



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Síndrome Confusional Agudo y carga anticolinérgica en ancianos hospitalizados en servicios médicos

Alumno (Apellidos, nombre): Sánchez Martínez, Inmaculada

Tutor (Apellidos, nombre): Mas Serrano, Patricio

Curso: 2016/2017

RESUMEN

Objetivos: conocer la relación entre la carga anticolinérgica recibida (CAR) y la aparición de delirio en ancianos hospitalizados a cargo de servicios médicos. Conocer los fármacos implicados, así como las principales características de los pacientes que lo padecen frente a los que no.

Material y Métodos: estudio de casos y controles retrospectivo. Se analizará la CAR media diaria recibida durante el ingreso en pacientes ancianos hospitalizados a cargo de cualquiera de los servicios médicos de un hospital comarcal, hasta la aparición del delirio (caso) o abandono del centro sin experimentar delirio, por alta o fallecimiento (control). Se recogerán otras características como edad, sexo, Índice de comorbilidad Charlson, días de ingreso, fármacos recibidos, servicio responsable o presencia de sondaje. Se incluirán pacientes con 75 años o más que hayan ingresado a cargo de cualquiera de los servicios no quirúrgicos con prescripción electrónica asistida en un hospital comarcal entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016. Serán excluidos pacientes con dependencia al alcohol y/o a fármacos hipnóticos-sedantes. También aquellos con encefalopatía hipertensiva o hipercápnica, reingresados por síndrome confusional previo o procedentes de cualquier unidad quirúrgica y/o de cuidados intensivos. Se seleccionarán dos controles por caso, agrupados por índice de Charlson. Tanto casos como controles serán seleccionados a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del centro (Códigos de diagnóstico CIE-9 como 780.09, 298.0 y 293.1). La carga anticolinérgica se calculará mediante las escalas *Anticholinergic Risk Scale* y *Anticholinergic Burden Scale*. Las características de los pacientes incluidos y los fármacos recibidos se recogerán de la aplicación de prescripción electrónica del centro y de la historia clínica electrónica. Para el análisis bivariante entre CAR media y delirio se utilizará el test T-Student para muestras independientes (en caso de pruebas de normalidad superada de la distribución de CAR). El resto de variables cualitativas se analizarán mediante prueba chi cuadrado. El análisis ajustado multivariante se llevará a cabo mediante análisis de regresión logística.

PALABRAS CLAVE: delirio, ancianos, hospitalización, anticolinérgicos, casos-controles.

ABSTRACT

Objectives: To find out the relation between anticholinergic burden and delirium in elderly patients who have been hospitalized in medical units. To identify involved drugs, and main characteristics and differences between those patients presenting delirium compared with those who do not.

Material and Methods: retrospective case-control study, where medium anticholinergic daily burden will be analyzed in a sample of elderly patients until delirium starts (case) or the patient leaves the hospital due to death or discharge (control). Other patients' characteristics such as age, gender, Charlson Comorbidity index, hospitalization days, taken drugs, responsible department and urinary sound will be also collected from electronic prescription system and Clinical Electronic History. Sampled patients shall include 75 years old elders who have been hospitalized from January to December 2016 in a local hospital's departments through assisted electronic prescription by non-surgical services. Patients with alcohol or hypnotic drugs dependency will be not included. Other exclusion criteria will be being diagnosed with hypertensive or hypercapnic encephalopathy, previous admission due to delirium or patients referred from surgical departments or intensive care units. Charlson Comorbidity Index will be used to match two controls with each sampled case.

Both case and controls will be sampled according to date from the Hospital's Minimal Basic Data Set. Anticholinergic burden will be calculated using the Anticholinergic Risk Scale and the Anticholinergic Burden Scale. Patient's characteristics and taken drugs will be collected from pharmaco-therapeutic electronic prescription system in the Hospital and electronic clinical history. Bivariate analysis on mean anticholinergic burden and delirium will be developed through T-Student test for independent groups. Chi Squared test will be used to analysis qualitative variables. Multivariate adjusted analysis will implemented with logistic regression.

KEY WORDS: delirium, elderly, hospitalization, anticholinergic, case-control.

INDICE:

1.	INTRODUCCIÓN	5
1.1.	Concepto y situación del síndrome confusional agudo	5
1.2.	Tipos de delirio y mecanismos de aparición	5
1.3.	Factores predisponentes y precipitantes. Papel de la carga anticolinérgica.....	6
1.4.	Escalas de medida de la carga anticolinérgica	7
2.	HIPÓTESIS	7
3.	OBJETIVOS	8
4.	METODOLOGÍA	8
4.1.	Diseño	8
4.2.	Sujetos de estudio	8
4.3.	Tamaño muestral	9
4.4.	Variables a estudio	10
4.5.	Recogida de variables. Fuentes de datos.....	11
4.6.	Análisis de datos	12
4.7.	Dificultades y limitaciones	12
5.	PLAN DE TRABAJO	13
5.1.	Cronograma de las actividades	13
5.2.	Equipo investigador: distribución de las tareas.....	14
5.3.	Equipo investigador: experiencia	14
6.	ASPECTOS ÉTICOS	15
7.	ALICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	15
8.	PRESUPUESTO	15
9.	BIBLIOGRAFÍA	16
10.	<u>ANEXOS</u>	19

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y situación del síndrome confusional agudo

Se entiende por delirium o síndrome confusional agudo (SCA) un síndrome de etiología diversa de comienzo agudo (horas o incluso días) y curso fluctuante a lo largo del día, que cursa con alteración del nivel de conciencia y/o atención, y puede ser acompañado de cambios emocionales autonómicos y conductuales¹. La palabra delirium procede de la palabra latina “lira” o “surco” y su significado indicaba que deliraban quienes se salían del surco arado. La fisiopatología implicada no se conoce totalmente y sin embargo la aparición de SCA en ancianos hospitalizados es una circunstancia frecuente: entre un 10-40% de todos los pacientes ingresados lo experimentan². En nuestro país las tasas globales de incidencia pueden oscilar entre el 16%³ y 25,4% en ancianos⁴, pero esas cifras varían según la edad y el tipo de población (siendo de hasta 48% en mayores de 94 años con fractura de fémur⁵ o incluso hasta 80% en pacientes terminales⁶).

La aparición de episodios de delirio durante la estancia hospitalaria se ha relacionado con un mayor consumo de recursos (económicos y humanos), mayor morbimortalidad con prolongación de la estancia e incluso mayor mortalidad. Se ha estimado que la mortalidad hospitalaria de pacientes con delirium varía del 11% al 41%, y que su mortalidad al año es de un 38%⁷. Hay descritos porcentajes incluso entre 22% y 76% para quienes desarrollan delirio incidente durante su estancia⁸. El delirio ya ha sido identificado como diagnóstico con el que lograr una mejora en la calidad de la atención al anciano frágil¹⁷. La detección precoz de pacientes en situación de riesgo al ingreso puede ser útil en la prevención de la aparición de delirio, pero desafortunadamente esa identificación de pacientes candidatos no es frecuente: dos tercios de los casos pueden pasar desapercibidos⁹ y sólo llega a incluirse el diagnóstico de SCA en el 50% de los informes al alta¹⁰. Tanto las unidades de paliativos, cuidados intensivos y quirúrgicas como los servicios médicos (Medicina interna o Geriátrica) cuentan con frecuentes episodios agudos identificados como delirio en ancianos hospitalizados.

1.2. Tipos de delirio y mecanismos de aparición

En función de los síntomas podemos clasificar su manifestación en delirio hiperactivo, hipoactivo o mixto⁸. La forma clínica más frecuente es la hipoactiva, donde el paciente se

manifiesta somnoliento, decaído y bradipsíquico pero es la menos identificada y por tanto la que peores consecuencias puede ocasionar (riesgo de fracturas y caídas). La forma hiperactiva, donde aparecen alucinaciones, delirios y agitación psicomotriz es la antes reconocida.

El mecanismo de instauración es complejo y no se conoce en su totalidad pero se sabe que existen alteraciones en los neurotransmisores, responsables en parte de la clínica del mismo¹. Principalmente existe un déficit colinérgico central, asociado a las alteraciones cognitivas y perceptivas, emocionales y de la alteración del ciclo sueño-vigilia, por lo que el empleo de fármacos anticolinérgicos estaría contraindicado. La acetilcolina juega un importante papel a nivel de Sistema Nervioso Central y aparece involucrada en diferentes procesos cognitivos como la memoria, aprendizaje...¹¹. Inversamente al déficit de actividad colinérgica, aparece hiperfunción dopaminérgica, que podría justificar la incapacidad para mantener la atención. La mayoría de neurolépticos bloquean receptores dopaminérgicos, algunos estimulando secundariamente la producción de acetilcolina, por lo que podrían ser útiles.

1.3. Factores predisponentes y precipitantes. Papel de la carga anticolinérgica

Para que se produzca un episodio de síndrome confusional se precisan, por un lado, los factores precipitantes (responsables últimos del cuadro) y, por otro, la susceptibilidad individual (factores predisponentes)¹². Los factores predisponentes pueden ser muy variados, pero entre otros, la demencia, la enfermedad grave y la edad (por orden creciente) junto con la polifarmacia¹³, han sido los más frecuentemente implicados. Como medida del grado de enfermedad se ha planteado que el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) (ver anexo) puede también ser útil en la valoración de pacientes incluidos en estudios sobre SCA¹¹. Entre los precipitantes o externos que pueden desencadenar esta situación se encuentra el empleo de fármacos anticolinérgicos (como antes se ha comentado), considerados en general potencialmente inapropiados en mayores de 65 años. El anciano es mucho más sensible a la aparición de efectos adversos asociados a la farmacoterapia, aún más cuanto mayor es el número de fármacos que recibe. Existen revisiones conocidas con medicación considerada inapropiada para este grupo de pacientes y adaptadas a nuestro entorno, como es el caso de los fármacos con actividad anticolinérgica: antidepresivos tricíclicos, antibióticos como tobramicina o clindamicina, neurolépticos como tioridazina, clorpromazina y olanzapina¹⁵.

Recientemente incluso otros fármacos con menor poder anticolinérgico también se han asociado con la aparición de delirio (furosemida, levofloxacino, digoxina, citalopram¹⁶).

1.4. Escalas de medida de la carga anticolinérgica

Algunos datos sobre la medida de asociación sugieren una probabilidad mayor de aparición de delirio entre los pacientes con elevación de carga anticolinérgica medida mediante escala ARS (OR 1,44, 95% IC=1,07-1,94)¹⁸, mientras que otros no detallan el instrumento empleado para valorar esa carga anticolinérgica, sino simplemente la presencia o ausencia de fármacos anticolinérgicos¹⁹. Existen publicadas 10 escalas para la valoración de la carga anticolinérgica, pero no se ha demostrado superioridad de una frente a otra¹⁹ y no cuentan con uniformidad determinada entre ellas²⁰. Sí han mostrado relación con el desarrollo de desórdenes cognitivos la *Anticholinergic Risk Scale* (ARS)²¹ y la *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB)²² (Anexos 1 y 2). La escala ARS es una de las pocas que ha demostrado predecir la actividad anticolinérgica sérica total de forma significativa, y aparece descrita en nuestro medio como la única con capacidad para predecir delirio incidente²³.

La carga anticolinérgica ha sido evaluada como factor de riesgo de delirio en subpoblaciones de pacientes a cargo de traumatología, geriatría, cuidados intensivos y paliativos. Sin embargo, se conoce mucho menos lo que ocurre en la mayoría de servicios médicos y el papel que la carga anticolinérgica pueda jugar a la hora de la prevención e identificación de pacientes susceptibles. El papel tanto del facultativo responsable como del equipo de enfermería es indiscutible, si bien los farmacéuticos clínicos no cuentan con participación o implicación conocida en el abordaje del delirio durante la estancia hospitalaria. Sin embargo, sí que se ha comprobado la necesidad de intervenciones con carácter múltiple para reducir la incidencia de delirio en estos pacientes²⁴. La implicación del servicio de farmacia como parte de una estrategia multidisciplinar en la que se incluya la evaluación de la carga anticolinérgica diaria para la identificación de pacientes en riesgo de delirio no ha sido establecida y podría ayudar a la detección del síndrome y a su prevención.

2. HIPÓTESIS

Una elevada carga anticolinérgica en ancianos hospitalizados se relaciona con mayor probabilidad de aparición de delirio también **en servicios médicos**. Su medida por parte del

servicio de farmacia puede ser útil a la hora de detectar estrategias farmacológicas de prevención.

3. OBJETIVOS

- Principal (objetivo 1): conocer la relación entre el nivel de carga anticolinérgica en ancianos hospitalizados en **servicios médicos** y su relación con la aparición de delirio.

- Específicos:

(objetivo 2) Conocer el nivel de carga anticolinérgica resultante tras la aplicación en los pacientes incluidos de las escalas ARS y ACB.

(objetivo 3) Conocer las características principales de los pacientes que lo padecen, así como los fármacos implicados.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño

Estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles. Se consideran casos aquellos pacientes que hayan tenido al menos un episodio de delirio documentado en el informe al alta durante el ingreso en un servicio no quirúrgico. Controles serán aquellos pacientes sin episodio de delirio documentado pero con ingreso también a cargo de cualquiera de los servicios médicos posibles. Se analizará la carga anticolinérgica media a la que fue sometido el paciente hasta la aparición del delirio (casos) o abandono del centro por alta o fallecimiento pero sin que el paciente haya manifestado delirio. Se aplicarán las escalas ARS y ACB mediante la herramienta *ANTICOLINERGIC BURDEN CALCULATOR* (®). (Ver anexos) Los controles se agruparán según el valor obtenido al calcular ICC (ver anexos) (2 controles por caso con índice de valor similar), ya que en general se considera la siguiente escala:

- ausencia de comorbilidad: 0-1 punto
- comorbilidad baja: 2 puntos
- Comorbilidad alta igual o superior a 3 puntos

4.2. Sujetos de estudio

- Población diana: ancianos en riesgo de delirio hospitalizados en servicios médicos.
- Población accesible: ancianos hospitalizados en **servicios médicos** del Hospital Comarcal de la Vega Lorenzo Guirao.
- Población elegible: pacientes ≥ 75 años que ingresan a cargo de Medicina Interna, Neumología, Neurología, Cardiología, Aparato Digestivo, Geriátrica y Unidad de Corta estancia en el hospital de la Vega Lorenzo Guirao.
- Criterios de inclusión: pacientes ≥ 75 años con ingreso en cualquiera de los servicios médicos anteriormente citados durante 2016 y sin traslado durante su estancia a ningún otro centro.
- Criterios de exclusión: pacientes con dependencia al alcohol o a fármacos hipnóticos-sedantes. También aquellos con síndrome confusional como motivo de ingreso, encefalopatía hipertensiva, encefalopatía hipercápnica, reingresados por síndrome confusional previo o procedentes de cualquier unidad quirúrgica y/o de cuidados intensivos de referencia.

4.3. Tamaño muestral

En relación al delirio según la exposición a la carga anticolinérgica se han encontrado pocas referencias en nuestro medio, pero algunas cifras indican un 80% aproximado de casos de delirio en expuestos a fármacos anticolinérgicos frente a un 43% de exposición sin que aparezca delirio³. Con esa información y para un nivel de confianza del 95% y una potencia del 85%, se calcula que serán necesarios **23 casos** y **46 controles** agrupados por ICC, seleccionando 2 controles por caso.

Se trata de un tamaño muestral reducido en función de la elevada prevalencia esperada de delirio en expuestos. Sería interesante realizar un estudio piloto previo para conocer si nuestros datos coinciden con las cifras indicadas. En este punto es interesante destacar que en un trabajo con diseño similar a éste se trabaja con un tamaño muestral parecido (22 casos y 52 controles), a pesar de que el estudio nace con el objetivo de valorar SCA asociado a la carga anticolinérgica recibida en pacientes con derrame cerebral.²⁵

Estrategia de muestreo: muestreo probabilístico aleatorio simple a partir del listado de historias clínicas de pacientes con diagnóstico al alta de SCA (casos) y sin SCA que hayan sido ingresados entre 1/1/2016 y 31/12/2016. Si el número de casos aportados desde el

servicio de Admisión fuese inferior al requerido, se ampliaría el marco temporal hasta el 31 de mayo de 2017 (6 meses más).

4.4. Variables a estudio

- Objetivo 1:

Variable dependiente: presencia de al menos 1 episodio documentado en la Historia Clínica de SCA durante los días de hospitalización, diagnosticado según la escala *Confussion Assessment Method* (CAM), dado que es la herramienta habitualmente empleada en el centro. (Ver anexo)

Variable independiente: Se calculará la carga anticolinérgica media diaria que recibe el paciente desde el día 0 (ingreso) y hasta que se produzca la aparición del cuadro de delirio, el alta o el fallecimiento (si se produjera). Se incluirá cualquier tratamiento farmacológico recibido por el paciente durante su hospitalización: tanto el tratamiento hospitalario como ambulatorio, en el caso de que éste se mantenga durante el ingreso. Se emplearán las escalas ARS y ACB.

Nombre y tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
<u>Independiente:</u> carga anticolinérgica media diaria	Efecto acumulativo de la toma de uno o más fármacos con capacidad de desarrollo de efectos adversos anticolinérgicos	Cálculo de la media diaria de la aplicación de las escalas ARS y ACB	De intervalo
<u>Dependiente:</u> presencia de síndrome confusional agudo	Episodio de afectación del nivel de conciencia/atención acompañado de cambios emocionales	Diagnostico de SCA en el informe al alta	Dicotómica (si/no)

- Objetivos 2 y 3: se registrarán los siguientes datos para cada sujeto de estudio:

*servicio responsable: servicio del cual depende el paciente durante el episodio de hospitalización.

*días de ingreso: número de días completos de estancia hospitalaria en el centro

*variables demográficas: sexo, edad (años cumplidos en el momento de alta)

*fármacos empleados:

- descripción del fármaco: se registrarán los principios activos implicados en el cálculo de la carga anticolinérgica según denominación oficial española (DOE)
- número de fármacos (polifarmacia si/no): se considerará que el paciente ha recibido polifarmacia si el número medio de fármacos diarios prescritos ha sido de 5 ó más (fármacos con diferente principio activo)
- *presencia de sondaje urinario: si el paciente ha precisado sonda urinaria permanente durante su estancia

Por tanto, las variables a recoger se podrán clasificar como:

- cuantitativas:
 - continuas: edad, número de días de ingreso, carga anticolinérgica media diaria
 - discretas: ICC: sin comorbilidad (0-1 punto), comorbilidad baja (2 puntos), comorbilidad alta (≥ 3 puntos).
- cualitativas: presencia durante los días de estancia de SCA (si/no), sexo, polifarmacia (sí/no), servicio responsable, sondaje urinario (si/no).

4.5. Recogida de variables. Fuentes de datos.

El listado de casos se obtendrá del CMBD tras solicitud correspondiente en el Servicio de Admisión. La recogida de datos clínicos y demográficos se realizará por parte del Servicio de Farmacia mediante análisis retrospectivo de la información incluida en la historia clínica informatizada (*SELENE*®). Se pretende que, una vez seleccionados los casos y controles éstos sean analizados en cuanto al factor de riesgo (carga anticolinérgica) de manera **enmascarada** por parte de farmacia, y que sea un evaluador diferente el que aplique las escalas de valoración sin saber si se ha catalogado como caso o control.

El tratamiento farmacológico necesario para el cálculo de la carga anticolinérgica de cada día de ingreso se consultará en el programa de prescripción electrónica asistida (*SAVAC*®), mientras que el tratamiento ambulatorio se confirmará a través del programa *AGORA PLUS*.

El cálculo de la carga anticolinérgica se realizará utilizando la herramienta electrónica *ANTICOLINERGIC BURDEN CALCULATOR* (®) disponible a través de: www.antichlinergicscales.es. Dicha herramienta permite la aplicación de cualquiera de las escalas publicadas, por lo que nos servirá para la aplicación directa de las escalas ARS y

ACB. El resultado de la aplicación de las escalas se registrará en una hoja de datos diseñada para tal fin y separada del resto de los datos.

4.6. Análisis de datos

Se diseñará una base de datos de Microsoft Access®, versión 2010, para el registro de todas las variables en los participantes, salvo para el cálculo de la carga anticolinérgica, que se realizará en hoja de Microsoft Excell® (versión 2010)

El análisis estadístico se realizará con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc.Chicago Illinois, Estados Unidos). En primer lugar se realizará un análisis descriptivo de los participantes según hayan experimentado SCA ó no.). Las variables cuantitativas continuas con distribución normal se describirán utilizando la media y desviación estándar y en caso de distribución no normal se definirán utilizando mediana y rango intercuartílico (percentil 25-75). Para comprobar supuesto de normalidad se empleará la prueba de Kolomogorv-Smirnov. Las variables cualitativas se caracterizarán por frecuencias absolutas (número) y frecuencias relativas (porcentajes). Posteriormente se realizará un estudio analítico crudo entre pares de variables (Análisis bivariante).

Para el análisis bivariante entre CAR media y delirio se utilizará el test T-Student para muestras independientes ó U-Mann-Whitney (según se superen o no las pruebas de normalidad para la distribución de CAR). El resto de variables cualitativas y su comparación entre casos y controles se analizarán mediante prueba chi cuadrado.

Posteriormente se realizará análisis estratificado para determinar factores de confusión o modificadores de efectos. Se calcularán Odds Ratio (OR) ajustadas y sus intervalos de confianza del 95%.

El análisis ajustado multivariante se llevará a cabo mediante análisis de regresión logística incluyendo todas las aquellas que hayan resultado significativas anteriormente ($p < 0,05$) y se utilizará un modelo por pasos.

4.7. Dificultades y limitaciones

La principal limitación de un estudio de casos y controles como éste radica en la necesidad de que se minimice el posible **sesgo de selección** y los casos representen realmente el factor de riesgo estudiado. Los controles procederán del mismo centro

hospitalario, para que sean comparables a los casos. Además recurrimos a seleccionar dos controles por caso (según disponibilidad muestral), de características lo más similares posibles.

Como se ha estado contemplando anteriormente, son muchos los factores que pueden condicionar que el paciente manifieste un SCA durante su ingreso. En este punto el índice de comorbilidad seleccionado (ICC) puede ser una herramienta muy útil, ya que contiene tanto la patología presente, como el deterioro cognitivo y la edad. Aunque en principio no la contemplaba, la edad fue añadida posteriormente para obtener un resultado combinado de comorbilidad y edad, lo que nos permitirá agrupar pacientes muy similares. Sin embargo, otros factores como el deterioro cognitivo previo se han descartado, ya que pensamos que su reflejo en la historia clínica no está muy estandarizado en nuestro ámbito (a no ser que sea un deterioro ya muy avanzado), por lo que podríamos tener dificultades para seleccionar suficientes casos.

El **sesgo de información** también ha sido evaluado, y por ello se ha contemplado la posibilidad de realizar medida del factor de estudio (nivel de carga anticolinérgica) de manera enmascarada. El cálculo de la carga anticolinérgica se llevará a cabo por el investigador en farmacia sin saber si se trata de un caso o control.

5. PLAN DE TRABAJO

5.1. Cronograma de las actividades

La duración estimada del proyecto será de 12 meses, y para planificar las actividades a realizar se han dividido las tareas por periodos:

Periodo 1- (junio-agosto 2017). Diseño y redacción del protocolo, así como la base de datos para la recogida de variables.

Periodo 2- (septiembre-diciembre 2017). Remisión al Comité de Ética e Investigación con medicamentos para su valoración (previo visto bueno de la Dirección del Centro).

Periodo 3- (nov-diciembre 2017). Tras la recepción del dictamen positivo se procederá a la extracción de casos y controles a través del Servicio de Admisión. Realización del muestreo de historias clínicas en ambos grupos y reparto entre miembros del equipo investigador para su análisis

Periodo 4- (enero-mayo) Realización del análisis estadístico. Presentación de resultados y conclusiones.

Se representa de manera resumida el cronograma de las tareas que se llevarán a cabo:

Etapas	PERIODOS			
	1	2	3	4
Diseño y realización del protocolo				
Valoración por el CEIM				
Selección y descripción de casos y controles				
Evaluación enmascarada de la carga anticolinérgica (Aplicación de escalas)				
Análisis estadístico				
Resultados y Conclusiones				

5.2 Equipo investigador: distribución de las tareas.

- Investigador principal: Inmaculada Sánchez Martínez. Facultativo especialistas del servicio de farmacia. Encargada de la redacción del proyecto. Posteriormente realizará la aplicación de las escalas de manera enmascarada para el cálculo de la carga anticolinérgica.
- Investigadores colaboradores: María Muros Ortega (Facultativa especialista sanitaria en Farmacia Hospitalaria) y Dr. Martínez Blázquez (Jefe Servicio de Medicina Interna. Facultativo especialista en Medicina Interna) participarán supervisando los casos y controles incluidos en la muestra, para confirmar que cumplen los criterios de inclusión. Colaborarán en el análisis de datos y en la redacción del documento.

5.3 Equipo investigador: experiencia

- Inmaculada Sánchez es licenciada en Farmacia por la Universidad de Granada y especialista en Farmacia Hospitalaria desde 2007. Ejerce como facultativa adjunta en el servicio de farmacia desde enero de 2008. Es la responsable de la unidad de atención a

pacientes externos del Servicio de Farmacia y colabora con la unidad de investigación y docencia del Área.

- María Muros Ortega es licenciada en Farmacia por la Universidad de Granada y especialista en Farmacia Hospitalaria desde 2011. Doctora en farmacia por la Universidad de Granada (2014). Master en Investigación en Atención Primaria por la Universidad Miguel Hernández de Elche (curso 2014/2015). Ejerce como facultativa adjunta el servicio de Farmacia desde 2017.

- Antonio Martínez Blázquez es licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia y especialista en Medicina Interna desde 1998. Es Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Vega Lorenzo Guirao desde 2008.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Puesto que nuestro centro carece de Comité de Ética e Investigación con Medicamentos (CEIM), se solicitará la aprobación del proyecto al CEIM del Hospital Universitario José María Morales Meseguer (Murcia), ya que es el Comité de Referencia del que dependemos formalmente. Los datos serán tratados siguiendo la Ley Orgánica de Protección de datos. Se solicitará permiso para la Utilización de las escalas de medida.

7. ALICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Como finalidad última, se pretende diseñar un procedimiento o protocolo multidisciplinar en el centro, con la participación del Servicio de Farmacia y del resto de servicios médicos, para ayudar a la detección diaria de pacientes en riesgo de delirio. Sería interesante llegar al diseño de una intervención futura que permita evaluar la disminución de casos de SCA en ancianos hospitalizados, así como posibles mejoras en indicadores de calidad de proceso como duración de la estancia y de resultado como satisfacción de profesionales implicados.

8. PRESUPUESTO

El proyecto no requiere gastos de personal ni de ejecución, puesto que será realizado por el personal actualmente en plantilla en nuestro centro de trabajo. Sí creemos conveniente gastos de material por valor mínimo de 1.168,00, destinados a la adquisición de una licencia de la aplicación SPSS Statistics® (IBM), para su instalación en el centro en uno de los

ordenadores utilizados por el equipo investigador. ya que no se permite la instalación de software personal.

9. BIBLIOGRAFÍA

¹ Ruiz M, Mateos V, Suárez H, Villaverde P. Síndrome confusional agudo (Delirium)" Guía práctica de diagnóstico y tratamiento. Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo Principado de Asturias.[Links] 2006.

² Overshott R, Karim S, Burns A. Inhibidores de la colinesterasa para el delirio (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

³ Ruiz Bajo B, Roche Bueno JC, Seral Moral M, Martín Martínez J. Incidence and predictive factors of delirium in hospitalised neurological patients. *Neurología* 2013 Jul-Aug;28(6):356-360.

⁴ Formiga F, San Jose A, Lopez-Soto A, Ruiz D, Urrutia A, Duaso E. Prevalencia de delirium en pacientes ingresados por procesos médicos. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129 (15):571-3.

⁵ Martínez NI, Petidier-Torregrosa R, Casas-Herrero A. Delirium en el paciente anciano: actualización en prevención, diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Bar)* 2012; 138(2):78-8.

⁶ Porta J, Serrano JG, Sánchez D, Tuca A, Gómez-Batiste X. Delirium en cuidados paliativos oncológicos: Revisión. *Psicooncología* 2004;1(2-3):113-130.

⁷ Antón Jiménez M, Giner Santeodoro A, Villalba Lancho E. Delirium O Síndrome Confusional Agudo, cap 18: 189 a 198. Tratado de Geriatria para residentes. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). 2006.

⁸ Alonso Ganuza Z, González-Torres M A, Gaviria M. El Delirium: Una revisión orientada a la práctica clínica. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 2012; 32 (114): 247-259.

⁹ Rojano I, Luque X, Sanchez Ferrin P, Salva A, por el Grupo de Trabajo de Complicaciones de la Hospitalización del Pla director sociosanitari. Hospital complications in the elderly. *Med Clin (Barc)* 2016 Jun 17;146(12):550-554

¹⁰ Altimir S, Prats M. Síndrome Confusional en el anciano. *Med Clin (Bar)* 2002; 119(10):386-9.

- ¹¹ Naja M, Zmudka J, Hannat S, Liabeuf S, Serot J-, Jouanny P. In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16(4):424-431
- ¹² Tejeiro Martinez J, Gomez Sereno B. Diagnostic and therapeutic guideline for acute confusional syndrome. *Rev Clin Esp* 2002 May;202(5):280-288
- ¹³ Best O, Gnjjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J* 2013; 43(8):912-918.
- ¹⁵ Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. Adaptación española de los criterios Beers. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2015;38(3):375-385
- ¹⁶ Martinez Velilla NI, Petidier-Torregrosa RF, Casas-Herrero A. Delirium in the elder patient: update in prevention, diagnosis and treatment. *Medicina clinica (Bar)*.2012; 138(2):78-84.
- ¹⁸ Zimmerman KM, Salow M, Skarf LM, Kostas T, Paquin A, Simone MJ, et al. Increasing anticholinergic burden and delirium in palliative care inpatients. *Palliative Med* 2014;28(4):335-341
- ¹⁹ Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2015; 15(1):31.
- ²⁰ Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Perez-Guerrero MC, Nieto-Martin MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2016 Jan-Feb;62:1-8
- ²¹ Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008; 168(5):508-13
- ²² Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008; 4(3): 311-20
- ²³ Rojo-sanchis AM, Vélez-Díaz M. Muñoz García M. Carga anticolinérgica y delirium en pacientes mayores durante la hospitalización en una unidad de agudos de geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol*.2016; 51(4):214-220.
- ²⁴ Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins S. Intervenciones para la prevención del delirio en pacientes hospitalizados no ingresados en una UCI. (Revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2017 Número 6. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2017; Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

- ²⁵ Caeiro L, Ferro JM, Claro MI, Coelho J, Albuquerque R, and Figueira ML (2004) Delirium in Acute Stroke: a Preliminary Study of the Role of Anticholinergic Medications. *European Journal of Neurology*.2004;11(10):699-704



10. ANEXOS

ANEXO 1. CONFUSION ASSESSMENT METHOD (CAM)

CRITERIO 1 Comienzo agudo y fluctuante

Hay evidencia de un cambio agudo o reciente en el estado mental del paciente, o bien la conducta o el estado mental fluctúan durante el día.

CRITERIO 2 Desatención

El paciente tiene dificultad para concentrarse, se distrae fácilmente.

CRITERIO 3 Pensamiento desorganizado

El paciente tiene una conversación vaga, incoherente, ilógica, flujo de ideas o cambios no justificados de un tema a otro.

CRITERIO 4 Nivel de conciencia disminuido

La respuesta a preguntas es lenta, o bien está somnoliento.

Para establecer la sospecha de síndrome confusional (delirium) se requieren los criterios 1 y 2 de forma obligada y uno cualquiera de los criterios 3 y 4.

Obtenido de Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Howitz, RI. Claryfing confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med 1990; 113, 941-8.

ANEXO 2. INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 centímetros de diámetro.	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio.	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma.	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, artritis cel. gigantes y artritis reumatoide.	1
Úlcera gastroduodenal: incluye aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras.	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta.	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición.	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida.	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas.	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.	2
Linfoma: incluye todos los linfomas Waldstrom y mieloma.	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis.	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos.	6
Corrección del factor EDAD: Añadir 1 punto más por cada década existente a partir de 50 años	
Índice de comorbilidad (suma puntuación total)	

Obtenido de Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognosis comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40:373-83.

Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. J Clin Epidemiol 2008; 61(12): 1234-1240

ANEXO 3. ANTICHOLINERGIC RISK SCALE (ARS).

ANTICHOLINERGIC RISK SCALE		
3 Puntos	2 Puntos	1 Punto
Amitiptilina	Amantadina hidrocloreuro	Carbidopa-Levodopa
Atropina	Baclofeno	Entacapona
Benztopina	Cetirizina hidrocloreuro	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidina hidrocloreuro	Methocarbamol
Clorfeniramina maleato	Clozapina	Metoclopramida hidrocloreuro
Clorpromazina hidrocloreuro	Ciclobenzaprina hidrocloreuro	Mirtazapina
Ciproheptadina hidrocloreuro	Desipramina hidrocloreuro	Paroxetina hidrocloreuro
Diciclomina hidrocloreuro	Loperamida hidrocloreuro	Pramipexol dihidrocloreuro
Difenhidarmina hidrocloreuro	Loratadina	Quetiapina fumarato
Flufenacina hidrocloreuro	Nortriptilina hidrocloreuro	Ranitidina hidrocloreuro
Hidroxicina hidrocloreuro	Olanzapina	Risperidona
Hidroxicina pamoato	Proclorperacina maleato	Selegilina hidrocloreuro
Iosciamina	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Trazodona hidrocloreuro
Imipramina hidrocloreuro	Tolterodina	Ziprasidona hidrocloreuro
Meclicina hidrocloreuro		
Oxibutinina cloruro		
Perfenacina		
Prometacina hidrocloreuro		
Tioridacina hidrocloreuro		
Thiothixene		
Tizanidina hidrocloreuro		
Trifluoperacina hidrocloreuro		

Obtenido de Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med. 2008; 168(5):508-13

ANEXO 4. ANTICHOLINERGIC COGNITIVE BURDEN SCALE (ACBS).

THE ANTICHOLINERGIC BURDEN LIST		
ACB puntuación 1 (leve)	ACB puntuación 2 (moderada)	ACB puntuación 3(elevada)
Alprazolam	Carbamazepina	Amitriptilina
Atenolol	Cyclizin	Biperideno
Bupropion hydrochlorid	Oxcarbazepin	Butilescopolamina
Captopril	Petidina hidrocloreuro	Chlorprothixen
Diazepam	Pimozida	Clemastina
Digoxin	Zuclopentixol	Clomipramina
Dipiridamol		Clozapina
Fentanilo		Darifenacin
Fluvoxamina		Difenidramina
Furosemida		Doxepina
Haloperidol		Fesoterodina
Hidrocortisona		Escopolamina
Isosorbida nitrato		Flavoxato
Codeína		Hydroxicin
Loperamida		Hiosciamina
Metoprolol		Imipramina
Morfina		Levopromazina
Nifedipino		Nortriptilina
Prednisona/Prednisolona		Olanzapina
Ranitidina		Orphenadrin
Risperidona		Oxybutynin
Teofilina		Paroxetina
Warfarina		Perfenacina
		Prociclidina
		Prometazina
		Propentelin
		Quetiapina
		Solifenacina
		Tolterodina
		Trospium

ANEXO 5. FORMULARIO DE ACCESO A LA APLICACIÓN **ANTICHOLINERGIC BURDEN CALCULATOR**. <http://www.anticholinergicscales.es/>

The screenshot shows the homepage of the Anticholinergic Burden Calculator. At the top, there is a dark navigation bar with the text "Anticholinergic Burden Calculator" on the left and "MY ACCOUNT" and "LOGOUT" on the right. Below this, a secondary bar contains the links "PATIENTS", "CALCULATE", and "SCALES". The main content area features the title "Anticholinergic Burden Calculator" followed by a large image of a hand holding several white pills. To the right of the image, there is a text box with the following content: "Web Portal Software Anticholinergic Burden Calculator" is a program designed to measure fast and easily the anticholinergic burden a patient receives based on their pharmacotherapy. "Anticholinergic burden" is defined as the cumulative effect of taking one or more drugs that are capable of developing anticholinergic adverse effects. Peripheral manifestations may occur such as urinary retention, constipation, decreased secretions, amongst others and central manifestations such as delirium, cognitive and functional disorders. *Approximately 50% of the older population takes at least one anticholinergic drug.* This website is intended for healthcare professionals only. This tool is currently under development and validation, therefore, its use is responsibility of health professionals. At the bottom of the page, there is a footer with the copyright notice "© Anticholinergic Burden Calculator | About us | Contact us" and the text "Developed by FHS".

