recomiendan no centrarse únicamente en la edad como un motivo para revisar la medicación, proponiendo que la fragilidad medida es un motivo más importante para llevar a cabo una revisión estructurada de la medicación y guiar los objetivos de tratamiento individuales.

No solo la presencia de fragilidad debe motivar una revisión estructurada de la medicación, sino que los pacientes identificados como pre-frágiles pueden beneficiarse de una prescripción cuidadosa para evitar la PPI. Los cambios en el estado de fragilidad o la acumulación de nuevos déficits pueden ser atribuibles al uso de medicamentos y deben desencadenar un análisis adicional de los medicamentos, incluyendo aquellos de uso a largo plazo que ya no pueden ser apropiados ⁽¹⁴¹⁾.

7.5 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Los resultados obtenidos en este trabajo nos permiten afirmar que la polifarmacia y el consumo de ciertos subgrupos medicamentosos se asocia con el aumento de la fragilidad y el incremento del uso de recursos sanitarios en pacientes mayores de 65 años.

Bajo esta afirmación, encontramos que es necesario llegar a un consenso sobre la identificación rápida y precisa de la fragilidad en las personas mayores mediante métodos apropiados y fáciles de usar en la práctica clínica rutinaria, como medio para identificar a pacientes mayores pluripatológicos en situación de riesgos potencialmente relacionados con la utilización de medicamentos (polifarmacia, infrautilización, prescripción potencialmente inapropiada o reacciones adversas).

La detección de la fragilidad debería, coincidiendo con otros autores, llevar a un cribado estructurado de la prescripción inapropiada y otros problemas relacionados con el consumo de medicamentos en esta población de alto riesgo. De igual manera, la detección de la prescripción potencialmente inapropiada en personas mayores debería desencadenar un cribado de la fragilidad.

Todos los profesionales que realicen una revisión de medicación en pacientes pluripatológicos con polifarmacia asociada deben tener en cuenta la importante interacción entre la fragilidad y la prescripción potencialmente inapropiada en aras de minimizar el daño al paciente ⁽¹⁶⁾.

Trasladando nuestros resultados a la práctica clínica habitual, podemos encontrar diferentes estrategias de mejora que pueden ser apropiadas para diferentes entornos y grupos de pacientes. Entre ellas, la Valoración Geriátrica Integral (VGI) desempeña un papel fundamental en la evaluación y el cuidado de personas

mayores frágiles. Ha demostrado su eficacia al identificar nuevos diagnósticos y abordarlos de manera adecuada en el ámbito geriátrico, y también puede ser de gran utilidad en la Atención Primaria (AP) cuando se lleva a cabo con metas predefinidas, seleccionando a las personas apropiadas y aplicando intervenciones de la intensidad adecuada ^(142–144).

Es importante destacar que la VGI puede ser realizada en cualquier nivel de atención, siendo especialmente relevante en la evaluación de la fragilidad en el entorno de la Atención Primaria, donde debe ser realizada por el equipo de AP con la colaboración activa del paciente y de quienes le cuidan.

En el contexto del abordaje de la fragilidad, la VGI permite elaborar un diagnóstico inicial sobre las fuentes de fragilidad, desarrollar un plan terapéutico y de cuidados adaptado a las necesidades individuales de cada persona y planificar intervenciones para preservar su capacidad funcional. Estas intervenciones pueden incluir enfoques basados en evidencia para el manejo de la fragilidad, tanto no farmacológicos (como el ejercicio físico y la nutrición) como farmacológicos (como la revisión de la medicación y la adherencia) cuando sea necesario ⁽¹⁴⁵⁾.

Por lo tanto, cabe pensar por lo comentado anteriormente, que el diagnóstico de fragilidad no marca el punto final, sino el punto de partida para una posible intervención. Otras estrategias han apuntado a una exhaustiva revisión y adecuación de la medicación, centrándose principalmente en el control de la polimedición, de la medicación potencialmente inapropiada, y en consecuencia en la valoración de deprescripción mediante los criterios STOPP/START ⁽¹⁴⁶⁾.

Se entiende la deprescripción como el proceso de reevaluar el uso de múltiples medicamentos mediante una revisión y análisis que concluye con la modificación

de dosis, la sustitución o eliminación de algunos medicamentos o la incorporación de otros.

Su desarrollo tiene como objetivo resolver tensiones y contradicciones entre dos conjuntos de preguntas: 1) ¿es la expectativa de vida más corta que el tiempo que el medicamento requiere para obtener un beneficio?, y 2) ¿son los objetivos de la prescripción y deprescripción coherentes con los objetivos del cuidado?

La validez de la justificación de la deprescripción se basa en razones científicas y éticas. No se conoce la utilidad y seguridad de muchos medicamentos que toman los adultos mayores frágiles o los enfermos terminales, y otros medicamentos pueden causar efectos secundarios o reacciones adversas potencialmente graves. Por lo tanto, en algunos casos, su retirada podría estar justificada y hacerlo sería sustancialmente seguro ⁽¹⁴¹⁾.

Concluimos que la evaluación de la fragilidad debería ser un factor importante al considerar nuevas opciones de medicación y al revisar las medicaciones existentes, así como al tomar decisiones sobre la deprescripción en adultos mayores con una esperanza de vida limitada.

Existe la necesidad de investigar más sobre el papel de la prescripción inapropiada en aquellos con riesgo de desarrollar síndromes de fragilidad, como caídas, incontinencia, declive cognitivo, pérdida de peso y letargo. El uso de herramientas establecidas de evaluación de la PPI, como los criterios STOPP/START, los criterios STOPP/Frail o los criterios Beers, pueden ayudar en la deprescripción una vez que se haya identificado el grado de fragilidad. También consideramos de vital importancia la monitorización del tratamiento farmacológico en personas de edad avanzada con objeto de reducir riesgos que puedan favorecer la fragilidad. Además

de la deprescripción, existen otras medidas en el contexto del abordaje geriátrico integral, como la farmacovigilancia específica, las consultas individualizadas o la atención multidisciplinar asistida en domicilio ^(147,148).

7.6 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.

7.6.1 FORTALEZAS

De entre las fortalezas cabe destacar que el sub-estudio realizado se ha basado en la muestra del estudio PYCAF, incluyendo a 2461 pacientes procedentes de 128 centros de Atención Primaria de Salud en todo el territorio nacional, proporcionando un amplio sustrato de investigación en la población de edad avanzada.

También destacar que el reclutamiento del estudio se realizó sobre usuarios que acudían a los centros en calidad de pacientes y, por lo tanto, pueden reflejar fielmente la situación clínica real de estos pacientes.

Tanto el punto de corte elegido en la variable edad (mayores de 65 años) como el elegido a la hora de definir la polimedicación (consumo de cinco o más fármacos) refuerzan los resultados obtenidos, ya que estudios previos confirman la asociación de este número de medicamentos con el resto de variables analizadas, siendo los valores de referencia más habitualmente descritos en la literatura.

El hecho de utilizar el test TUG como variable principal del estado de fragilidad, supone un nuevo aporte a la literatura actual, ya que como se ha comentado anteriormente, posee una buena correlación con el resto de escalas de valoración de la fragilidad y otros síndromes geriátricos, con la ventaja de ser una prueba no invasiva y de rápida realización en la práctica clínica habitual. Al no encontrar otros estudios en nuestro ámbito que enfoquen la fragilidad mediante esta herramienta

las conclusiones obtenidas en nuestro estudio podrían ser potencialmente relevantes.

7.6.2 DEBILIDADES

Dentro de las debilidades del estudio hemos de citar que, aunque la muestra del sub-estudio realizado provenga del estudio PYCAF, no podemos asegurar que sea representativo de la población ya que no se incluyó a pacientes institucionalizados. Tampoco se incluyeron a aquellos individuos que no pudieran ser trasladados a los centros investigadores. Por lo tanto, debido a la exclusión de estos pacientes, la fragilidad en nuestro estudio podría verse infra-representada.

Un posible sesgo de nuestro estudio podría ser la sobreestimación de la prevalencia de polimedicación debido a que se basa en el registro de la historia clínica, lo que podría dar lugar a considerar, como consumidos, medicamentos prescritos y registrados en la historia clínica, pero que, en realidad, el paciente no estuviese retirando de la farmacia o no estuviese consumiendo.

Por último, comentar que en el diseño inicial del sub-estudio, podrían haberse establecido dos cohortes basadas en la toma de medicamentos del paciente (más o menos de 5 fármacos) en el momento de la inclusión, y al tratarse de un estudio observacional, se podría haber observado la evolución de la fragilidad con el transcurso del tiempo.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

El estudio de una muestra de 2461 pacientes mayores de 65 años, atendidos en calidad de usuarios en 128 Centros de Atención Primaria de Salud en España, nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

1. La prevalencia de fragilidad en las personas mayores de 65 años es inicialmente notable, estando presente en más del 13% de los pacientes incluidos en el estudio. El control y seguimiento de los pacientes de edad avanzada, la prescripción de medicamentos y su supervisión, son funciones que mayoritariamente recaen en su Médico de Atención Primaria.
2. Los factores asociados de manera independiente a la fragilidad fueron la edad, el sexo femenino, la polimedicación y polimedicación extrema, patologías como la depresión o la artrosis, así como subgrupos farmacológicos concretos como antipsicóticos e hipnótico-sedantes.
3. La polimedicación incrementa el riesgo de presentar fragilidad. El consumo de 5 o más fármacos diarios casi duplica este riesgo, mientras que el consumo de 10 o más fármacos lo multiplicó por tres. Los pacientes polimedificados presentaron peores resultados tanto en el test TUG como en el resto de escalas de valoración de la fragilidad.
4. Los pacientes incluidos consumían una media de 6,57 medicamentos diarios. Hasta el 72.8% de los pacientes se encontraban en rango de polimedicación. El 19,2% de los pacientes se encontraba en rango de

polimedicación extrema. Destacó el elevado consumo de medicamentos de control del riesgo cardiovascular (antihipertensivos, hipolipemiantes e hipoglucemiantes) y aquellos con afectación sobre el sistema nervioso central (antidepresivos, hipnótico-sedantes, analgésicos y antipsicóticos).

5. La relación entre la polifarmacia y fragilidad se ve modulada por la edad, el sexo femenino y la presencia de ciertas comorbilidades. No es posible establecer una relación de causalidad, pero sí una relación de bidireccionalidad entre ambas variables.
6. En nuestra muestra, se identifican 3 clases latentes claramente diferenciadas, que implican comportamientos diferentes en función de su sexo, edad, consumo de medicamentos y necesidad de recursos sanitarios.
7. Como conclusión global, resulta imprescindible remodelar los criterios de aproximación a la persona frágil polimedicada. En este sentido, es necesario implantar un modelo de intervención centrado en el paciente, que tenga en cuenta su situación clínico-funcional y que permita ajustar y monitorizar su régimen terapéutico con el objetivo de conseguir la máxima eficacia terapéutica con un riesgo mínimo de iatrogenias o acontecimientos adversos.

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO 1: Escala de Lawton-Brody

El Índice de Lawton-Brody es una escala diseñada para medir la capacidad de un individuo para realizar Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (en adelante AIVD) esenciales de forma independiente. Fue desarrollado por Lawton y Brody en 1969 y se ha utilizado ampliamente en la evaluación de la autonomía y la dependencia funcional en personas mayores. A continuación, se adjunta el cuestionario original.

ASPECTO A EVALUAR	Puntuación
CAPACIDAD PARA USAR EL TELÉFONO:	
- Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1
- Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1
- Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1
- No es capaz de usar el teléfono	0
HACER COMPRAS:	

- Realiza todas las compras necesarias independientemente	1
- Realiza independientemente pequeñas compras	0
- Necesita ir acompañado para hacer cualquier compra	0
- Totalmente incapaz de comprar	0
PREPARACIÓN DE LA COMIDA:	
- Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1
- Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
- Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0
- Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
CUIDADO DE LA CASA:	
- Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	1
- Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	1
- Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1
- Necesita ayuda en todas las labores de la casa	1

- No participa en ninguna labor de la casa	0
LAVADO DE LA ROPA:	
- Lava por sí solo toda su ropa	1
- Lava por sí solo pequeñas prendas	1
- Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro	0
USO DE MEDIOS DE TRANSPORTE:	
- Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
- Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1
- Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
- Solo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros	0
- No viaja	0
RESPONSABILIDAD RESPECTO A SU MEDICACIÓN:	
- Es capaz de tomar su medicación a la hora y con la dosis correcta	1
- Toma su medicación si la dosis le es preparada previamente	0

- No es capaz de administrarse su medicación	0
MANEJO DE SUS ASUNTOS ECONÓMICOS:	
- Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo	1
- Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos...	1
- Incapaz de manejar dinero	0
Puntuación total:	

ANEXO 2: Cuestionario de Pfeiffer

El Cuestionario de Pfeiffer, desarrollado en 1975, es una herramienta de evaluación cognitiva ampliamente utilizada para la detección de deterioro cognitivo y demencia en ancianos. Este cuestionario es un instrumento de detección rápida que consta de 10 preguntas y se utiliza para identificar posibles problemas cognitivos en individuos mayores, cuya detección conduce posteriormente a una evaluación más exhaustiva si es necesario.

Las preguntas del Cuestionario de Pfeiffer abordan áreas cognitivas como la memoria, la atención y la orientación. Algunas de las preguntas involucran recordar números, fechas y realizar cálculos simples. Cada respuesta correcta se puntúa con un punto, y una puntuación total de 0 a 10 se utiliza para evaluar el rendimiento

cognitivo del individuo. A continuación, queda expuesto en forma de tabla el cuestionario, así como su valoración en función de la puntuación en las respuestas.

1. ¿Cuál es la fecha de hoy? (1)
2. ¿Qué día de la semana?
3. ¿En qué lugar estamos? (2)
4. ¿Cuál es su número de teléfono? (si no tiene teléfono ¿Cuál es su dirección completa?)
5. ¿Cuántos años tiene?
6. ¿Dónde nació?
7. ¿Cuál es el nombre del presidente?
8. ¿Cuál es el nombre del presidente anterior?
9. ¿Cuál es el nombre de soltera de su madre?
10. Reste de tres en tres desde 29 (3)
 - (1) Día, mes y año
 - (2) Vale cualquier descripción correcta del lugar
 - (3) Cualquier error hace errónea la respuesta

Errores: Resultados:

0 - 2 Valoración cognitiva normal

3 - 4 Deterioro leve

5 - 7 Deterioro moderado

8 - 10 Deterioro severo

ANEXO 3: MNA

El Test de Mini Nutritional Assessment (MNA) es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar el estado nutricional de adultos mayores y detectar posibles casos de malnutrición y riesgo de malnutrición. Este cuestionario, desarrollado por una empresa de la industria alimentaria en 1994, se ha convertido en una herramienta de referencia en la evaluación del estado nutricional de la población de edad avanzada. Aunque este test no evalúa de forma directa la fragilidad en los pacientes de edad avanzada, sí que puede aportar información adicional sobre el estado basal del paciente, así como variables asociadas a su fisonomía y medidas antropométricas que pueden condicionar la pérdida de masa muscular y la disminución de su movilidad.

Se compone de 18 preguntas que abordan varios aspectos del estado nutricional de un individuo, incluyendo su ingesta alimentaria, su pérdida de peso reciente, la movilidad y su estado psicológico. Estas preguntas están diseñadas para evaluar la cantidad y calidad de la ingesta alimentaria, así como la presencia de síntomas de malnutrición, como la pérdida de apetito o la depresión.

El test se puntúa en función de las respuestas a estas preguntas (cada una con una puntuación específica detallada en el apartado Anexos) y la puntuación total puede variar desde 0 hasta 30 puntos.

A continuación, se desglosa el cuestionario completo:

Cribaje	
A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltade apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses? 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual	<input type="checkbox"/>
B Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso	<input type="checkbox"/>
C Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio	<input type="checkbox"/>
D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia leve 2 = sin problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>
F Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m) ² 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23, 3 = IMC ≥ 23.	<input type="checkbox"/>
Evaluación del cribaje (subtotal máx. 14 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 puntos: estado nutricional normal 8-11 puntos: riesgo de malnutrición 0-7 puntos: malnutrición	
Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R	
Evaluación	
G El paciente vive independiente en su domicilio? 1 = sí 0 = no	<input type="checkbox"/>
H Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
I Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>

J Cuántas comidas completas toma al día? 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas	<input type="checkbox"/>
K Consume el paciente • productos lácteos al menos una vez al día? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • carne, pescado o aves, diariamente? sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 0.0 = 0 o 1 síes 0.5 = 2 síes 1.0 = 3 síes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí	<input type="checkbox"/>
M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...) 0.0 = menos de 3 vasos 0.5 = de 3 a 5 vasos 1.0 = más de 5 vasos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N Forma de alimentarse 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad	<input type="checkbox"/>
O Se considera el paciente que está bien nutrido? 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición	<input type="checkbox"/>
P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0.0 = peor 0.5 = no lo sabe 1.0 = igual 2.0 = mejor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q Circunferencia braquial (CB en cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>
Evaluación (máx. 16 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cribaje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación global (máx. 30 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación del estado nutricional	
De 24 a 30 puntos <input type="checkbox"/>	estado nutricional normal
De 17 a 23.5 puntos <input type="checkbox"/>	riesgo de malnutrición
Menos de 17 puntos <input type="checkbox"/>	malnutrición

Ref: Velas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging* 2006 ; 10 : 456-466.
Rubenstein LZ, Hanker JO, Salva A, Guigoz Y, Velas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice : Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J. Geront* 2001 ; 56A : M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006 ; 10 : 466-487.
© Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners.
© Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009.
Para más información: www.mna-elderty.com

ANEXO 4: Índice de Comorbilidad de Charlson

PROCESO	PUNTUACIÓN
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad arterial periférica (isquemia miembro inferior)	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
EPOC	1
Conectivopatía	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada/grave	2
Diabetes con lesión orgánica	2
Tumor (en los 5 últimos años)	2
Linfoma	2
Leucemia	2
Hepatopatía crónica moderada/grave	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6

X. BIBLIOGRAFÍA

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146– 156.
2. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: The study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):744–751.
3. Rockwood K, Song X, MacKnight C. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173(5):489–495.
4. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: Implications for clinical practice and public health. *Lancet.* 2019;394(10206):1365–1375.
5. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg.* 2010;210(6):901–908.
6. Nwadiugwu MC. Frailty and the Risk of Polypharmacy in the Older Person: Enabling and Preventative Approaches. Ferraro FR, editor. *J Aging Res [Internet].* 2020;2020:6759521. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/6759521>
7. Dent E, Lien C, Lim WS. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(10):1210–1220.
8. Rodríguez-Rodero S, Fernández-Morera JL, Menéndez-Torre E, Calvanese V, Fernández AF, Fraga MF. Aging genetics and aging. *Aging Dis.* 2011 Jun;2(3):186–95.
9. Menéndez-González L, Izaguirre-Riesgo A, Tranche-Iparraguirre S, Montero-Rodríguez Á, Orts-Cortés MI. [Prevalence and associated factors of frailty in adults over 70 years in the community]. *Aten primaria.* 2021 Dec;53(10):102128.
10. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology.* 2014;60(4):294–305.
11. Moradell A, Rodríguez-Gómez I, Fernández-García ÁI, Navarrete-Villanueva D, Marín-Puyalto J, Pérez-Gómez J, et al. Associations between Daily Movement

- Distribution, Bone Structure, Falls, and Fractures in Older Adults: A Compositional Data Analysis Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr;18(7).
12. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech Ageing Dev*. 2002 Apr;123(7):801–10.
 13. Finch CE, Ruvkun G. The genetics of aging. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:435–62.
 14. Ebaid D, Crewther SG. Time for a Systems Biological Approach to Cognitive Aging?- A Critical Review. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:114.
 15. Gerland P, Raftery AE, Sevčiková H, Li N, Gu D, Spoorenberg T, et al. World population stabilization unlikely this century. *Science*. 2014 Oct;346(6206):234–7.
 16. Sanidad M. Ministerio de Sanidad. Actualización del documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor (2022). Madrid; 2022.
 17. Clegg A, Young J, Iliffe S. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–762.
 18. Cesari M, Penninx BW, Pahor M. Inflammatory markers and physical performance in older persons: The InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):242–248.
 19. Roubenoff R, Parise H, Payette HA. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: The Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2003;115(6):429–435.
 20. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1947–1954.
 21. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press; 2007.
 22. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp Physiol*. 2010;95(1):1–9.
 23. Marzetti E, Hwang JC, Lees HA. Mitochondrial death effectors: Relevance to sarcopenia and disuse muscle atrophy. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(3):235–244.

24. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423.
25. Larsson L, Degens H, Li M. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev*. 2019;99(1):427–511.
26. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(6):1172–1181.
27. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: Two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:192.
28. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):418–423.
29. Chang SF, Yang RS. The influence of frailty and chronic diseases in cognitive decline among older adults in Taiwan: A community-based cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(3):229–237.
30. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989–995.
31. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48(1):16–31.
32. Bauer J, Biolo G, Cederholm T. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542–559.
33. Soysal P, Veronese N, Thompson T. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;36:78–87.
34. Benitez J, Ignacio JM, Perea S, Giron JA. Functional Evaluation Tests as Prognostic Factors of Falls in Elderly Patients. *Eur J Geriatr Gerontol*. 2019;1(3):78–86.
35. Landi F, Liperoti R, Russo A. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iSIRENTE study. *Clin Nutr*. 2012;31(5):652–658.

36. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y. Frailty in older men: Prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1216–1223.
37. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1173–1180.
38. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud.* 2015;52(8):1362–1374.
39. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142–148.
40. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000;80(9):896–903.
41. Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther.* 2006;29(2):64–68.
42. Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(10):1304–1309.
43. Salarian A, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Aminian K. iTUG, a sensitive and reliable measure of mobility. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2010;18(3):303–310.
44. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179–186.
45. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA.* 1963;185(12):914–919.
46. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23(10):433–441.
47. Martín-Lesende I, Rodríguez-Andrés C. Utilidad del cuestionario de Barber para seleccionar a personas de 75 años o más con riesgo de hospitalización, institucionalización o muerte. *Rev Esp Gerontol Geriatr.* 2005;40(6):335–44.

48. Vellas B, Villars H, Abellan G. Overview of the MNA--Its history and challenges. *J Nutr Heal Aging*. 2006;10(6):456–463.
49. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):366– 372.
50. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383.
51. Espinoza SE, Jung I, Hazuda H. Frailty Transitions in the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012;60(4):652–60. Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2011.03882.x>
52. Xue QL. The frailty syndrome: Definition and natural history. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1–15.
53. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):262–6.
54. Berges IM, Graham JE, Ostir G V, Markides KS, Ottenbacher KJ. Sex differences in mortality among older frail Mexican Americans. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 Oct;18(10):1647–51.
55. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir G V, et al. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health*. 2009 Apr;99(4):673–9.
56. Samper-Ternent R, Karmarkar A, Graham J, Reistetter T, Ottenbacher K. Frailty as a predictor of falls in older Mexican Americans. *J Aging Health*. 2012 Jun;24(4):641–53.
57. Dartigues JF, Avila-Funes JA, Letenneur L, Meillon C, Helmer C, Amieva H, et al. Ten Years after the National Alzheimer's Plan: Dementia Remains a Hidden Syndrome in France. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2023;10(3):600–6.
58. Patel HP, Syddall HE, Martin HJ, Stewart CE, Cooper C, Sayer AA. Hertfordshire

- sarcopenia study: design and methods. *BMC Geriatr.* 2010 Jun;10:43.
59. Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, Baldereschi M, Candelise L, Scarpini E, et al. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging (Milano)*. 1994 Dec;6(6):464–73.
 60. Abizanda Soler P, Hidalgo LT, Rizos R, Jiménez L, Jurado S, Núñez A. Fragilidad y dependencia en Albacete (estudio FRADEA): razonamiento, diseño y metodología. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(2):81–8.
 61. Escobar-Bravo MÁ, Jürschik P, Botigué T, Nuin C. La fragilidad como predictora de mortalidad en una cohorte de edad avanzada. *Gac Sanit.* 2014;28(6):489–91.
 62. Castell, Puime O, Santos S, Barral G, Montalvo G, Zunzunegui. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria.* 2010;42(10):520–7.
 63. Ferrer A, Formiga F, Sanz H, Monserrate E, Verges D. Envejecimiento satisfactorio e indicadores de fragilidad en los mayores de la comunidad. *Estud Octabaix Aten Primaria.* 2010;46(9):475–82.
 64. Muñoz Gonzalez L, Romero Vigara J, Silvero Y. Estudio para valorar la prevalencia y las características clínicas y socio-sanitarias del anciano frágil asistido en atención primaria. Ediciones Semer. 2014;
 65. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):843–853.
 66. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem.* 2010;17(6):571–584.
 67. Gavrilova SI, Kalinina E V. Pharmacokinetics in the elderly. *Ter Arkh.* 2014;86(11):90–94.
 68. Matzke GR, Aronoff GR, AJ Jr A. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80(11):1122–1137.
 69. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6–14.

70. Onder G, Landi F, Liperoti R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5–6):453–459.
71. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(5):514–522.
72. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):601–10.
73. Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):611–20.
74. Hilmer SN, Wu H, Zhang M. Biology of frailty: Implications for clinical pharmacology and drug therapy in frail older people. *Mech Ageing Dev*. 2019 Jul;181:22–8.
75. Falsarella GR, Gasparotto LPR, Barcelos CC, Coimbra IB, Moretto MC, Pascoa MA, et al. Body composition as a frailty marker for the elderly community. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1661–6.
76. Ballew SH, Chen Y, Daya NR, Godino JG, Windham BG, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty, Kidney Function, and Polypharmacy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2017 Feb;69(2):228–36.
77. Johnston C, Hilmer SN, McLachlan AJ, Matthews ST, Carroll PR, Kirkpatrick CM. The impact of frailty on pharmacokinetics in older people: using gentamicin population pharmacokinetic modeling to investigate changes in renal drug clearance by glomerular filtration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 May;70(5):549–55.
78. Hilmer SN, Gnjjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Jan;85(1):86–8.
79. Abellán García A, Aceituno Nieto P, Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Ayala García A y Pujol Rodríguez R (2019). “Un perfil de las personas mayores en España, 2019. Indicadores estadísticos básicos”. Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 22, 38p. [Fecha de publicación: 06/03/2019]

<http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2019.pdf>>

80. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(5):507–19.
81. Flaherty JH, Perry HM 3rd, Lynchard GS, Morley JE. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Oct;55(10):M554-9.
82. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(23–24):733–41.
83. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(6):1073–1082.
84. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2003 Jun;15(3 Suppl):1–29.
85. Cohen MS, Paul E, Nuschke JD, Tolentino JC, Mendez AVC, Mira AEA, et al. Patient Frailty: Key Considerations, Definitions and Practical Implications. In: Jr. ETZ, editor. *Challenges in Elder Care [Internet]*. Rijeka: IntechOpen; 2016. Available from: <https://doi.org/10.5772/64296>
86. Rosted E, Schultz M, Sanders S. Frailty and polypharmacy in elderly patients are associated with a high readmission risk. *Dan Med J*. 2016 Sep;63(9).
87. Cherubini A, Corsonello A, Lattanzio F. Underprescription of beneficial medicines in older people: causes, consequences and prevention. *Drugs Aging*. 2012 Jun;29(6):463–75.
88. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med*. 2007 Dec;147(11):755–65.
89. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1996 Sep;14(5):447–

- 50.
90. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract.* 2005 Apr;17(4):123–32.
 91. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Sep;73(9):1165–72.
 92. Rieckert A, Trampisch US, Klaaßen-Mielke R, Drewelow E, Esmail A, Johansson T, et al. Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC Fam Pract.* 2018 Jul;19(1):113.
 93. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Jan;57(1):62–9.
 94. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. *Biogerontology.* 2013 Dec;14(6):709–17.
 95. Jansen KM, Ilomäki J, Hilmer SN, Jokanovic N, Tan ECK, Bell JS. A systematic review of the statistical methods in prospective cohort studies investigating the effect of medications on cognition in older people. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12(1):20–8.
 96. Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology.* 2015;61(4):301–9.
 97. Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50:S43–7.
 98. Sánchez Jurado PM. Prevalencia y atributos de la fragilidad en una cohorte española mayor de 70 años, [Tesis Doctoral]. Universidad de Castilla-La Mancha; 2013. Recuperado a partir de: <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do?ref=1023723>
 99. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A

- systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jul;84(7):1432–44.
100. Pirmohamed M, James S, Meakin S. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15–19.
 101. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1369–1376.
 102. Sanidad M, España G. Documento Informativo sobre la Financiación y Fijación de Precio de los Medicamentos en España. Año; 2021.
 103. Randles MA, O'Mahony D, Gallagher PF. Frailty and Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Polypharmacy: A Bi-Directional Relationship? *Drugs Aging*. 2022 Aug;39(8):597–606.
 104. Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J*. 2007 Jan;83(975):16–20.
 105. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014 Nov;43(6):744–7.
 106. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Oct;343:d6553.
 107. Modig S, Kristensson J, Troein M, Brorsson A, Midlöv P. Frail elderly patients' experiences of information on medication. A qualitative study. *BMC Geriatr*. 2012 Aug;12:46.
 108. Kurpas D, Gwyther H, Szwamel K, Shaw RL, D'Avanzo B, Holland CA, et al. Patient-centred access to health care: a framework analysis of the care interface for frail older adults. *BMC Geriatr*. 2018 Nov;18(1):273.
 109. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health*. 2015;73:50.
 110. Gill SS. All, some or none? Statin prescribing for frail older adults. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can*. 2019 Jan;191(2):E30–1.
 111. Lindley RI. Drug trials for older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012

Feb;67(2):152–7.

112. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62(7):731–7.
113. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):725–31.
114. Cil G, Park J, Bergen AW. Self-Reported Prescription Drug Use for Pain and for Sleep and Incident Frailty. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2019;67(12):2474–81. Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.16214>
115. Lim R, Kalisch Ellett LM, Widagdo IS, Pratt NL, Roughead EE. Analysis of anticholinergic and sedative medicine effects on physical function, cognitive function, appetite and frailty: a cross-sectional study in Australia. *BMJ Open*. 2019 Sep;9(9):e029221.
116. Muhlack DC, Hoppe LK, Saum KU, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. *Age Ageing*. 2019 Dec;49(1):20–5.
117. Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(3):625–31.
118. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De Los Angeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio M V, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging*. 2011 Dec;15(10):852–6.
119. Redín-Sagredo MJ, Aldaz Herce P, Casas Herrero A, Gutiérrez-Valencia M, Martínez-Velilla N. [Heterogeneity amongst different diagnostic tools in frailty screening]. *An Sist Sanit Navar*. 2019 Aug;42(2):169–78.
120. Martín Lesende I, Quintana Cantero S, Urzay Atucha V, Ganzarain Oyarbide E,

- Aguirre Minaña T, Pedrero Jocano JE. [Reliability of the VIDA questionnaire for assessing instrumental activities of daily living (iADL) in the elderly]. *Aten primaria*. 2012 Jun;44(6):309–17.
121. Talarska D, Strugała M, Szewczyzak M, Tobis S, Michalak M, Wróblewska I, et al. Is independence of older adults safe considering the risk of falls? *BMC Geriatr* [Internet]. 2017;17(1):66. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0461-0>
122. Sayol Carol M, Bajo Peñas L, Boix Sala L, Bajo Peñas MC, Altimiras Roset J, Amblàs Novellas J. [Applicability and limitations of physical performance tests for frailty screening on discharge from an intermediate care hospital]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(4):212–5.
123. Chow RB, Lee A, Kane BG, Jacoby JL, Barraco RD, Dusza SW, et al. Effectiveness of the “Timed Up and Go” (TUG) and the Chair test as screening tools for geriatric fall risk assessment in the ED. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2019;37(3):457–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675718304789>
124. Rejón T, Serra-Prat M, Burdoy E, Cabré M. Diferencias de género en los factores de riesgo de caídas en las personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2019;54(4):238–40. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-diferencias-genero-factores-riesgo-caidas-S0211139X18307157>
125. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can*. 2015 Mar;187(4):E130–7.
126. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-Larrea V, et al. Evolution of polypharmacy in a spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2020;29(4):433–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.4956>
127. Esteban Jiménez Ó, Arroyo Aniés MP, Vicens Caldentey C, González Rubio F, Hernández Rodríguez MÁ, Sempere Manuel M. [Deprescribing to increase people

- health or when deprescribing could be the best pill]. *Aten primaria*. 2018 Nov;50 Suppl 2(Suppl 2):70–9.
128. Sganga F, Landi F, Ruggiero C, Corsonello A, Vetrano DL, Lattanzio F, et al. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Feb;15(2):141–6.
 129. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*. 2007 Feb;24(1):14–9.
 130. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383–9.
 131. Molina López T, Caraballo Camacho M de la O, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Serna JC. [Prevalence of multiple medication and cardiovascular risk in patients over 65 years]. *Aten primaria*. 2012 Apr;44(4):216–22.
 132. Martinot P, Landré B, Zins M, Goldberg M, Ankri J, Herr M. Association Between Potentially Inappropriate Medications and Frailty in the Early Old Age: A Longitudinal Study in the GAZEL Cohort. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Nov;19(11):967-973.e3.
 133. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(4):613–26.
 134. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):78. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0328-1>
 135. Pugh JA, Wang CP, Espinoza SE, Noël PH, Bollinger M, Amuan M, et al. Influence of Frailty-Related Diagnoses, High-Risk Prescribing in Elderly Adults, and Primary Care Use on Readmissions in Fewer than 30 Days for Veterans Aged 65 and Older. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2014;62(2):291–8. Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.12656>

136. Stock KJ, Hogan DB, Lapane K, Amuah JE, Tyas SL, Bronskill SE, et al. Antipsychotic Use and Hospitalization Among Older Assisted Living Residents: Does Risk Vary by Frailty Status? *Am J Geriatr psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2017 Jul;25(7):779–90.
137. Porter B, Arthur A, Savva GM. How do potentially inappropriate medications and polypharmacy affect mortality in frail and non-frail cognitively impaired older adults? A cohort study. *BMJ Open*. 2019 May;9(5):e026171.
138. Maxwell CJ, Campitelli MA, Hogan DB, Diong C, Austin PC, Amuah JE, et al. Relevance of frailty to mortality associated with the use of antipsychotics among community-residing older adults with impaired cognition. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Mar;27(3):289–98.
139. de Groot MH, van Campen JPCM, Kosse NM, de Vries OJ, Beijnen JH, Lamoth CJC. The Association of Medication-Use and Frailty-Related Factors with Gait Performance in Older Patients. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149888.
140. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012 Jun;29(6):453–62.
141. Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana M del C. [Polypharmacy in frail elderly patients: is deprescribing the answer?]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47(4):162–7.
142. González-Montalvo JI, Ramírez-Martín R, Menéndez Colino R, Alarcón T, Tarazona-Santabalbina FJ, Martínez-Velilla N, et al. [Cross-speciality geriatrics: A health-care challenge for the 21st century]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(2):84–97.
143. Lowrie C, Kruczkiewicz A, McClain SN, Nielsen M, Mason SJ. Evaluating the usefulness of VGI from Waze for the reporting of flash floods. *Sci Rep*. 2022 Mar;12(1):5268.
144. Gálvez-Cano M, Chávez-Jimeno H, Aliaga-Díaz E. [Usefulness of the comprehensive geriatric assessment for evaluating the health of older adults]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016 Jun;33(2):321–7.
145. Fisher JM, Bates C, Banerjee J. The growing challenge of major trauma in older people: a role for comprehensive geriatric assessment? *Age Ageing*. 2017

Sep;46(5):709–12.

146. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jan;13(1):15–22.
147. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, Lim S, Fraser SDS, Roberts HC. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr*. 2021 Apr;21(1):258.
148. Shao Q, Xu Y, Li M, Chu X, Liu W. Research on Beers Criteria and STOPP/START Criteria based on the FDA FAERS database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Aug;77(8):1147–56.