

# Seguridad del paciente: análisis de la prescripción en adultos mayores de una policlínica de salud mental del Hospital Vilardebó, Uruguay

Patient safety: analysis of prescriptions in older adults in a Mental Health Outpatient Clinic at Vilardebó Hospital, Uruguay

Segurança do paciente: análise da prescrição em idosos de uma Policlínica de Saúde Mental do Hospital Vilardebó, Uruguai

Ismael Olmos<sup>1</sup>, Diana Angulo<sup>2</sup>, Mauricio Mato<sup>3</sup>, Carina Ricciardi<sup>4</sup>,  
Mauricio Toledo<sup>5</sup>, Marta Vázquez<sup>6</sup>

## Resumen

**Introducción:** los pacientes con 65 años o más, por su condición fisiológica, tienen mayor probabilidad de estar expuestos a reacciones adversas a medicamentos. Algunos riesgos están asociados a la carga anticolinérgica de la medicación, y otros al perfil de seguridad de cada uno de los fármacos.

**Objetivo:** realizar un análisis de los tratamientos farmacológicos para los pacientes  $\geq 65$  años y su posible implicancia en la clínica, por los riesgos potenciales debido a reacciones adversas.

**Método:** se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional, naturalístico, del tratamiento farmacológico de los pacientes  $\geq 65$  años de la policlínica del Hospital Vilardebó, entre mayo y agosto de 2021. Se calculó la carga anticolinérgica de los tratamientos y se efectuó una comparación de dicha carga con la de una muestra de pacientes menores de 65 años.

**Resultados:** 356 pacientes (83,0%)  $\geq 65$  años tenían un riesgo alto de tener algún efecto por su carga anticolinérgica y este riesgo fue similar a los pacientes menores de 65 años. Un total de 344 pacientes estaban en tratamiento con alguna benzodiazepina, destacándose el uso de flunitrazepam (47,6%) y clonazepam (32,6%). A 289 pacientes (67,4%) se le prescribió algún antipsicótico y nueve pacientes estaban con más de dos antipsicóticos. Dos pacientes estaban en tratamiento con imipramina y 49 pacientes recibían algún antiparkinsoniano.

**Conclusiones:** los pacientes mayores de 65 años están expuestos a riesgos altos de padecer reacciones adversas a medicamentos como consecuencia de una alta carga anticolinérgica (similar a la de la población más joven estudiada) y de una acentuada polifarmacia. Además, se deberían evitar algunas prácticas, como la prescripción de ciertos tipos de benzodiazepinas, así como minimizar el uso de imipramina y antiparkinsonianos.

Es necesario buscar estrategias de formación que disminuyan o minimicen este potencial riesgo que repercute adversamente en la salud de los pacientes.

1. Dr. en Química. Químico Farmacéutico. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE. Investigador del SNI (Iniciación).

2. Química Farmacéutica. Candidata a Especialista en Farmacia Hospitalaria. Facultad de Química, UDELAR.

3. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

4. Ex Profesora Adjunta de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, UDELAR.

5. Médico psiquiatra. Equipo Farmacología, Facultad de Medicina, UCLAEH.

6. Prof. Titular del Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, UDELAR.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. Ismael Olmos. Correo electrónico: ismaelolmos@gmail.com

Recibido: 10/6/2022

Aprobado: 2/11/2022

**Palabras clave:** Psicotrópicos  
Farmacología  
Prescripciones de medicamentos  
Carga anticolinérgica

**Key words:** Psychotropic drugs  
Pharmacology  
Drug prescriptions  
Anticholinergic load

## Introducción

La polifarmacia es frecuente en la práctica clínica psiquiátrica a nivel mundial<sup>(1,2)</sup> y también en nuestro medio<sup>(3)</sup>. Los adultos mayores ( $\geq 65$  años) son una población vulnerable a la polifarmacia, debido principalmente a los cambios fisiológicos que repercuten en aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Estos cambios desde el punto de vista farmacológico pueden afectar el balance riesgo-beneficio con el uso de los fármacos en polifarmacia, en particular por las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y las interacciones medicamentosas<sup>(4)</sup>.

Lo anterior va de la mano con el tercer reto mundial por la seguridad del paciente, que consiste en reducir los daños causados por medicamentos, que a la vez se ha convertido en una prioridad de los sistemas sanitarios actuales, no solo desde una perspectiva global, sino también desde una mirada específicamente relacionada con los medicamentos<sup>(5)</sup>. Los fármacos psicotrópicos prescritos habitualmente, como los antipsicóticos, antidepresivos, biperideno o profenamina, tienen propiedades anticolinérgicas acentuadas y su uso puede traer aparejado la aparición de RAM, tanto a nivel periférico como central<sup>(6-8)</sup>. Algunas de las más frecuentemente asociadas a fármacos anticolinérgicos son: sequedad de boca, estreñimiento, obstrucción intestinal, retención urinaria, taquicardia, sedación, deterioro cognitivo y deterioro funcional<sup>(9,10)</sup>. El efecto acumulativo de tomar uno o más fármacos con actividad anticolinérgica o sus metabolitos es denominado “carga anticolinérgica”<sup>(11)</sup>. Esta carga anticolinérgica puede estimarse mediante varias escalas, que clasifican los principios activos según su potencial anticolinérgico. Cada medicamento recibe una puntuación según su actividad. La carga anticolinérgica de un paciente es la suma de la puntuación para cada medicamento y su resultado permite estimar el mayor o menor riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos<sup>(12)</sup>. Una de las escalas es la Drug Burden Index (DBI)<sup>(13)</sup>, que tiene en cuenta la dosis de fármacos anticolinérgicos y sedantes<sup>(12,14)</sup>. El potencial reconocimiento de la carga anticolinérgica puede estar solapado entre la polifarmacia y la comorbilidad, frecuente en esta franja etaria<sup>(15)</sup>.

Debido a la repercusión clínica de estos fármacos sobre todo en los pacientes adultos mayores  $\geq 65$  años es importante conocer los tratamientos farmacológicos, jerarquizar la carga anticolinérgica y analizar si ésta constituye un potencial problema fármaco-terapéutico.

El Hospital Vilardebó (HV) es el único centro hospitalario psiquiátrico de agudos de nuestro país, dependiente de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) e integrado a la red asistencial como centro de referencia nacional para el tercer nivel de atención en salud mental. Presta asistencia sanitaria a los usuarios de ASSE mayores de 15 años en policlínica, emergencia, hospitalización y rehabilitación psicosocial. En la policlínica los pacientes tienen una atención integral en: psiquiatría, medicina general, psicología, servicio social, nutrición, odontología y fisioterapia.

En este contexto se plantea realizar un estudio cuyo objetivo es realizar un análisis de los tratamientos farmacológicos para los pacientes  $\geq 65$  años y su posible implicancia en la clínica por los riesgos potenciales debido a reacciones adversas. También se plantea realizar una comparación de la carga anticolinérgica entre los pacientes  $\geq 65$  años y  $< 65$  años para conocer si la edad es una variable considerada al momento de la prescripción.

## Material y método

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional, naturalístico, del tratamiento farmacológico de todos los pacientes  $\geq 65$  años de la policlínica del Hospital Vilardebó entre mayo y agosto de 2021. También se obtuvieron los datos de los tratamientos farmacológicos de una muestra representativa aleatorizada de los pacientes menores de 65 años (nivel de confianza: 95%, error 5%, se calculó a través del programa LibreOffice Calc 7.2.0.4). Los datos se recolectaron del programa de policlínica y del programa Webfarma (versión 2.1.2.9). Las variables recopiladas fueron: edad, sexo, medicamentos (tanto psicofármacos como no psicofármacos) y dosis. Se clasificaron los fármacos como: antipsicóticos (ATP), benzodiazepinas (BDZ), estabilizantes del humor (EH), antidepresivos (AD), antiparkinsonianos (AP) y otros no-sistema nervioso central (No-SNC).

Se midió la carga anticolinérgica utilizando la escala DBI a través de la herramienta de acceso libre Anticholinergic Burden Calculator (<https://www.anticholinergicscales.es/>). Para calcular el DBI se tiene en cuenta la dosis diaria del medicamento que está recibiendo el paciente, para cada uno de ellos, según el cálculo de DBI, se diferenciaron en: sin riesgo de carga anticolinérgica DBI=0; riesgo moderado de carga anti-

colinérgica DBI  $>0$  y  $\leq 0,99$  y riesgo de carga anticolinérgica alto DBI  $\geq 1$ . Los fármacos con actividad anticolinérgica para la escala DBI y que están presentes en el vademécum del Hospital Vilardebó son: alprazolam, aripiprazol, carbamazepina, citalopram, clonazepam, clorferinamina, clorpromazina, clozapina, diazepam, escitalopram, fenitoína, fluoxetina, haloperidol, imipramina, lamotrigina, litio, loratadina, lorazepam, olanzapina, oxibutinina, paroxetina, pregabalina, quetiapina, risperidona, sertralina, ácido valproico, venlafaxina y zolpidem. Se destacan las combinaciones con mayor riesgo (DBI  $>4$ ).

Al momento de incluir los medicamentos prescritos, tanto psicofármacos como no psicofármacos, en caso de variaciones en las dispensaciones durante el período se tomó la última dispensación como su tratamiento farmacológico.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron con frecuencia absoluta o relativa. Se realizó una comparación de los pacientes  $\geq 65$  años y  $<65$  años aplicando el test de Chi cuadrado ( $p < 0,05$ ) diferenciando según la escala DBI para pacientes: sin riesgo, riesgo moderado o riesgo alto. Las variables continuas se expresaron con el promedio y el rango (máx y mín).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Vilardebó.

### Resultados

El total de los pacientes incluidos en el período fue 1.979, con una edad media de 51,2 años (17-92). El 54,5% (1.078) de los pacientes fueron de sexo femenino.

429 de los pacientes fueron  $\geq 65$  años, con un 71,3% de ellos de sexo femenino y una media de edad de 71,2 años (tabla 1). El total de medicamentos prescritos fue de 2.108, el promedio de medicamentos por paciente fue de 4,9 medicamentos (1-17), 3,5 de ellos del SNC. De esta población  $\geq 65$  años, el 16,6% no recibió ninguna BDZ ni zolpidem. El 80,2% de los pacientes recibió alguna BDZ, y el 2,6% recibió 2 BDZ + zolpidem y 0,9% recibió 3 BDZ (tabla 1). 51,1% de los pacientes recibió 1 ATP vía oral o en formulación de depósito (depot), y 0,7% recibió 3 ATPs por vía oral y 0,2% recibió 3 ATP por vía oral + 1 depot. Un 62,9% de los pacientes recibió 1 AD y 0,9% 2 AD. Además, 11,4% recibió AP y 17% recibió un EH (tabla 1).

Para los pacientes en tratamiento con BDZ, las más utilizadas solas o combinadas en esta franja etaria fueron: flunitrazepam (47,6%), clonazepam (32,6%) y lorazepam (20,6%) (tabla 2).

Para los pacientes en tratamiento con ATP solos o combinados los más utilizados en pacientes  $\geq 65$  años

**Tabla 1.** Pacientes  $\geq 65$  años: datos poblacionales y tratamientos farmacológicos.

N	429
Sexo (F/M)	306/123
Edad	71,2 (65-92)
<i>Cantidad de medicamentos</i>	
Total	4,9 (1-17)
SNC	3,5 (1-8)
No-SNC	1,4 (1-12)
<i>Tratamiento con BDZ y Z</i>	
	<i>n (%)</i>
Sin BDZ ni Z	71 (16,6%)
Solo Z	14 (3,3%)
Alguna BDZ	344 (80,2%)
1 BDZ	180 (42,0%)
1 BDZ + Z	44 (10,3%)
2 BDZ	105 (24,5%)
2 BDZ + Z	11 (2,6%)
3 BDZ	4 (0,9%)
<i>Tratamiento con ATPs</i>	
	<i>n (%)</i>
Sin ATPs	140 (32,6%)
Con algún ATP	289 (67,4%)
1 depot	14 (3,3%)
Solo 1 ATP vía oral	205 (47,8%)
1 ATP vía oral + 1 depot	12 (2,8%)
2 ATPs vía oral	49 (11,4%)
2 ATPs vía oral + 1 depot	5 (1,2%)
3 ATPs vía oral	3 (0,7%)
3 ATPs + 1 depot	1 (0,2%)
<i>Tratamiento con AD</i>	
	<i>n (%)</i>
Sin AD	155 (36,1%)
1 AD	270 (62,9%)
2 AD	4 (0,9%)
<i>Tratamiento con AP</i>	
	<i>n (%)</i>
Sin AP	380 (88,6%)
Con AP	49 (11,4%)
<i>Tratamiento con EH</i>	
	<i>n (%)</i>
Sin EH	356 (83,0%)
Con EH	73 (17,0%)

**Tabla 2.** Medicamentos utilizados del SNC en pacientes  $\geq 65$  años.

BDZ	n (%)
Total pacientes con BDZ	344 (100,0)
Flunitrazepam	164 (47,6)
Clonazepam	112 (32,6)
Lorazepam	71 (20,6)
Diazepam	43 (12,5)
Bromazepam	40 (11,6)
Alprazolam	37 (10,8)
Monoterapia BDZ (sin Zolpidem)	n (%)
Total pacientes en monoterapia	180 (100,0)
Flunitrazepam	51 (28,3)
Clonazepam	48 (26,7)
Lorazepam	36 (20,0)
Diazepam	18 (10,0)
Bromazepam	16 (8,9)
Alprazolam	11 (3,2)
ATP	n (%)
Total de pacientes con ATP	289 (100,0)
Quetiapina	147 (50,8)
Risperidona	66 (22,8)
Olanzapina	54 (18,6)
Haloperidol (depot y/o vo)	47 (16,2)
Levomepromazina	24 (8,3)
Tiapride	11 (3,8)
Aripiprazol	10 (3,4)
Clozapina	7 (2,4)
Clorpromazina	3 (1,0)
AD	n (%)
Total de pacientes con AD	274 (100,0)
Sertralina	114 (41,6)
Escitalopram	68 (24,8)
Venlafaxina	52 (19,0)
Fluoxetina	15 (5,5)
Paroxetina	12 (4,4)
Bupropión	10 (3,7)
Fluoxamina	3 (1,1)
Citalopram	2 (0,7)
Imipramina	2 (0,7)

**Tabla 2.** Medicamentos utilizados del SNC en pacientes  $\geq 65$  años (continuación)

EH	n (%)
Total de pacientes con EH	73 (100,0)
Ácido valproico	37 (50,6)
Lamotrigina	19 (26,0)
Litio	10 (13,7)
Carbamazepina	8 (11,0)
AP	n (%)
Total de pacientes con AP	49 (100,0)
Biperideno	36 (73,4)
Profenamina	13 (26,5)

**Tabla 3.** Fármacos que según la dosis tienen el mayor DBI ( $>0,89$ ) diferenciado por grupo terapéutico en pacientes  $\geq 65$  años

Fármaco	mg/día	DBI	Cantidad de pacientes
<b>ATPs</b>			
Clozapina	500 o 600	0,98	2
Clozapina	300	0,96	1
Risperidona	9	0,95	3
Quetiapina	600	0,92	3
Quetiapina	500	0,91	4
Quetiapina	400	0,89	10
Clorpromazina	200	0,89	2
<b>AD</b>			
Imipramina	150	0,94	1
<b>BDZ</b>			
Diazepam	40	0,91	3
Alprazolam	4	0,89	3
<b>EH</b>			
Lamotrigina	200	0,89	1
Valproato de sodio	1600	0,89	2

fueron: quetiapina (50,8%), risperidona (22,8%), olanzapina (18,6%) (tabla 2).

En el grupo de pacientes medicados con AD, sertralina (41,6%) fue el más prescrito, seguido por escitalopram (24,8%) (tabla 2).

Para los pacientes en tratamiento con los EH, ácido valproico (50,6%) y lamotrigina (26,0%) fueron los más utilizados. En el grupo de pacientes medicados

**Tabla 4.** Combinaciones con más riesgo según escala DBI para pacientes  $\geq 65$  años.

Tratamiento farmacológico	n	DBI
Clozapina 500 mg/día + quetiapina 400 mg/día + aripiprazol 20 mg/día + venlafaxina 300 mg/día + clonazepam 6 mg/día + divalproato de sodio 2.500 mg/día	1	4,85
Haloperidol depot 100 mg/mes + olanzapina 20 mg/día + quetiapina 600 mg/día + lorazepam 6 mg/día + litio 900 mg/día + lamotrigina 100 mg/día	1	4,76
Zolpidem 10 mg/día + haloperidol depot 100 mg/mes + quetiapina 600 mg/día + risperidona 6 mg/día + sertralina 50 mg/día + divalproato de sodio 1000 mg/día	1	4,53
Haloperidol depot 100 mg/mes + olanzapina 20 mg/día + quetiapina 400 mg/día + diazepam 20 mg/día + sertralina 100 mg/día + fenitoína 300 mg/día	1	4,38

**Tabla 5.** Comparación del riesgo según la escala DBI para pacientes  $< 65$  años y  $\geq 65$  años

Sin riesgo			Riesgo moderado			Riesgo alto		
<65: n (%)	$\geq 65$ años: n (%)	$\chi^2 = 0,95$	<65: n (%)	$\geq 65$ años: n (%)	$\chi^2 = 0,95$	<65: n (%)	$\geq 65$ años: n (%)	$\chi^2 = 0,95$
11 (3,6%)	11 (2,6%)	NS	50 (16,2%)	62 (14,5%)	NS	248 (80,3%)	356 (83,0%)	NS

con AP, biperideno fue el más frecuentemente usado (73,4%) (tabla 2).

Luego de realizar el análisis a través de la escala DBI, 356 pacientes (83,0%)  $\geq 65$  años presentaron un riesgo alto de posibles efectos anticolinérgicos, 62 pacientes (14,5%) un riesgo moderado y 11 pacientes (2,6%) fueron considerados sin riesgo. El promedio de DBI de esta población fue de 1,76 (0-4,85).

Un total de 35 pacientes en monoterapia con algún fármaco anticolinérgico, obtuvieron un DBI  $> 0,89$ . En la tabla 3 se presentan diferenciados por grupo terapéutico y describiendo la dosis de cada fármaco.

La frecuencia de uso de medicamentos con actividad anticolinérgica no-SNC en la población  $\geq 65$  años fue de 5 pacientes (1,2%) con oxibutinina y 5 pacientes con clorfeniramina (1,2%).

En la tabla 4 se presentan las combinaciones con más riesgo anticolinérgico (DBI  $> 4$ ), donde se destaca en un paciente la combinación de: clozapina 500 mg/día + quetiapina 400 mg/día + aripiprazol 20 mg/día + venlafaxina 300 mg/día + clonazepam 6 mg/día + divalproato de sodio 2.500 mg/día.

Para la población menor a 65 años se calculó una muestra representativa. Esta fue de 309 pacientes (IC 95%, error 5%), siendo 49,5% (153) del sexo femenino y la edad promedio de 40,5 años. Se efectuó una comparación entre ambas poblaciones (menores y mayores de 65 años) y no se encontraron diferencias significativas en la carga anticolinérgica y la prescripción de fármacos anticolinérgicos entre ambos grupos (tabla 5).

## Discusión

Este trabajo realiza un análisis de los tratamientos farmacológicos de los pacientes  $\geq 65$  años de una policlínica de salud mental de una institución de Uruguay.

Estamos frente a una población polimedicada (4,9 medicamentos por paciente) con el riesgo asociado de poder presentar interacciones farmacológicas, reacciones adversas, menor adherencia al tratamiento, que pueden estar afectando la respuesta clínica de los tratamientos en los pacientes.

## Benzodiazepinas

En Uruguay el uso de las BZD está ampliamente extendido en la población general<sup>(16)</sup>, lo que puede redundar en un problema de salud. A su vez, la literatura sugiere que debería evitarse el uso crónico de BDZ en mayores de 60 años por el riesgo de deterioro cognitivo y caídas<sup>(17,18)</sup>. En la población estudiada, el 80,2% de los pacientes estaba en tratamiento con alguna BDZ, lo que no escapa a la realidad internacional<sup>(19)</sup>. Si se inicia un tratamiento con BDZ en pacientes adultos mayores, estos fármacos deberían ser utilizados con cautela, aún con el uso de BDZ sin metabolitos activos como el caso del lorazepam<sup>(20)</sup>, o incluso alprazolam<sup>(19)</sup>. En nuestro estudio, para los pacientes con monoterapia de BDZ 36 pacientes estaban en tratamiento con lorazepam y 11 pacientes con alprazolam. Pero si se incluye la polifarmacia de BDZ, 71 pacientes (20,6% de los pacientes en tratamiento con BDZ) estaban en tratamiento con lorazepam, y 37 (10,8%) con alprazolam. Un estudio previo realizado en el Hospital Vilardebó mostraba

que lorazepam era utilizado en el 55% de los pacientes mayores de 65 años y alprazolam en el 22%<sup>(21)</sup>. Sería importante profundizar en las razones de este cambio en la tendencia de prescripción de BDZ en las personas mayores, que podría estar repercutiendo adversamente en la seguridad de los pacientes. Se destaca que cuatro pacientes estaban en tratamiento con 3 BDZ: esta es una práctica irracional, que aumenta los riesgos de consecuencias por RAM.

Si bien en este estudio no se hizo un seguimiento longitudinal de los pacientes, trabajos anteriores sugieren que el tiempo de tratamiento con BDZ es sumamente largo<sup>(3)</sup>. Las recomendaciones nacionales establecen que las BDZ deberían utilizarse por cortos períodos (no mayor a 12 semanas incluyendo el tiempo de retirada)<sup>(22)</sup>.

El uso de BDZ hipnóticas o zolpidem está extendido en esta población: 164 pacientes estaban en tratamiento con flunitrazepam (38,2% de esta población), 14 con zolpidem (3,3%), 44 pacientes (10,3%) recibían la combinación BDZ + zolpidem y 11 pacientes la combinación 2 BDZ + zolpidem. No existe evidencia que avale el uso concomitante de zolpidem con BDZ. Debería evitarse esta combinación de fármacos sedativos por el riesgo de caídas, sedación excesiva, disminución de la capacidad de atención y concentración<sup>(22)</sup>.

### Antipsicóticos

El uso de antipsicóticos es muy prevalente en esta población: en el 67,4% de los pacientes se constató que recibió al menos un medicamento de este tipo. Es importante tener en cuenta los potenciales problemas de seguridad en el adulto mayor, especialmente los riesgos de fracturas de cadera y neumonía<sup>(23)</sup>.

Quetiapina fue el antipsicótico más utilizado (50,8% de los pacientes en tratamiento con algún antipsicótico), lo que coincide con datos internacionales<sup>(24,25)</sup> y de la misma policlínica en la población total de usuarios<sup>(26)</sup>. Si bien la quetiapina es un fármaco aprobado por agencias reguladoras internacionales para el uso en esquizofrenia y trastorno bipolar, se ha observado un uso "off label" como en trastornos del sueño, agitación o tratamientos de adicciones<sup>(27)</sup>. Si bien su perfil farmacodinámico le otorga una baja incidencia de efectos extrapiramidales, y lo hace un potencial buen candidato para su uso en adultos mayores<sup>(28)</sup> se debe destacar que algunas de las complicaciones más comunes son hipotensión ortostática, aumento de peso, trastornos metabólicos y constipación<sup>(29,30)</sup>.

En este estudio un 16,3% de los pacientes estaban en tratamiento con más de un antipsicótico. La polifarmacia antipsicótica además de los problemas relacionados a los efectos anticolinérgicos aumenta el riesgo de síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia y efectos metabólicos (aumento de peso, diabetes, dislipemia)<sup>(31)</sup>.

Datos de la población global de usuarios de la misma policlínica sugieren que puede existir un riesgo aumentado de la mortalidad en ese grupo en pacientes que reciben polifarmacia antipsicótica<sup>(3)</sup>.

Un 2,1% de los pacientes estaban en tratamiento con más de dos antipsicóticos. Si bien algunas combinaciones de fármacos antipsicóticos parecen ser beneficiosas, no existe evidencia que avale el uso de más de dos antipsicóticos, y esto aumenta el riesgo de RAM<sup>(32)</sup>.

### Antidepresivos

Por su efectividad, buena tolerancia y relativa seguridad, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los antidepresivos más prescritos, incluso en la tercera edad<sup>(33)</sup>. A nivel nacional el antidepresivo más utilizado es sertralina<sup>(34)</sup>.

Sertralina y escitalopram fueron los antidepresivos más utilizados en esta población. Un riesgo asociado a este grupo farmacológico es la hiponatremia<sup>(35,36)</sup>, que además es más frecuente en los adultos mayores<sup>(37)</sup>. Algunas de las consecuencias de la hiponatremia crónica son: fatiga, caídas, efectos a nivel de los huesos, aumento del riesgo de fracturas; además puede estar asociada a un aumento de la mortalidad<sup>(38)</sup>. Los ISRS incrementan la probabilidad de sangrado gástrico<sup>(39)</sup>, un riesgo que de base está aumentado en las personas mayores a 65 años<sup>(40)</sup>.

### Carga anticolinérgica

Este es uno de los primeros trabajos de nuestro medio que estima la carga anticolinérgica en población añosa. La escala DBI toma en cuenta la dosis del fármaco para el cálculo de la carga anticolinérgica. Un DBI >0 y ≤0,99 implica un riesgo moderado y ≥1 representa un riesgo alto de presentar efectos adversos anticolinérgicos. El 83% de los pacientes ≥65 años de la policlínica del Hospital Vilardebó estaban expuestos a una carga anticolinérgica alta (DBI ≥1). La carga anticolinérgica medida en esta escala es dosis dependiente. En este trabajo se encontraron varios individuos (35) en monoterapia con fármacos anticolinérgicos con dosis altas.

En la comparación con la población más joven no se encontraron diferencias en la carga anticolinérgica de ambos grupos. Los resultados del presente trabajo muestran que la edad del paciente no sería tomada en consideración como un factor diferencial al momento de prescribir.

Dos recursos utilizados en personas mayores como los criterios Beers de la Sociedad Americana de Geriátrica<sup>(17)</sup> y la herramienta para la Detección de Prescripciones Inapropiadas para Adultos Mayores (STOPP/START)<sup>(41)</sup> han clasificado varios fármacos con propiedades anticolinérgicas significativas como agentes potencialmente inapropiados en adultos mayores. Estudios en nuestro país en un servicio universitario

mostraron que un quinto (21,2%) de los pacientes de la población general  $\geq 65$  años tenían prescripciones inadecuadas según el criterio STOPP<sup>(42)</sup>.

Múltiples publicaciones internacionales refieren una relación entre la carga anticolinérgica medida mediante escalas, los resultados en la práctica clínica y el deterioro de la calidad de vida en los pacientes adultos mayores<sup>(12,14,15,43-49)</sup>.

En este sentido, desde la aparición de las primeras escalas y hasta la actualidad se han publicado varios artículos en los que se ha asociado una alta carga anticolinérgica en los adultos mayores a un alto riesgo de desarrollar delirium (confusión mental)<sup>(50,51)</sup>, fracturas de cadera<sup>(52)</sup>, ingresos hospitalarios<sup>(53)</sup>, mayor deterioro cognitivo, e incluso un aumento de la mortalidad<sup>(54)</sup>.

La revisión realizada por Campbell y colaboradores<sup>(55)</sup> de estudios llevados a cabo en la última década demuestra que la carga anticolinérgica es un factor de riesgo significativo asociado a demencia en una muestra de adultos mayores en diversos entornos asistenciales. Los hallazgos del riesgo moderado a severo de demencia con el uso de anticolinérgicos fueron consistentes en múltiples estudios, y hay evidencia de una relación dosis-respuesta para este aumento del riesgo. Los autores comunican que es sumamente necesario que los prescriptores comprendan la importancia de la carga anticolinérgica como factor de riesgo modificable. Concluyen que es necesario evaluar regularmente el estado cognitivo y la carga anticolinérgica antes de prescribir estos medicamentos para minimizar la morbilidad relacionada con los anticolinérgicos en los adultos mayores, lo que también es destacado en otras revisiones<sup>(56,57)</sup>.

Jessen y colaboradores<sup>(58)</sup> realizaron una revisión de tres estudios longitudinales que investigaron el riesgo de demencia asociado al uso de medicamentos anticolinérgicos. Aunque estos estudios utilizaron diferentes escalas anticolinérgicas para medir la exposición a la medicación, los tres trabajos informaron de un mayor riesgo de demencia con el uso de anticolinérgicos. Los autores concluyen que, en este sentido, deben evitarse estrictamente los fármacos anticolinérgicos de acción central, debido al aumento del riesgo de demencia a largo plazo, además de los efectos negativos agudos sobre la cognición (riesgo de confusión mental).

En nuestro estudio dos pacientes mayores de 65 años se encontraban en tratamiento con imipramina. La literatura sugiere que no deberían utilizarse antidepressivos tricíclicos en adultos mayores por su elevada carga anticolinérgica<sup>(19)</sup>.

De los antipsicóticos disponibles en nuestro medio, los que tienen los mayores efectos anticolinérgicos para todas las escalas y deberían utilizarse con precaución son: clorpromazina, olanzapina y clozapina. Algunos

autores destacan la importancia del monitoreo terapéutico de los fármacos, para ajustar la dosis y encontrar la mínima dosis efectiva para disminuir la incidencia de los efectos anticolinérgicos. En relación a los antipsicóticos y el monitoreo terapéutico, un claro ejemplo es el de clozapina<sup>(7,59)</sup>. Si bien este es el antipsicótico *gold standard* en la esquizofrenia resistente con una subutilización muy importante<sup>(60,61)</sup>, una reciente publicación<sup>(62)</sup> realizada por un consenso de expertos refiere que deberían utilizarse dosis menores de clozapina que las marcadas tanto por la FDA como por los prospectos de los laboratorios. Un efecto anticolinérgico importante de clozapina es su acción a nivel gastrointestinal: el antagonismo de los receptores M1 y M3 pueden inhibir la contracción del músculo liso intestinal<sup>(63)</sup>. Por este mecanismo clozapina induce hipomotilidad gastrointestinal, al parecer un efecto común y que puede ser más severo que la conocida agranulocitosis que requiere los controles mensuales hematológicos<sup>(64)</sup>. Los problemas de motilidad intestinal también son más frecuentes en personas mayores<sup>(65)</sup>. Es importante monitorear esta reacción adversa y, si es necesario, comenzar un tratamiento laxante preventivo<sup>(66)</sup>.

Oxibutinina es un fármaco utilizado para la incontinencia urinaria que también debería evitarse en adultos mayores por su marcado efecto anticolinérgico. En este estudio cinco pacientes lo estaban recibiendo. En aquellos pacientes que ya sufren una fuerte carga anticolinérgica por la farmacoterapia que reciben, se deberían buscar estrategias alternativas como las estrategias de fortalecimiento de la musculatura del piso pélvico<sup>(19)</sup>.

Algunos autores<sup>(67)</sup> sugieren que los antiparkinsonianos deberían evitarse como coadyuvantes del tratamiento antipsicótico por los efectos anticolinérgicos que producen. Se conoce que incluso pueden agravar la disquinesia tardía por neurolepticos y tendrían potencial adictivo<sup>(68)</sup>.

Los profesionales de la salud deben ser conscientes del importante problema de salud pública que implica el riesgo de iatrogenia en la población  $\geq 65$  años. Varios factores hacen que esta población sea más susceptible a la aparición de RAM por su terapia farmacológica. Los cambios fisiológicos relacionados con la edad inciden en la absorción y disposición de los fármacos. Una eliminación del fármaco disminuida con la edad justifica la utilización de dosis menores que las dosis estándar. Por lo tanto, la terapia farmacológica en esta población debe ser individualizada, con énfasis en evitar la polifarmacia innecesaria, y en el uso de la dosis mínima eficaz de cada fármaco. Son imprescindibles nuevas estrategias preventivas y educativas para minimizar los problemas que puedan existir con el uso de los tratamientos en los adultos mayores.

Sería importante profundizar en estudios nacionales

que evalúen el impacto de los tratamientos farmacológicos en la calidad de vida de los pacientes mayores de 65 años.

### Limitaciones

Los datos fueron obtenidos exclusivamente del programa de Farmacia del Hospital Vilardebó y no se tuvieron en cuenta otros medicamentos que los pacientes puedan estar recibiendo, por lo que el dato final de la carga anticolinérgica puede estar subestimado. Por otro lado, al utilizarse una medida indirecta de consumo como la dispensación existe un riesgo de que los datos estén sobreestimados y que los pacientes no consuman todos los medicamentos que se les dispensa en la farmacia.

En este estudio no se recopiló la información sobre el diagnóstico de los pacientes. Toto y colaboradores<sup>(7)</sup> informaron en su estudio de pacientes psiquiátricos alemanes que a aquellos con diagnóstico de esquizofrenia (F20 según la CIE-10, OMS) se les prescribió una combinación con una mayor carga anticolinérgica en comparación con el resto de los diagnósticos en salud mental.

Una de las principales limitaciones de la escala utilizada (y de todas las escalas) es que no tienen en cuenta la exposición sistémica a los fármacos, su distribución en el cerebro o la interacción entre ellos. En nuestro trabajo no se tuvo en cuenta el tiempo de exposición a fármacos anticolinérgicos. Estudios anteriores<sup>(3)</sup>, en una población muy similar, sugieren que los tratamientos son sumamente largos, incluso para fármacos antiparkinsonianos.

Otro aspecto importante a considerar es que varias de las escalas, incluida la que se utilizó en este estudio (DBI) no consideran al biperideno y la profenamina en el repertorio de fármacos con un claro efecto anticolinérgico (puede ser que no estén disponibles en los países de origen de las escalas) y en nuestro medio ambos son muy utilizados.

### Conclusiones

En este estudio fue posible identificar algunos aspectos de seguridad que pueden estar afectando la calidad de vida de los pacientes adultos mayores como ser: el tipo de benzodiazepinas prescritas ya que las mismas no son las adecuadas en esta población, el uso de imipramina y de antiparkinsonianos. La edad de los pacientes no resultó ser una variable que se tenga en cuenta al momento de la prescripción.

Es fundamental profundizar en estudios que muestren la dimensión del problema que existe con la prescripción en la tercera edad para mejorar el uso de los medicamentos y buscar estrategias de formación que minimicen este potencial riesgo que repercute adversamente en la salud de los pacientes.

### Summary

**Introduction:** patients aged 65 years or older are at increased risk for exposure to adverse drug reactions because of their physiological status. Some risks are associated with the anticholinergic burden of medication, and others with the safety profile of each drug.

**Objective:** to perform an analysis of pharmacological treatments for patients aged 65 years old or older and their possible clinical implications, given the potential risks of adverse drug reactions.

**Method:** a descriptive, cross-sectional, observational, naturalistic, observational study of the pharmacological treatment of users aged 65 years old or older of the outpatient service at Vilardebó Hospital, between May and August 2021, was performed. A calculation was made of the anticholinergic burden of treatments and a comparison of this burden was made with a sample of patients under 65 years of age.

**Results:** 356 patients (83.0%)  $\geq$  65 years old were at high risk of having some kind of effect from their anticholinergic burden and this risk was similar to patients younger than 65 years. A total of 344 patients were in treatment with a benzodiazepine. The prescription of flunitrazepam (47.6%) and clonazepam (32.6%) stood out. While 289 patients (67.4%) were in treatment with an antipsychotic, 9 patients were on more than 2 antipsychotics. Two patients were on imipramine and 49 patients were in treatment with some antiparkinsonian drugs.

**Conclusions:** patients older than 65 years old are exposed to a high risk of suffering adverse drug reactions as a consequence of a high anticholinergic load (similar to that of the younger population studied) and a marked polypharmacy. In addition, some practices should be avoided, such as the prescription of certain types of benzodiazepines used in this population, as well as minimizing the use of imipramine and antiparkinsonian drugs. It is necessary to look for training strategies to minimize this potential risk that adversely affects the health of patients.

### Resumo

**Introdução:** pacientes com 65 anos ou mais, devido à sua condição fisiológica, estão mais propensos a serem expostos a reações adversas a medicamentos. Alguns riscos estão associados à carga anticolinérgica do fármaco e outros ao perfil de segurança de cada um dos medicamentos.

**Objetivo:** realizar uma análise dos tratamentos farmacológicos para pacientes  $\geq$  65 anos de idade e sua possível implicação clínica, devido aos riscos potenciais decorrentes de reações adversas.

**Método:** foi realizado um estudo descritivo, transversal, observacional, naturalístico do tratamento far-



macológico de pacientes  $\geq 65$  anos da Policlínica Hospitalar de Vilardebó, entre maio e agosto de 2021. A carga anticolinérgica dos tratamentos foi calculada e foi feita uma comparação com a de uma amostra de pacientes com menos de 65 anos.

**Resultados:** 356 pacientes (83,0%)  $\geq 65$  anos apresentaram alto risco de ter algum efeito devido à sua carga anticolinérgica e esse risco foi semelhante aos pacientes com menos de 65 anos. Um total de 344 pacientes estava em tratamento com algum benzodiazepínico, com destaque para o uso de flunitrazepam (47,6%) e clonazepam (32,6%). 289 pacientes (67,4%) receberam algum antipsicótico e 9 pacientes estavam tomando mais de 2 antipsicóticos. Dois pacientes estavam sendo tratados com imipramina e 49 estavam recebendo um antiparkinsoniano.

**Conclusões:** pacientes com mais de 65 anos estão expostos a um alto risco de sofrer reações adversas a medicamentos em decorrência de uma carga anticolinérgica elevada (semelhante à da população mais jovem estudada) e de uma polifarmácia acentuada. Além disso, algumas práticas devem ser evitadas, como a prescrição de determinados tipos de benzodiazepínicos que são utilizados nessa população, além de minimizar o uso de imipramina e antiparkinsonianos. É necessário buscar estratégias de formação que reduzam ou minimizem esse risco potencial que afeta negativamente a saúde dos pacientes.

## Bibliografía

1. Armstrong KS, Temmingh H. Prevalence of and factors associated with antipsychotic polypharmacy in patients with serious mental illness: findings from a cross-sectional study in an upper-middle-income country. *Braz J Psychiatr* 2017; 39(4):293-301. doi: 10.1590/1516-4446-2016-2015.
2. Cotes RO, Goldsmith DR, Kopelovich SL, Lally CA, Druss BG. Characteristics of Medicaid recipients receiving persistent antipsychotic polypharmacy. *Community Ment Health J* 2018; 54(6):699-706. doi: 10.1007/s10597-017-0183-y.
3. Olmos I, Toledo M, Mato M, Giraldez G, Ricciardi C, Frontini M. Estudio de utilización de psicofármacos en usuarios de la policlínica del Hospital Vilardebó con diagnóstico de esquizofrenia (años 2006 y 2016). *Rev Psiquiatr Urug* 2021; 85(1):28-42.
4. Anathnam S, Powis RA, Cracknell AL, Robson J. Impact of prescribed medications on patient safety in older people. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3(4):165-74. doi: 10.1177/2042098612443848.
5. Bates DW, Singh H. Two decades since to err is human: an assessment of progress and emerging priorities in patient safety. *Health Affairs (Millwood)* 2018; 37(11):1736-43. doi: 10.1377/hlthaff.2018.0738.
6. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Green-span A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(7):1333-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x.
7. Toto S, Hefner G, Hahn M, Hiemke C, Roll SC, Wolff J, et al. Current use of anticholinergic medications in a large naturalistic sample of psychiatric patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2021; 128(2):263-72. doi: 10.1007/s00702-020-02298-5.
8. Back C, Wittmann M, Haen E. [Delirium induced by drug treatment]. *Ther Umsch* 2011; 68(1):27-33. doi: 10.1024/0040-5930/a000116.
9. Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6(1):31-41.
10. McEvoy JP. The clinical use of anticholinergic drugs as treatment for extrapyramidal side effects of neuroleptic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3(5):288-302.
11. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 2000; 93(9):457-62. doi: 10.1177/014107680009300903.
12. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2015; 15:31. doi: 10.1186/s12877-015-0029-9.
13. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007; 167(8):781-7. doi: 10.1001/archinte.167.8.781.
14. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Santos-Ramos B. Anticholinergic risk: use and limitations of anticholinergic scales. *Eur J Intern Med* 2015; 26(10):e65-6. doi: 10.1016/j.ejim.2015.08.014.
15. Kouladjian O'Donnell L, Gnjjidic D, Nahas R, Bell JS, Hilmer SN. Anticholinergic burden: considerations for older adults. *J Pharm Prac Res* 2017; 47(1):67-77. doi: org/10.1002/jppr.1303.
16. Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):112-9. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/213> [Consulta: 24 marzo 2022].
17. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11):2227-46. doi: 10.1111/jgs.13702.
18. Danza Á, Rodríguez Branco M, López Pampín M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, et al. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):120-7. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/214> [Consulta: 24 marzo 2022].
19. Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv* 2004; 55(3):233-5. doi: 10.1176/appi.ps.55.3.233.
20. Maletta GJ. Use of benzodiazepines in elderly patients. *May Clin Proc* 1996; 71(11):1124. doi: 10.4065/71.11.1124.
21. Mato M, Toledo M, Olmos I, Frontini M, Nan F, Parpal L, et al. Estudio de consumo de benzodiazepinas en la policlínica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug* 2012; 76(1):25-34.

22. Uruguay. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Recomendaciones para el uso de benzodiazepinas en Uruguay. Julio 2016. Disponible en: [www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones\\_uso\\_benzodiazepinas.pdf](http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones_uso_benzodiazepinas.pdf) [Consulta: 31 mayo 2002].
23. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis in an Australian health care claims database. *Drug Saf* 2011; 34(7):567-75. doi: 10.2165/11588470-000000000-00000.
24. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open* 2014; 2(4):E225-32. doi: 10.9778/cmajo.20140009. eCollection 2014 Oct.
25. Tveito M, Handal M, Engedal K, Smith RL, Høiseth G, Skurtveit S. Prescribing of antipsychotic drugs to older patients living at home 2006–18. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2019; 139(16). doi: 10.4045/tidsskr.19.0233.
26. Mato M, Olmos I, Toledo. Evolución del consumo de antipsicóticos en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug* 2017; 81(2):106-12.
27. Waal H, Vold JH, Skurtveit SO. Quetiapine abuse – myth or reality? *Tidsskrift Nor Legeforen* 2020; 140(12). doi: 10.4045/tidsskr.20.0059.
28. Tariot I, Ismail MS. Use of quetiapine in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 13:21-6.
29. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Therap* 2016; 41(1):7-18. doi: 10.1111/jcpt.12357.
30. Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo C, Rojo R, Gómez-Huelgas R. Real-world data on the adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: a systematic review of population-based studies. *Adv Ther* 2021; 38(5):2491-2512. doi: 10.1007/s12325-021-01689-8.
31. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(4):527-42. doi: 10.1517/14740338.2012.683523.
32. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatr* 2018;17(2):149-60. doi: 10.1002/wps.20516.
33. Roose SP, Schatzberg AF. The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(4 Suppl 1):S1-7. doi: 10.1097/01.jcp.0000162807.84570.6b.
34. Pagano E, Domínguez V, Speranza N, Barboza L, Tamosiunas G. Evaluación del consumo en antidepressivos en la población uruguaya entre 2010 y 2014. *Rev Méd Urug* 2021; 37(3):e203. doi: 10.29193/RMU.37.3.3.
35. Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(6):883-92. doi: 10.1517/17425255.2015.1021684.
36. Jung YE, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(7):437-43. doi: 10.5414/cp201500.
37. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 2017; 12:1957-65. doi: 10.2147/CIA.S138535.
38. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med* 2009; 122(7):679-86. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.11.033.
39. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Lewis JD. Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):337-44. doi: 10.1517/14740338.4.2.337.
40. Lenti MV, Pasina L, Cococcia S, et al. Mortality rate and risk factors for gastrointestinal bleeding in elderly patients. *Europ J Inter Med* 2019; 61:54-61. doi: 10.1016/j.ejim.2018.11.003.
41. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145.
42. Maldonado C, Vázquez M, Guevara N, Fagiolino P. Use of STOPP/START criteria to perform active pharmacovigilance in the elderly. *J Pharmacovigilance* 2014 doi: 10.4172/2329-6887.1000146.
43. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association between anticholinergic medication burden and health related outcomes in the “oldest old”: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2015; 32(10):835-48. doi: 10.1007/s40266-015-0310-9.
44. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results—how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(11):1299-1314. doi: 10.1007/s00228-015-1932-x.
45. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008. doi: 10.2217/1745509X.4.3.311.
46. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175(3):401-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
47. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(12):2203-10. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02009.x.
48. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018; 361:k1315. doi: 10.1136/bmj.k1315.
49. Szabo SM, Gooch K, Schermer C, Walker D, Lozano-Ortega G, Rogula B, et al. Association between cumulative anticholinergic burden and falls and fractures in patients with overactive bladder: US-based retrospective cohort study. *BMJ Open* 2019; 9(5):e026391. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026391.
50. Naja M, Zmudka J, Hannat S, Liabeuf S, Serot JM, Jouanny P. In geriatric patients, delirium symptoms are related

- to the anticholinergic burden. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16(4):424-31. doi: 10.1111/ggi.12485.
51. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mat-tace-Raso FU. Anticholinergic drug burden and delirium: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22(1):65-73. e4. doi: 10.1016/j.jamda.2020.04.019.
  52. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman Jr GH, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for emergency psychiatry Project BETA psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med* 2012; 13(1):26-34. doi: 10.5811/west-jem.2011.9.6866.
  53. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Ger Soc* 2014; 62(10):1916-22. doi: 10.1111/jgs.13054.
  54. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(2):209-20. doi: 10.1111/bcp.12617.
  55. Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P, Perk S, Wielage RC, Boustani MA, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive impairment and health care utilization among a diverse ambulatory older adult population. *Pharmacotherapy* 2016; 36(11):1123-31. doi: 10.1002/phar.1843.
  56. Chatterjee S, Talwar A, Aparasu RR. Anticholinergic medications and risk of dementia in older adults: Where are we now? *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19(10):1251-67. doi: 10.1080/14740338.2020.1811227.
  57. Broder JC, Ryan J, Shah RC, Lockery JE, Orchard SG, Gilmartin-Thomas JF, et al. Anticholinergic medication burden and cognitive function in participants of the ASPREE study. *Pharmacotherapy* 2022; 42(2):134-44. doi: 10.1002/phar.2652.
  58. Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M, Bickel H, Pentzek M, Riedel-Heller S, et al. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260 (Suppl 2):S111-5. doi: 10.1007/s00406-010-0156-4.
  59. Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, Kopeček M, et al. European whites may need lower minimum therapeutic clozapine doses than those customarily proposed. *J Clin Psychopharmacol* 2021; 41(2):140-7. doi: 10.1097/JCP.0000000000001341.
  60. Cetin M. Clozapinofobia: fear of prescribers of Clozapine for treatment of schizophrenia. *Bull Clin Psychopharmacol* 2014; 24(4): 295-301. doi: 10.5455/bcp.20141223052008.
  61. Toledo M, Olmos I, Ricciardi C. ¿Paradoja! La clozapina y su uso marginal. *Rev Psiquiatr Urug* 2018; 82(1):84-7.
  62. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry* 2022; 55(2):73-86. doi: 10.1055/a-1625-6388.
  63. Every-Palmer S, Inns SJ, Grant E, Ellis PM. Effects of clozapine on the gut: cross-sectional study of delayed gastric emptying and small and large intestinal dysmotility. *CNS Drugs* 2019; 33(1):81-91. doi: 10.1007/s40263-018-0587-4.
  64. Every-Palmer S, Newton-Howes G, Clarke MJ. Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1(1):CD011128. doi: 10.1002/14651858.CD011128.pub2.
  65. O'Mahony D, O'Leary P, Quigley EM. Aging and intestinal motility: a review of factors that affect intestinal motility in the aged. *Drugs Aging* 2002; 19(7):515-27. doi: 10.2165/00002512-200219070-00005.
  66. Attard A, Iles A, Attard S, Atkinson N, Patel A. Clozapine: why wait to start a laxative? *BJ Psych Adv* 2019; 25:377-86. doi: 10.1192/bja.2019.42.
  67. Koola MM. Anticholinergics to treat antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: time to avoid this practice. *Asian J Psychiatr* 2018; 31:100-1. doi: 10.1016/j.ajp.2018.01.009.
  68. Dilsaver SC. Antimuscarinic agents as substances of abuse: a review. *J Clin Psychophar* 1988; 8(1):14-22. doi: 10.1097/00004714-198802000-00003.

Ismael Olmos, ORCID 0000-0002-3074-7637. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Diana Angulo, ORCID 0000-0002-5747-4384. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Mauricio Mato, ORCID 0000-0002-5741-4752. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Carina Ricciardi, ORCID 0000-0001-6623-0632. Análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Mauricio Toledo, ORCID 0000-0001-9055-7432. Análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Marta Vázquez, ORCID 0000-0002-8459-4859. Análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.