

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Carga anticolinérgica y su relación con la mortalidad al alta
en pacientes mayores hospitalizados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Aurora María Rojo Sanchís

Directores

Alfonso Cruz Jentoft
Manuel Vélez Díaz-Pallarés

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

Carga anticolinérgica y su relación con la mortalidad al alta en pacientes mayores hospitalizados

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Aurora María Rojo Sanchís

DIRECTOR

Alfonso Cruz Jentoft
Manuel Vélez Díaz-Pallarés

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, FARMACOGNOSIA Y BOTÁNICA



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

TESIS DOCTORAL

**Carga anticolinérgica y su relación con la mortalidad al alta en pacientes
mayores hospitalizados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

Aurora María Rojo Sanchís

DIRECTORES

Alfonso Cruz Jentoft

Manuel Vélez Díaz-Pallarés

TUTORA

Paloma Bermejo Bescós

Madrid, 2021

AGRADECIMIENTOS

No puedo alcanzar a comprender la angustia, la enfermedad y el cansancio que este último año ha supuesto para cada uno de vosotros, sin embargo aquí estáis y habéis estado, dirigiendo y apoyando esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Alfonso Cruz Jentoft, Jefe del Servicio de Geriatría, gracias por aceptar dirigir esta Tesis, por tu experiencia y tu amabilidad, por la oportunidad de aprender de ti y del Servicio que diriges.

Al Dr. Manuel Vélez Díaz-Pallarés, gracias por la guía cercana que has supuesto para mí, gracias por no desesperar.

A la Dra. Paloma Bermejo Bescós, porque siempre te he encontrado disponible, siempre dispuesta a ayudarme.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia y del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, a los que admiro más que nunca.

A mis compañeros del Departamento de Inspección y Control de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, gracias por sufrirme en mis distintas versiones. Gracias en especial a Luis, que leyó y contribuyó con el mayor cariño a esta Tesis Doctoral.

A Berta y Andrea, porque no podéis inspirarme más. Porque no puedo esperar a ver hasta dónde llegaréis.

A Andrés, parte indivisible de mi alma.

A Sofía y Alonso.

A mis abuelos, a Óscar, a mi hermana Ana, a mis padres Carlos y Julia, gracias.

Soy lo que vi en vosotros, el esfuerzo que vosotros hicisteis.

A mis padres

“A veces uno se cree incompleto y es solamente joven”

ITALO CALVINO, El vizconde demediado

ÍNDICE

1	ABREVIATURAS.....	17
2	SUMMARY.....	21
3	RESUMEN.....	27
4	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	33
4.1	DEMOGRAFÍA DEL ADULTO MAYOR.....	33
4.2	EL PACIENTE MAYOR Y LA HOSPITALIZACIÓN.....	34
4.2.1	Demografía de la hospitalización en el paciente mayor.....	34
4.2.2	Indicadores de la hospitalización.....	37
4.3	REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	43
4.3.1	Definición.....	43
4.3.2	Reacciones adversas a medicamentos y hospitalización.....	43
4.4	FÁRMACOS CON ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA.....	48
4.4.1	Definición y mecanismo de acción.....	48
4.4.2	Reacciones adversas a fármacos con actividad anticolinérgica.....	50
4.4.3	Características diferenciales del paciente mayor con respecto a los anticolinérgicos.....	51
4.4.4	Prescripción potencialmente inapropiada y anticolinérgicos.....	54
4.5	CARGA ANTICOLINÉRGICA Y SU DETERMINACIÓN.....	56
4.5.1	Actividad anticolinérgica.....	57
4.5.2	Escalas anticolinérgicas.....	59
4.5.3	Diferencias entre escalas anticolinérgicas y su repercusión.....	75
4.5.4	Reducción de la carga anticolinérgica.....	80
5	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	85
5.1	OBJETIVOS.....	85
5.1.1	Objetivo principal.....	85
5.1.2	Objetivos secundarios.....	85
5.2	HIPÓTESIS.....	85
5.2.1	Hipótesis conceptual.....	85
5.2.2	Hipótesis estadística.....	86
6	MÉTODOS.....	89
6.1	ÁMBITO ESPACIAL.....	89
6.2	ENTORNO DE OPERACIÓN.....	90
6.3	ÁMBITO TEMPORAL Y PLANIFICACIÓN.....	92
6.4	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	94

6.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	94
6.6	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	94
6.7	VARIABLES	95
6.7.1	Variables dependientes.....	95
6.7.2	Variables independientes.....	95
6.8	TAMAÑO MUESTRAL	100
6.9	ANÁLISIS DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA	100
6.9.1	Mortalidad en los seis meses posteriores al alta	100
6.9.2	Diferencias de exposición a anticolinérgicos al ingreso.....	101
6.9.3	Evolución de la carga anticolinérgica entre el ingreso, la hospitalización y el alta....	101
6.9.4	Mortalidad hospitalaria.....	102
6.9.5	Duración de la estancia hospitalaria.....	103
6.10	ANÁLISIS DE DATOS	104
6.11	DESARROLLO DEL ESTUDIO	105
6.11.1	Fase 0	105
6.11.2	Fase 1	106
6.11.3	Fase 2	107
6.11.4	Fase 3	113
6.12	ASPECTOS ÉTICOS.....	114
7	RESULTADOS	117
7.1	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	117
7.1.1	Población induida.....	117
7.1.2	Pérdidas.....	118
7.1.3	Descripción de la población	119
7.1.4	Análisis del diagnóstico y el servicio de ingreso.....	121
7.2	MORTALIDAD A LOS SEIS MESES TRAS EL ALTA.....	123
7.2.1	Análisis univariante.....	125
7.2.2	Análisis multivariante.....	135
7.3	EXPOSICIÓN A CARGA ANTICOLINÉRGICA AL INGRESO.....	143
7.3.1	Carga anticolinérgica total al ingreso.....	143
7.3.2	Carga anticolinérgica crónica al ingreso.....	148
7.4	EVOLUCIÓN DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.....	149
7.4.1	Evolución de la magnitud de carga anticolinérgica	149
7.4.2	Evolución de las prescripciones de anticolinérgicos.....	154
7.4.3	Evolución de la carga anticolinérgica correspondiente a medicación no PRN	156

7.4.4	Evolución del perfil de anticolinérgicos.....	158
7.5	MORTALIDAD HOSPITALARIA	163
7.5.1	Análisis univariante.....	165
7.5.2	Análisis multivariante.....	173
7.6	DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA.....	175
7.6.1	Análisis univariante.....	177
7.6.2	Análisis multivariante.....	185
8	DISCUSION	191
8.1	MORTALIDAD A LOS SEIS MESES TRAS EL ALTA.....	191
8.1.1	Variables relacionadas con la farmacoterapia	194
8.1.2	Variables no relacionadas con la farmacoterapia	202
8.2	EXPOSICIÓN A CARGA ANTICOLINÉRGICA.....	211
8.2.1	Análisis de la carga anticolinérgica total	211
8.2.2	Carga anticolinérgica crónica.....	218
8.3	EVOLUCIÓN DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	218
8.3.1	Evolución de la magnitud y de las prescripciones de anticolinérgicos	218
8.3.2	Carga anticolinérgica de medicación no prescrita por razón necesaria	222
8.3.3	Evolución del perfil de anticolinérgicos.....	223
8.4	MORTALIDAD HOSPITALARIA	226
8.4.1	Variables relacionadas con la farmacoterapia	226
8.4.2	Variables no relacionadas con la farmacoterapia	231
8.5	DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA.....	232
8.5.1	Variables relacionadas con la farmacoterapia	232
8.5.2	Variables no relacionadas con la farmacoterapia	235
8.6	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	237
8.7	FORTALEZAS.....	238
9	CONCLUSIONES	243
10	ANEXOS.....	245
11	PUBLICACIONES	265
12	BIBLIOGRAFÍA	275

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de morbilidad hospitalaria por cada 100.000 habitantes grupo de edad en 2018	35
Figura 2. Cronograma del estudio.....	93
Figura 3. Procedimiento de obtención del tratamiento domiciliario	108
Figura 4. Procedimiento de registro del tratamiento hospitalario	111
Figura 5. Diagrama del proceso de inclusión de pacientes	117
Figura 6. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ARS	127
Figura 7. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ACB	127
Figura 8. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según grado de diferencia de carga entre el ingreso y el alta según ADS	130
Figura 9. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según grado de diferencia de carga entre el ingreso y el alta según ACB	130
Figura 10. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ARS en pacientes con y sin deterioro cognitivo.....	140
Figura 11. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ARS en pacientes ingresados en servicios médicos o quirúrgicos	140
Figura 12. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ACB en pacientes con y sin deterioro cognitivo.....	141
Figura 13. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ACB en pacientes ingresados en servicios médicos o quirúrgicos.....	141
Figura 14. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según la diferencia de carga entre el ingreso y el alta según ACB en pacientes con y sin deterioro cognitivo.....	142
Figura 15. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según la diferencia de carga entre el ingreso y el alta según ACB en servicios médicos o quirúrgicos	142
Figura 16. Evolución de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta	150
Figura 17. Evolución de la carga anticolinérgica según ADS a lo largo de la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos.....	151
Figura 18. Evolución de la carga anticolinérgica según ARS a lo largo de la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos.....	151
Figura 19. Evolución de la carga anticolinérgica según ACB a lo largo de la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos.....	152
Figura 20. Evolución de la carga anticolinérgica según DBI a lo largo de la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos.....	152
Figura 21. Evolución del porcentaje de prescripciones anticolinérgicos entre el ingreso, la hospitalización y el alta.....	155

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Número de fármacos con actividad anticolinérgica por subgrupo farmacológico ATC	46
Tabla 2. Características de los receptores de acetilcolina y respuestas descritas.....	49
Tabla 3. Variaciones farmacocinéticas del paciente mayor	52
Tabla 4. Escalas anticolinérgicas publicadas.....	60
Tabla 5. Características de los estudios y clasificación según escala anticolinérgica.....	70
Tabla 6. Características diferenciales relevantes entre las escalas anticolinérgicas.....	76
Tabla 7. Concordancia entre escalas anticolinérgicas	77
Tabla 8. Número de estudios realizados desglosados por efecto clínico y escala anticolinérgica	79
Tabla 9. Resumen del sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas de Prescriwin®	91
Tabla 10. Relación de variables y descripción.....	96
Tabla 11. Distribución de pacientes según el servicio de ingreso	118
Tabla 12. Características generales de la muestra	119
Tabla 13. Distribución de los diagnósticos al ingreso	121
Tabla 14. Distribución, edad y comorbilidad por servicio.....	122
Tabla 15. Datos de mortalidad en los seis meses posteriores al alta clasificados por diagnóstico.....	123
Tabla 16. Datos de mortalidad en los seis meses posteriores al alta clasificados por servicio.....	124
Tabla 17. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y exposición a carga anticolinérgica: análisis univariante	126
Tabla 18. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y el grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta: análisis univariante.....	129
Tabla 19. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y variables no relacionadas con la farmacoterapia: análisis univariante	132
Tabla 20. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y la exposición a carga anticolinérgica al alta: análisis multivariante.....	136
Tabla 21. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y grado de variación de la carga entre el alta y el ingreso: análisis multivariante.....	138
Tabla 22. Descripción de la población según la exposición a carga anticolinérgica en las escalas de estudio.....	144
Tabla 23. Cargas anticolinérgicas total y crónica al ingreso	149
Tabla 24. Diferencias de carga anticolinérgica al ingreso entre servicios médicos y quirúrgicos	150
Tabla 25. Magnitud de la carga anticolinérgica al ingreso según el servicio de ingreso	153
Tabla 26. Signo de la modificación de carga anticolinérgica por escala y servicio de hospitalización	156
Tabla 27. Carga anticolinérgica total y no PRN al ingreso, durante la hospitalización y al alta: comparativa	157
Tabla 28. Fármacos anticolinérgicos más prescritos durante el ingreso y la hospitalización	159
Tabla 29. Fármacos anticolinérgicos más prescritos en el ingreso y el alta hospitalaria	160
Tabla 30. Número de fármacos prescritos por subgrupo incluidos en las distintas escalas.....	161
Tabla 31. Datos de mortalidad hospitalaria clasificados por diagnóstico el ingreso	163
Tabla 32. Datos de mortalidad hospitalaria clasificados por servicio.....	164
Tabla 33. Mortalidad hospitalaria y exposición a carga anticolinérgica: análisis univariante.....	165
Tabla 34. Mortalidad hospitalaria y magnitud de carga anticolinérgica: análisis univariante.....	167
Tabla 35. Mortalidad hospitalaria y grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1: análisis univariante	168
Tabla 36. Mortalidad hospitalaria y variables no relacionadas con la farmacoterapia: análisis univariante	170
Tabla 37. Mortalidad hospitalaria: Análisis multivariante.....	174
Tabla 38. Datos de estancia hospitalaria clasificados por diagnóstico.....	175
Tabla 39. Datos de estancia hospitalaria clasificados por servicio de hospitalización	176

Tabla 40. Estancia hospitalaria y exposición a carga anticolinérgica: análisis univariante177

Tabla 41. Estancia hospitalaria y magnitud de la carga anticolinérgica: análisis univariante178

Tabla 42. Estancia hospitalaria y grado de variación de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1: análisis univariante180

Tabla 43. Estancia hospitalaria y factores no relacionados con la farmacoterapia: análisis univariante.182

Tabla 44. Duración de la estancia hospitalaria y magnitud de carga anticolinérgica: análisis multivariante186

Tabla 45. Duración de la estancia hospitalaria y grado de variación de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1: análisis multivariante187

ABREVIATURAS

1 ABREVIATURAS

A

AA. Actividad anticolinérgica
 AAS. *Anticholinergic Activity Scale*
 ABC. *Anticholinergic Burden Classification*
 ABS. *Anticholinergic Burden Score*
 ABVD. Actividades básicas de la vida diaria
 ACB. *Anticholinergic Cognitive Burden*
 ADS. *Anticholinergic Drug Scale*
 AIVD. Actividades instrumentales de la vida diaria
 AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
 ALS. *Anticholinergic Loading Scale*
 APACHE II. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*
 ARS. *Anticholinergic Risk Scale*

B

BHE. Barrera hematoencefálica
 BISEP. *Burden of Illness Score for Elderly People*
 BGA. *Brief Geriatric Assessment*

C

CE. Comisión Europea
 CIRS-G. *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*
 CPS. *Cognitive Performance Scale*
 Cr-AS. *Clinician-rated Anticholinergic Score*

D

DBI. *Drug Burden Index*
 DB-AC. *Drug Burden anticolinérgico*
 DB-S. *Drug Burden sedante*
 DRN. *Drug Risk Number*
 DSST. *Digit Symbol Substitution Test*

E

EWS. *Early Warning Scoring*

F

FAC. *Functional Ambulatory Categories*
 FRIDS. *Fall-Risk Increasing Drugs*

G

GDS. *Global Deterioration Scale*

H

HURYC. Hospital Universitario Ramón y Cajal
 HR. *Hazard Ratio*

I

IC95%. Intervalo de confianza del 95%
 INE. Instituto Nacional de Estadística
 IRR. *Incidence Rate Ratio*

M

MARS. *Medical Admission Risk System*
 MMSE. *MiniMental State Examination*
 MNA. *Mini Nutritional Assessment*
 MPI. *Multidimensional Prognostic Index*

N

NHS. *National Health Service*
 NICE. *National Institute for Health and Care Excellence*

O

OCDE. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
 OMS. Organización Mundial de la Salud
 OR: *Odds Ratio*

P

PLA2: Fosfolipasa A2
 PLC: Fosfolipasa C
 PLD2. Fosfolipasa D2
 PPI. Prescripción potencialmente inapropiada
 PRN. Prescripción Por Razón Necesaria

Q

QoL. *Quality of Life*
 QoL-AD. *Quality of Life - Alzheimer's disease questionnaire*

R

RAM. Reacciones Adversas a Medicamentos
 RAPS. *Rapid Acute Physiology Score*
 REMS. *Rapid Emergency Medicine Score*

S

Sº. Servicio
 SBT. *Short Blessed Test*
 SIB. *Severe Impairment Battery*
 SAPS. *Simplified Acute Physiology Score*
 SCS. Simple Clinical Score
 SN. Sistema nervioso
 SNC. Sistema Nervioso Central
 SNA. Sistema Nervioso Autónomo
 SNE. Sistema Nervioso Entérico
 SU. Servicio de Urgencias

SUMMARY

2 SUMMARY

TITLE

ANTICHOLINERGIC BURDEN AND POST-DISCHARGE MORTALITY ELDERLY PATIENTS

INTRODUCTION

Elderly patients are at increased risk for ADR promoted by anticholinergics^{1,2}. Anticholinergic ADRs may affect 25% of older adults and that this prevalence is even higher in older hospitalized patients, affecting up to 50% of patients^{3,4}.

Drugs with anticholinergic activity are classified into diverse therapeutic subgroups and are not limited to N04A - Anticholinergic Agents, but include drugs from other subgroups such as antipsychotics, antidepressants or antihistamines and are widely used in the treatment of Parkinson's disease, depression, cardiovascular disease, urinary incontinence, chronic lung disease, asthma, allergic rhinitis^{5,6}.

Mild, moderate or severe, central and peripheral anticholinergic effects have been described. Anticholinergic drug exposure has been described as a risk factor for emergency department visits⁷, hospitalization^{7,8}, falls⁹, confusion and dementia related and readmission risk in the elderly^{10,11}.

Anticholinergic drugs are specifically included in Inappropriate Prescription criteria the elderly, and new tools for the management of anticholinergic therapy, based on anticholinergic burden, have been created and validated over the last years. Anticholinergic burden scales' aim is to quantify and classify each drug anticholinergic effect and to establish the cumulative effect of anticholinergics drug exposure.

Numerous anticholinergic scales have been identified by recent systematic reviews. Wide differences and weak concordances between them have been described^{12,13}. Currently, no anticholinergic scale is considered as the anticholinergic burden gold standard^{6,14}. Nevertheless, some systematic reviews have shown that most of the relations between anticholinergic burden and negative clinical effects are described when ARS, ACB, ADS and DBI scales are used¹⁵⁻¹⁹. While these scales are widely associated with poorer cognitive and motor functions, the evidence of the impact on hospital mortality, length of hospitalization or survival at discharge is low^{15,17}. Thus, the impact of the anticholinergic burden on mortality, hospital stay and survival after

discharge in older patients is currently controversial. Likewise, doubts whether every anticholinergic scale is equally adequate to detect this impact are held.

PURPOSES

The main objective of this study was to analyse the association between the anticholinergic burden of treatment and six-months mortality after discharge in patients over 80 years.

Secondary objectives were as follows:

- To analyze the differences in exposure to anticholinergics on admission according to different anticholinergic scales and the factors that may influence them.
- To describe the evolution of the anticholinergic burden during hospital admission according to different scales.
- To analyze the association between the anticholinergic burden and hospital mortality.
- To analyze the association between the anticholinergic burden and length of hospital stay.

METHODS

We conducted an observational prevalence of anticholinergic medication use study, in patients over 80 years old who had a ≥ 24 hours emergency hospitalization in non-onco-haematological services non-critical patient units. Six-months mortality after discharge, in-hospital mortality and length of stay were established as dependent variables.

We collected 56 independent variables, which were classified into demographic, related to pathology and episode of hospitalization, related to admission, discharge and follow-up, related to pharmacotherapy. This group included the measurement of anticholinergic burden measured according to the ADS, ARS, ACB and DBI scales, at the following times of hospitalization: on admission, on day 1, 3, 5, 7 and 15 of the hospitalization and on discharge. Univariate and multivariate analyses were performed for every dependent variable.

RESULTS

During the study period, 517 patients, admitted to 24 inpatient services, were included. A total of 26,610 medication prescriptions were recorded between admission, hospitalization and discharge.

The median age of the patients included was 86.9 years, and 61.7% were women. The 16.4% of the patients discharged died in the six months after discharge. In-hospital mortality was 6.8% and the median hospital stay was 6 days.

At discharge, $ACB \geq 1$ and $ARS = 1$ showed a significant relationship with higher six-month mortality (HR=2.19, HR=2.05 and HR=1.69 respectively). Similarly, an increase of $ACB \geq 2$ between admission and discharge was related to higher six-month mortality (HR= 2.51). Patients without cognitive impairment exposed to anticholinergic burden, had a three times higher risk of death than those patients without cognitive impairment not exposed to anticholinergics (HR=3.43 in $ACB = 1$, HR=3.21 in $ACB \geq 2$). Patients without cognitive impairment exposed to a $ACB = 1$ and $ARS=1$ and patients with cognitive impairment not exposed to anticholinergic burden, had a similar risk of death (HR=3.43 and 3.94 in ACB and HR=2.37 and 2.77, respectively). Patients with cognitive impairment exposed to $ACB \geq 2$ had twice the risk of death than those patients with cognitive impairment not exposed to anticholinergics (HR=6.74 in $ACB \geq 1$ and HR=6.14 in $ACB \geq 2$ vs 3.94). An $ACB \geq 2$ increment between admission and discharge was associated with higher mortality at six months in patients with and without cognitive impairment (HR=2.58 and 5.73).

Important differences between scales were identified that affected both the level of exposure identified at admission and the relationships between the study covariates. During hospitalization, there were increases in anticholinergic load according to all the scales and these were maintained at significantly increased at discharge according to ADS and ACB.

Higher chronic ADS at admission was associated with lower in-hospital mortality (OR=0.50). However, higher ADS and DBI on day 1 of hospitalization were associated with higher in-hospital mortality (OR=1.28 and OR=1.66, respectively). The increase in ADS and $ACB \geq 2$ between admission and day 1 of hospitalization was also related to higher in-hospital mortality (OR=4.07 and OR=3.34).

Higher ARS and ACB at admission were related to shorter hospital stay (IRR= 0.92 and 0.93). However, an increase in $ACB = 1$ between admission and day 1 was related to a longer hospital stay (IRR = 1.17). Type of Service analysis showed that only the ACB

burden at admission was related to shorter hospital stays, and this was only in medical services.

CONCLUSION

The wide differences between the evaluated anticholinergic scales translate into different associations with mortality and hospital stay. ACB scale may result into the best assesment option for the mortality at discharge in the elderly.

RESUMEN

3 RESUMEN

TÍTULO

CARGA ANTICOLINÉRGICA Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD AL ALTA EN PACIENTES MAYORES HOSPITALIZADOS

INTRODUCCIÓN

Los pacientes mayores presentan mayor riesgo de sufrir RAM provocadas por anticolinérgicos^{1,2}. Se ha descrito que las RAM pueden llegar a afectar al 25% de los adultos mayores y que esta prevalencia es aún mayor en mayores hospitalizados, y puede llegar a afectar al 50% de los pacientes^{3,4}.

Los fármacos con actividad anticolinérgica pertenecen a subgrupos terapéuticos muy diversos y no se limitan a los fármacos del subgrupo N04A - Agentes anticolinérgicos, sino que incluyen fármacos de otros como grupos como antipsicóticos, antidepressivos o antihistamínicos y son ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, depresión, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, enfermedad pulmonar crónica, asma, rinitis alérgica^{5,6}.

Las RAM provocadas por anticolinérgicos pueden ser leves, moderadas o graves, y causar efectos centrales y/o periféricos. Desde el punto de vista asistencial, esto se traduce en que la exposición a anticolinérgicos por parte de pacientes mayores se ha descrito como un factor de riesgo de visitas a urgencias⁷, de hospitalización^{7,8}, hospitalización asociada a caídas⁹, y hospitalización asociada a confusión y demencia²⁰, así como un incremento del riesgo de reingreso^{10,11}.

En los últimos años se han validado nuevas herramientas para el manejo del tratamiento anticolinérgico, basadas en el concepto de carga anticolinérgica. Éstas nacen con el objetivo de cuantificar y clasificar el efecto anticolinérgico de cada fármaco, así como de establecer el efecto acumulativo de la exposición a anticolinérgicos.

En la actualidad existen numerosas escalas anticolinérgicas que presentan diferencias entre sí, y entre las que se han descrito concordancias débiles^{12,13}, de forma que ninguna escala anticolinérgica puede considerarse como patrón estándar en la medida de carga anticolinérgica^{6,14}. No obstante, diferentes revisiones sistemáticas publicadas han puesto de manifiesto que a pesar del elevado número de escalas, la

mayor parte de los estudios que relacionan la carga anticolinérgica con resultados clínicos utilizan las escalas ARS, ACB, ADS y DBI¹⁵⁻¹⁹. Estas escalas evalúan ampliamente funciones cognitivas y motoras, mientras que existe una baja determinación del impacto sobre indicadores de calidad de la asistencia hospitalaria como la mortalidad hospitalaria, la duración de la hospitalización o la supervivencia al alta^{15,17}. Por ello, actualmente el impacto de la carga anticolinérgica sobre la mortalidad, la estancia hospitalaria y la mortalidad tras el alta en pacientes mayores es controvertido. Del mismo modo, existen dudas sobre si todas las escalas anticolinérgicas son igualmente adecuadas para detectar este impacto sobre la hospitalización.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue analizar si existe una asociación entre la carga anticolinérgica del tratamiento y la mortalidad a los 6 meses tras el alta hospitalaria en pacientes mayores de 80 años.

Como objetivos secundarios se establecieron:

- Analizar las diferencias de exposición a fármacos anticolinérgicos al ingreso según diferentes escalas anticolinérgicas y los factores que influyen en las mismas.
- Describir la evolución de la carga anticolinérgica según diferentes escalas durante el ingreso hospitalario.
- Analizar la asociación entre la carga anticolinérgica del tratamiento farmacológico y la mortalidad hospitalaria.
- Analizar la asociación entre la carga anticolinérgica del tratamiento farmacológico y la duración de la estancia hospitalaria.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional de prevalencia de utilización de fármacos anticolinérgicos, en pacientes mayores de 80 años que cursaron con una hospitalización urgente de al menos 24 horas de duración en servicios no onco-hematológicos ni unidades de críticos. Se establecieron como variables dependientes la mortalidad a los 6 meses tras el alta, la mortalidad hospitalaria y la duración de la estancia hospitalaria.

Se recogieron datos de 56 variables independientes, que se clasificaron en demográficas, relacionadas con la patología y el episodio de hospitalización,

relacionadas con el ingreso, el alta y el seguimiento, relacionadas con la farmacoterapia. En este grupo se incluyó la medida de la carga anticolinérgica medida según las escalas ADS, ARS, ACB y DBI, en los siguientes momentos de la hospitalización: al ingreso, en el día 1, 3, 5, 7 y 15 de la hospitalización y al alta.

Se realizaron análisis univariantes y multivariantes en el análisis de cada variable dependiente.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 517 que ingresaron en 24 servicios de hospitalización. Se registraron un total de 26.610 prescripciones de medicamentos entre el ingreso, la hospitalización y el alta.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 86,9 años, y el 61,7% fueron mujeres. El 16,4% de los pacientes dados de alta, fallecieron en los seis meses siguientes a la hospitalización. La mortalidad hospitalaria fue del 6,8% y la mediana de la estancia hospitalaria fue de 6 días.

La exposición a $ACB \geq 1$ y $ARS=1$ al alta mostró una relación significativa con una mayor mortalidad a los seis meses ($HR=2,19$, $HR=2,05$ y $HR=1,69$, respectivamente). Del mismo modo, el incremento de carga anticolinérgica mayor o igual a 2 entre el ingreso y el alta según ACB se relacionó con una mayor mortalidad a los seis meses ($HR=2,51$). Los pacientes sin deterioro cognitivo expuestos a carga anticolinérgica según ACB, tuvieron un riesgo tres veces mayor de fallecer que aquellos pacientes sin deterioro cognitivo no expuestos ($HR=3,43$ en $ACB \geq 1$ y $HR=3,21$ en $ACB \geq 2$). Los pacientes sin deterioro cognitivo expuestos a un $ACB = 1$ y $ARS=1$, y los pacientes con deterioro cognitivo no expuestos a carga anticolinérgica, presentaron un riesgo similar de fallecer ($HR=3,21$ y $3,94$ para ACB y $HR=2,37$ y $2,77$ para ARS). Los pacientes con deterioro cognitivo expuestos a $ACB \geq 1$ presentaron el doble de riesgo de fallecer que aquellos pacientes con deterioro cognitivo no expuestos a anticolinérgicos ($HR=6,74$ en $ACB = 1$ y $HR=6,14$ en $ACB \geq 2$ frente a $3,94$). El incremento de carga $ACB \geq 2$ entre el ingreso y el alta hospitalaria se relacionó con mayor mortalidad a los seis meses en pacientes con y sin deterioro cognitivo ($HR=2,58$ y $5,73$).

Se identificaron importantes diferencias entre escalas que afectaron tanto al nivel de exposición identificada al ingreso, como a las relaciones entre las covariables de estudio. Durante la hospitalización se produjeron incrementos de carga anticolinérgica según todas las escalas y se mantuvieron al significativamente incrementadas al alta según ADS y ACB.

Una mayor carga anticolinérgica crónica al ingreso según ADS se relacionó con menor mortalidad hospitalaria (OR=0,50). No obstante mayores ADS y DBI en el día 1 de hospitalización se relacionaron con mayor mortalidad hospitalaria (OR=1,28 y OR=1,66, respectivamente). El incremento de ADS y ACB ≥ 2 entre el ingreso y el día 1 de hospitalización también se relacionó con mayor mortalidad hospitalaria (OR=4,07 y OR=3,34).

Un mayor carga ARS y ACB al ingreso se relacionó con menor estancia hospitalaria (IRR=0,92 y 0,93). No obstante, el incremento de carga ACB=1 entre el ingreso y el día 1 se relacionó con mayor estancia hospitalaria (IRR=1,17). El análisis por tipo de servicios mostró que sólo la carga según ACB al ingreso se relacionó con menor estancia hospitalaria únicamente en servicios médicos.

CONCLUSIÓN

Las escalas anticolinérgicas evaluadas presentan amplias diferencias entre sí que se traducen en su relación con la mortalidad y la estancia hospitalaria. La escala ACB puede constituir la mejor opción para la evaluación de la carga anticolinérgica y la mortalidad al alta en pacientes mayores hospitalizados.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 DEMOGRAFÍA DEL ADULTO MAYOR

Los últimos datos del informe *State of Health in the EU* de 2019 publicado por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) y el *European Observatory on Health Systems and Policies* en cooperación con la Comisión Europea (CE), sitúan a España como el país con mayor esperanza de vida de la Unión Europea (UE). Según este informe, desde el año 2000, la esperanza de vida en España se ha incrementado en cuatro puntos, hasta alcanzar los 83,4 años en 2017. De este modo, la esperanza de vida de media en España se sitúa casi 2,5 años por encima de la europea²¹.

Los indicadores demográficos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2019, muestran que, como consecuencia del rápido envejecimiento de la población española, los mayores de 80 años suponen ya el 6,1% de la población y que la población centenaria se sitúa ya por encima de las 11.000 personas²². El citado informe confirma la tendencia ascendente de los últimos años de los indicadores de esperanza de vida al nacer y de esperanza de vida a partir de los 65 años. La esperanza de vida a los 65 años en nuestro país, 19 años en hombres y 23 años en mujeres, se sitúa entre las más elevadas a nivel mundial²³.

El incremento en la esperanza de vida en España es consecuencia de los logros en el siglo XX en materia de mortalidad infantil y de la mejora de las condiciones económicas y socio-sanitarias. Si bien los mencionados logros son compartidos con el resto de Europa, existen características del sistema sanitario español cuya contribución en el aumento de la esperanza de vida poblacional es destacable. Estas características son: 1) la eficacia, 2) la accesibilidad y 3) la resiliencia, y se destacan en el informe *Perfil sanitario nacional de España* publicado en 2019²¹. En primer lugar, España presenta una de las tasas de mortalidad evitable más bajas de toda la UE, lo que es un reflejo de la eficacia del sistema. En segundo lugar, existe una elevada cobertura pública de los bienes y servicios de la atención hospitalaria en España, que alcanza el 94% de la atención hospitalaria y el 79% de la atención médica ambulatoria. Esto

explica que las desigualdades sociales en materia de esperanza de vida en nuestro país sean menores que en el resto. Por último, en relación con la resiliencia, el informe destaca el avance del sistema en materia de coordinación en la atención de las enfermedades crónicas²¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define, en su Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud, el envejecimiento saludable como *“el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez”*²⁴. El mantenimiento de la capacidad funcional, las capacidades físicas y mentales y el cuidado del entorno del mayor, favorecen el proceso de envejecimiento saludable y su mantenimiento hasta el final de la vida. El envejecimiento saludable se considera una trayectoria óptima dentro del esperable declive de las funciones de movimiento, sensoriales y cognitivas de la población mayor²⁴.

De entre los posibles elementos modificadores del envejecimiento saludable destacan los procesos agudos de hospitalización, por sus efectos sobre las capacidades funcionales y cognitivas del paciente mayor^{24,25}, así como por su impacto sobre la disminución de la calidad de vida y el incremento de la institucionalización y la dependencia^{25,26}.

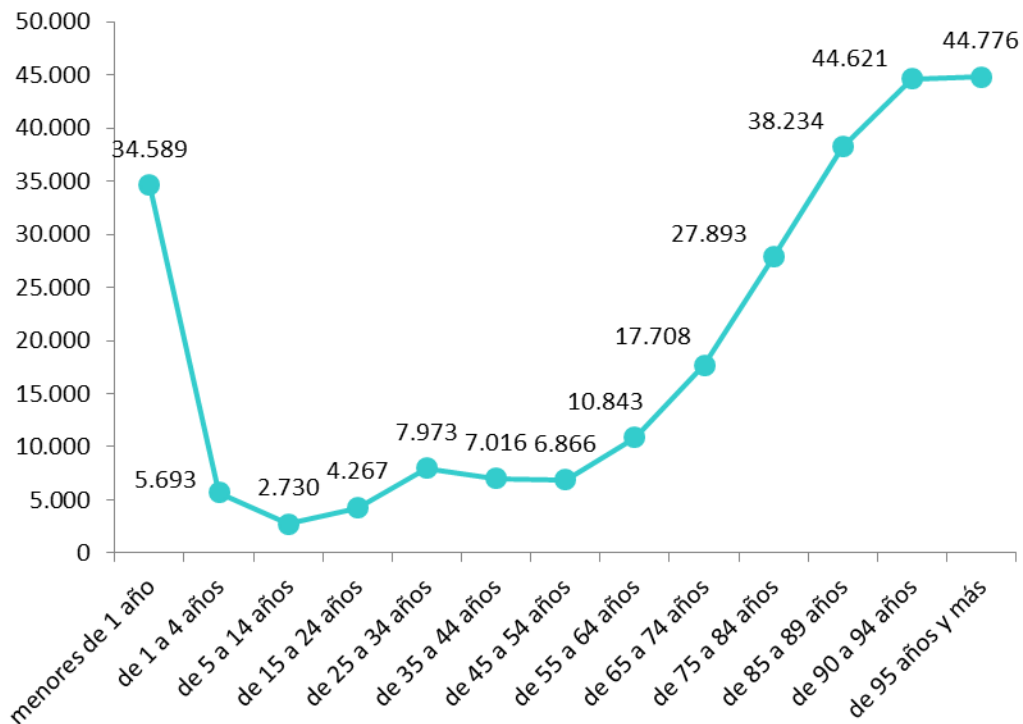
4.2 EL PACIENTE MAYOR Y LA HOSPITALIZACIÓN

4.2.1 Demografía de la hospitalización en el paciente mayor

Los adultos mayores presentan una alta exposición a los ingresos hospitalarios^{24,27}. No sólo las hospitalizaciones de pacientes mayores suponen más de la mitad del volumen total de ingresos anuales (57%)²³, sino que los pacientes mayores de 85 años son el grupo poblacional que más ingresos hospitalarios cursan durante el año. De este modo, los pacientes mayores de 85 años son el primer grupo de pacientes en incidencia de hospitalización y visitas a urgencias. El 19,3% ingresan en servicios hospitalarios a lo largo del año y el 41,4% utilizan los servicios de urgencias durante el mismo. A este grupo de pacientes, les siguen los pacientes de 75 a 84 años, de los cuales el 16,5% sufren hospitalizaciones y el 33,4% visita urgencias al menos una vez al año^{27,28}.

Como puede observarse en la Figura 1, la tasa de morbilidad hospitalaria, definida como el ingreso en un centro hospitalario en régimen de internado²⁹, por cada 100.000 habitantes del año 2018 aumenta especialmente a partir de los 65 años, y alcanza valores máximos a partir de los 85 años³⁰.

Figura 1. Tasa de morbilidad hospitalaria por cada 100.000 habitantes grupo de edad en 2018



Fuente INE: Encuesta de morbilidad hospitalaria/últimos datos 2018. Consulta febrero 2020

Durante los últimos años se ha producido un incremento de la edad media de los pacientes que cursan hospitalizaciones: en 2016 la edad media de los pacientes ingresados fue de 56,1 años, lo que supuso un incremento del 0,5% con respecto a 2015³⁰, y en 2018 fue de 57 años, con un incremento del 0,7% sobre 2017³¹.

El último *Informe nacional de Hospitalización de personas mayores*, publicado en el año 2010, muestra que las grandes causas de la hospitalización en mayores de 65 años son las enfermedades relacionadas con el aparato circulatorio, respiratorio y del aparato digestivo, seguidas por la atención a las neoplasias y lesiones y envenenamiento. Los servicios de hospitalización más frecuentados según dicho informe son Medicina Interna, Cirugía General y Digestiva y Traumatología y Cirugía

Ortopédica. El Servicio de Geriatría, con sólo un 2,2% del total de hospitalizaciones, supone el décimo servicio más frecuentado por pacientes mayores de 65 años³².

La hospitalización se ha descrito como un importante factor de riesgo para el paciente mayor, ya que ésta a menudo cursa o se relaciona con: 1) procesos de inmovilización, 2) disminución del volumen plasmático, 3) pérdida de densidad ósea acelerada, 4) privación sensorial, 5) aumento de los requerimientos nutricionales y 6) aumento de exposición a fármacos, entre otros problemas³³⁻³⁵. Es necesario considerar que, en pacientes mayores, el incremento a la exposición a fármacos propios de la hospitalización se produce sobre un consumo crónico de fármacos que ya es elevado, tal y como muestran los estudios de prevalencia de polifarmacia en España y Europa^{36,37}.

A pesar de que el concepto polifarmacia varía según la definición, frecuentemente se ha definido que consiste en la utilización de cinco o más fármacos distintos en tratamiento crónico y se considera tratamiento crónico como aquel que se administra durante al menos tres meses³⁸. El empleo de diez o más fármacos se ha utilizado para definir el concepto de hiperpolifarmacia o polifarmacia extrema^{39,40}. El estudio transversal europeo SHELTER (*Services and Health for Elderly in Long TERM care*), realizado entre 2009 y 2011, identifica la existencia de polifarmacia en el 49,7% de los pacientes institucionalizados europeos y de polifarmacia extrema en el 24,3%³⁶. En España, las Encuestas Nacionales de Salud establecen una polifarmacia que se ha visto significativamente incrementada en mayores de 65 años desde el año 2006, en el que el 32,5% de los pacientes se encontraban expuestos a cuatro o más fármacos, frente a los años 2011 y 2012, en los que se detecta un 36,4% de exposición³⁷.

4.2.2 Indicadores de la hospitalización

Los resultados y la calidad de la atención hospitalaria son fácilmente medibles a través de indicadores como la mortalidad hospitalaria, la mortalidad al alta y la duración de la estancia hospitalaria^{25,41,42}. Éstos, son considerados indicadores clínicos de elevado valor, que permiten establecer la efectividad y la calidad de la intervención hospitalaria⁴³⁻⁴⁵.

4.2.2.1 Mortalidad hospitalaria

La mortalidad hospitalaria se define como las altas hospitalarias correspondientes a fallecimientos durante el ingreso, en cuyo cálculo se excluyen los pacientes que fallecen en los servicios de urgencias⁴⁵. Se trata de uno de los indicadores hospitalarios más fácilmente medibles de entre los relacionados con el nivel de cuidado recibido en el centro hospitalario⁴⁵.

En el año 2016 se produjo una reducción de la mortalidad hospitalaria de un 10% en población general con respecto a los datos registrados en 2015³⁰, no obstante, los datos de 2017 muestran un incremento del 1% sobre los resultados de 2016, y los de 2018 un incremento del 2,1% con respecto a los de 2017³¹. Un tercio del total de estos *exitus* hospitalarios se produce en pacientes mayores de 85 años⁴⁶.

El *Informe nacional de Hospitalización de personas mayores*, publicado en el año 2012 muestra que la mortalidad hospitalaria en mayores de 65 años es del 8%³². El último Informe de Altas del Conjunto Mínimo de Básico de Datos disponible, publicado en 2014, muestra una mortalidad hospitalaria del 13,5% en mayores de 85 años y del 8% en pacientes de entre 80 y 84 años⁴⁶.

Las causas más habituales en mayores de 65 años son las enfermedades cardíacas, cerebrovasculares, del aparato respiratorio, seguidas por las neoplasias malignas, la neumonía y la gripe³².

Los servicios con mayor mortalidad hospitalaria presentan unos valores muy superiores a los de la media descrita. Estos son los de Cuidados de Soporte, Medicina

Intensiva y Oncología Médica que presentan una mortalidad hospitalaria del 68,5%, 60,3%, y del 23% respectivamente³². Otros servicios como el de Geriátrica, Medicina Interna, Cardiología o Neurología presentan una mortalidad hospitalaria más baja, del 14,6%, 11,8%, 10,3% y 8,3% respectivamente, por lo que se aproximan a la media descrita³².

La mortalidad hospitalaria se encuentra influenciada por diversas variables que determinan el riesgo base de los pacientes⁴⁵. En pacientes mayores se describen como factores de riesgo para una mayor mortalidad hospitalaria la edad avanzada^{47,48}, el sexo masculino⁴⁷, el deterioro de la función renal^{49,50}, la presencia de comorbilidades⁴⁷, anemia^{47,51}, hipoalbuminemia^{47,50,52}, malnutrición^{53,54}, deterioro cognitivo y funcional^{50,55}, demencia⁵⁵, polifarmacia^{56,57}, así como la aparición de complicaciones y efectos adversos durante el ingreso^{48,49,58}. Estos factores se encuentran incorporados en distintos modelos predictivos de la mortalidad hospitalaria.

Las comorbilidades y condiciones médicas previas son factores de riesgo que forman parte de distintos modelos basados en parámetros clínicos, como el método de Elixhauser⁵⁹ y el modelo probabilístico de mortalidad MPMhos-0⁶⁰, que evalúan la presencia de treinta comorbilidades previas en el primer caso, y de cinco en el segundo. No obstante, mientras el método Elixhauser evalúa exclusivamente comorbilidades, el método MPMhos-0 incluye también la edad y la procedencia del paciente al ingreso^{59,60}.

Además de los métodos predictivos basados en parámetros clínicos, existen modelos basados en variables y valores de constantes fisiológicas que permiten predecir la mortalidad hospitalaria. Buena parte de estos modelos están diseñados para pacientes críticos, como el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)*⁶¹, *Simplified Acute Physiology Score (SAPS)*⁶² o el *Rapid Acute Physiology Score (RAPS)*⁶³, o pacientes procedentes de urgencias, como el *Rapid Emergency Medicine Score (REMS)*⁶⁴, *HOTEL*⁶⁵ o el *Simple Clinical Score (SCS)*, si bien el último predice la mortalidad 30 días después del ingreso hospitalario⁶⁶. Éstos métodos no sólo evalúan variables fisiológicas sino que, de manera similar a los modelos clínicos,

incluyen la presencia de enfermedades crónicas (APACHE II⁶¹, SAPS⁶², SCS⁶⁶), la edad (APACHE II⁶¹, REMS⁶⁴), la funcionalidad previa del paciente (SCS)⁶⁶ o la pérdida de independencia del mismo (HOTEL)⁶⁵.

Además de los modelos para pacientes críticos y urgentes, existen modelos predictivos de mortalidad hospitalaria diseñados para pacientes que ingresan en unidades de agudos. La predicción de la mortalidad hospitalaria de la escala *Early Warning Scoring (EWS)*⁶⁷ y del índice *Medical Admission Risk System (MARS)*⁶⁸, validada en unidades de agudos, incluye la valoración de constantes, el nivel de conciencia en el caso de la escala EWS⁶⁷, y de la edad y otras variables fisiológicas, como la urea, el hematocrito y los leucocitos en el caso de la escala MARS⁶⁸. Los modelos *Froom* y *Prytherch* se encuentran validados en población ingresada en servicios de Medicina Interna, e incluyen edad, sexo y parámetros bioquímicos como la glucosa, la hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, urea, albúmina, sodio o creatinina^{69,70}.

A pesar del elevado número de modelos predictivos mencionados, actualmente se considera que éstos se encuentran escasamente validados en pacientes mayores⁷¹⁻⁷³. No obstante, algunas herramientas como el *Brief Geriatric Assessment (BGA)*, que evalúa la edad, el sexo masculino, la no utilización de ayuda en el domicilio, la polifarmacia, el historial de caídas en los seis meses previos y la desorientación al ingreso, logran identificar una relación predictiva con la mortalidad hospitalaria⁷⁴ y la duración de la estancia⁷⁵. Asimismo, otras herramientas como el *Identification of Seniors at Risk*⁷⁶ y el *Triage Risk Screening Tool*⁷⁷, que incluyen la evaluación a la exposición a medicamentos y a polifarmacia, son capaces de predecir la aparición de distintos resultados negativos en los 90^{78,79}, 120^{80,81} y 180 días^{76,82} posteriores a la asistencia en servicios de urgencias.

Del mismo modo, algunos índices de fragilidad, como el *Multidimensional Prognostic Index (MPI)*, que evalúa la capacidad de desarrollar actividades de la vida diaria, la capacidad cognitiva, la comorbilidad, el riesgo de desarrollar úlceras por presión, y el consumo de medicamentos⁸³, validada en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de demencia, ha mostrado su valor predictivo para la mortalidad hospitalaria y la duración de la hospitalización⁸⁴, además de para la mortalidad al

alta⁸⁵. Otros índices como el *Edmonton Frailty Scale*⁸⁶, y *Sherbrooke Postal Questionnaire*⁸⁷ incluyen igualmente una evaluación de la presencia de polifarmacia para la estimación de la fragilidad.

No obstante, los índices *Fried's Frailty Phenotype*⁸⁸, *Frailty Index*⁸⁹, *Tilburg Frailty Indicator*⁹⁰, *FRAIL*⁹¹, *Clinical Frailty Scale*⁹², *Groninger Frailty Indicator*^{93,94}, *PRISMA-7*⁹⁵ y *Gérontopôle Frailty Screening Tool*⁹⁶ no incluyen la utilización de medicamentos y/o polifarmacia en su evaluación. A pesar de ello, se han establecido numerosas asociaciones entre el número de medicamentos y/o la presencia de polifarmacia con respecto a los diferentes grupos de riesgo o la puntuación asignada por los índices *Fried*⁹⁷⁻¹⁰¹, *FRAIL*^{102,103}, *Frailty Index*¹⁰⁴, el *Groninger Frailty Indicator*¹⁰⁵ o el *Tilburg Frailty Indicator*¹⁰⁶.

4.2.2.2 Mortalidad tras el alta hospitalaria

En España, la mortalidad a los seis meses tras el alta hospitalaria en pacientes mayores se sitúa entre el 26,1% y el 29,1% según sugieren diferentes estudios^{107,108,109}.

Entre los factores de riesgo de mortalidad tras el alta se encuentran el sexo masculino^{107,110}, la edad avanzada¹¹⁰, una mayor comorbilidad¹⁰⁹, la presencia de dependencia^{107,109,111}, una menor capacidad de deambulación¹¹², la presencia de *delirium*¹¹³, deterioro cognitivo¹⁰⁹ o demencia¹¹⁰, úlceras por presión¹⁰⁷ y malnutrición¹⁰⁹⁻¹¹¹, el historial de ingresos previos¹¹⁰ y la exposición a polifarmacia¹¹⁴.

Más allá de los modelos predictivos utilizados en población general, o los modelos específicos de patologías concretas, existen diversos modelos predictivos de la mortalidad tras el alta para pacientes hospitalizados mayores de 70 años, que incluyen los mencionados factores de riesgo. Mientras que la mayor parte de estos modelos incluyen la comorbilidad y el diagnóstico (*HELP*¹¹⁵, *Walter*¹¹⁶, *Caring*¹¹⁷, *Levine*¹¹⁸, *Silver Code*¹¹⁴, *Buurman*¹¹⁹, *Profund*¹²⁰, *HOMR*¹²¹, *MPI*⁸³), la edad es una variable sólo evaluada los criterios *HELP*¹¹⁵, *Levine*¹¹⁸, *Silver Code*¹¹⁴, *Profund*¹²⁰ y *HOMR*¹²¹. Lo mismo ocurre con el sexo, que sólo se encuentra contemplado en los métodos *Walter*¹¹⁶, *Silver Code*¹¹⁴ y *HOMR*. Por otra parte, la funcionalidad está considerada por

parte de los modelos HELP¹¹⁵, Dramé¹²², Walter¹¹⁶, Buurman¹¹⁹, MPI⁸³ y Profund¹²⁰. Por su parte, la escala HOMR considera la institucionalización^{83,121}. La presencia de ingresos previos se encuentra representada en los métodos Caring¹¹⁷, *Silver Code*¹¹⁴ y Profund¹²⁰, mientras que el modelo HOMR contempla las visitas a urgencias previas. Otros factores de riesgo como la demencia y la baja capacidad de deambulación se incluyen en el método *Burden of Illness Score for Elderly People* (BISEP)¹¹², mientras que el método Dramé¹²² evalúa la presencia de *delirium* y el modelo HOMR de rehabilitación funcional¹²¹. En relación con la malnutrición, es destacable que los criterios Walter¹¹⁶ y BISEP¹¹² incluyen una evaluación de los niveles de albúmina, mientras que el MPI incluye el cuestionario *Mini Nutritional Assessment* (MNA)⁸³

Por último, la exposición a polifarmacia forma parte del método predictivo de la mortalidad al alta *Silver Code*¹¹⁴ y MPI⁸³.

4.2.2.3 Estancia hospitalaria

El Informe de Evolución de la Estancia Media en los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud de entre los años 2001 y 2012, define estancia hospitalaria media como “*el tiempo desde que un paciente ingresa en el hospital hasta que recupera su salud lo suficiente como para recibir cuidados en su entorno habitual*” y lo considera un indicador de la resolutivez con el que se realiza el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y condiciones que provocaron el ingreso hospitalario. Así, una estancia hospitalaria baja es indicador de: 1) una práctica clínica adecuada y resolutivez, 2) una buena continuidad de los cuidados en otros ámbitos asistenciales y 3) una baja tasa de complicaciones y efectos adversos¹²³. Una estancia hospitalaria prolongada es a su vez, un factor de riesgo para la mortalidad^{107,124}.

En los últimos años nuestra red de hospitales ha experimentado una reducción de la duración de la estancia hospitalaria media en población general^{123,125}, especialmente en los hospitales con más de 1000 camas, en los que se ha reducido en un 15% desde 2001 frente a 2012¹²³.

En pacientes mayores la duración de la estancia hospitalaria media descrita en el *Informe nacional de Hospitalización de personas mayores del año 2010* es de 9,1 días y supera en 2 días la media descrita en población general³². Los datos del informe del INE correspondiente a 2016 describen una estancia media de 9,4 días en pacientes mayores de 85 años en hospitales públicos y de 12,9 días en hospitales privados³⁰.

Los diagnósticos que cursan con mayor estancia de hospitalización son los motivados por trasplantes y grandes quemados, así como otros procesos que requieren rehabilitación³². La edad¹²⁶, el sexo femenino^{127,128}, las comorbilidades^{57,129}, el estado cognitivo y funcional^{57,127}, la presencia de demencia^{55,128}, fragilidad¹³⁰, *delirium*^{48,131}, la malnutrición^{54,132}, la aparición de complicaciones^{34,128} y la polifarmacia^{57,128} son un factor de riesgo para una mayor estancia hospitalaria. Ésta, es uno de los factores de riesgo para la aparición de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), que provocan hasta el 10% de las hospitalizaciones en pacientes mayores^{133,134}.

4.3 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

4.3.1 Definición

El Real Decreto 577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, que deroga el Real Decreto 1344/2007, define RAM como “*cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, incluyendo así las reacciones adversas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, abuso y errores de medicación*” (Real Decreto 577/2013 de 26 de julio). Esta definición se encuentra alineada a otras definiciones europeas como las recogidas en la Directiva 2001/83/EC¹³⁶ y en la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia¹³⁷, la guía ICH-E2A - *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*¹³⁸ y la definición propuesta por el *Council of International Organizations of Medical Sciences*^{139,140}.

Esta nueva definición amplía la propuesta por la OMS en 1972, que contempla que dicha respuesta debe producirse a las dosis habitualmente empleadas en el ser humano en profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de funciones fisiológicas, para ser considerada una RAM¹⁴¹.

Asimismo, actualiza la definición de Karch y Lasagna, que sólo incluye las respuesta nociva y no intencionada a un medicamento que ocurre a las dosis habitualmente empleadas en el ser humano en profilaxis, diagnóstico o tratamiento, y excluye el incumplimiento del propósito previsto¹⁴².

La reciente ampliación de la definición de RAM tiene un impacto claro sobre los datos de notificación y de prevalencia de RAM: distintos estudios podrían presentar diferencias en sus datos de prevalencia en función de la definición empleada.

4.3.2 Reacciones adversas a medicamentos y hospitalización

El informe *Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines* publicado en 2008 por la CE, estima que las RAM en la UE provocan 197.000 muertes

al año¹⁴³. Otros autores han establecido que provocan entre el 10 y el 30% de las hospitalizaciones no programadas en población general¹⁴⁴ y hasta el 15% de la mortalidad hospitalaria¹⁴⁵.

Una revisión sistemática reciente calcula que la prevalencia de RAM durante la hospitalización alcanza el 16% en pacientes mayores de 65 años¹⁴⁶. Su aparición constituye una complicación en sí misma, y se ha relacionado con un incremento del 9% de la estancia hospitalaria y del 20% de los costes asociados¹⁴⁷.

El riesgo de sufrir una RAM es mayor a medida que se incrementa la comorbilidad, la edad y el número de fármacos consumidos^{134,94}, por lo que algunos autores señalan que un tercio de los pacientes en tratamiento con al menos cinco fármacos sufrirá una RAM¹⁴⁸.

Los pacientes mayores son especialmente vulnerables a la aparición y a las consecuencias de las RAM y es que su prevalencia en el Servicio de Urgencias puede ascender al 46,3% en estos pacientes¹⁴⁹. El riesgo de hospitalización inducido en estos pacientes es cuatro veces superior al descrito en adultos jóvenes¹⁵⁰. Asimismo, en los pacientes mayores de 75 años, el riesgo de fallecer debido a una RAM se encuentra incrementado¹⁵¹⁻¹⁵³.

Existen grupos de fármacos que se relacionan con un mayor riesgo de RAM. Los fármacos anticolinérgicos¹⁵⁴, los antipsicóticos, antidepresivos, antiepilépticos, opioides y sedantes son los fármacos más frecuentemente implicados en la aparición de RAM en pacientes mayores^{155,156}. Uno de los elementos comunes de los grupos farmacológicos mencionados es que todas las listas integran fármacos que presentan actividad anticolinérgica, a pesar de que ésta no constituya su indicación principal.

Esto se debe a que los fármacos con actividad anticolinérgica pertenecen a subgrupos terapéuticos muy diversos y no se limitan a los fármacos del subgrupo N04A (Agentes anticolinérgicos). A modo de ejemplo, los fármacos incluidos en esta tesis, pertenecen según su indicación principal, a un total de 44 subgrupos farmacológicos. El subgrupo farmacológico más representado entre los fármacos con actividad

anticolinérgica es el de antipsicóticos, seguido por antidepresivos y antihistamínicos (Tabla 1).

Tabla 1. Número de fármacos con actividad anticolinérgica por subgrupo farmacológico ATC

Subgrupo farmacológico		Número de fármacos
N06A	Anti depresivos	19
N05A	Anti psicóticos	17
R06A	Anti histamínicos de uso sistémico	14
N05B	Ans iolíticos	7
G04B	Otros productos de uso urológico, incluyendo a ntiespasmódicos	7
N05C	Hipnóticos y s edantes	7
N02A	Opioides	6
N04B	Agentes dopaminérgicos	6
H02A	Corti costeroides para uso sistémico, monofármacos	6
N03A	Anti e pilépticos	5
M03B	Agentes relajantes musculares de acción central	5
A02B	Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico	4
G04C	Fá rma cos usados en la hipertrofia prostática benigna	2
N04A	Agentes anticolinérgicos	4
A03A	Fá rma cos para alteraciones funcionales intestinales	3
A03B	Belladona y derivados, monofármacos	3
J01D	Otros a ntibacterianos betalactámicos	3
A04A	Anti eméticos y antinauseosos	2
B01A	Agentes antitrombóticos	2
C01A	Glucósidos cardíacos	2
C01B	Anti a rrítmicos de clase I y III	2
C07A	Agentes beta-bloqueantes	2
J01C	Anti bacterianos betalactámicos, penicilinas	2
R03D	Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	2
R05D	Supresores de la tos, excluyendo combinaciones expectorantes	2
A03F	Propulsivos	1
A07D	Anti propulsivos	1
C01D	Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas	1
C02D	Agentes que actúan sobre el músculo liso arteriolar	1
C03B	Diuréticos de techo bajo, excluyendo tiazidas	1
C03C	Diuréticos de techo alto	1

Subgrupo farmacológico		Número de fármacos
C03D	Agentes ahorradores de potasio	1
C08C	Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos principalmente vasculares	1
C08D	Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos cardíacos directos	1
C09A	Inhibidores de la ECA, monofármacos	1
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	1
J01G	Aminoglucósidos antibacterianos	1
J01X	Otros antibacterianos	1
L04A	Inmunosupresores	1
M03A	Agentes relajantes musculares de acción periférica	1
M04A	Preparados antigotosos	1
R01B	Descongestivos nasales para uso sistémico	1
R03A	Adrenergicos, inhalatorios	1
S01G	Descongestivos y antialérgicos	1

4.4 FÁRMACOS CON ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA

4.4.1 Definición y mecanismo de acción

Los fármacos con actividad anticolinérgica son aquellos que presentan afinidad por el receptor de membrana de acetilcolina y se unen a él impidiendo la acción de la acetilcolina sobre el mismo.

Los receptores de acetilcolina o colinérgicos, pueden clasificarse en **nicotínicos** y **muscarínicos** y se distribuyen en la placa motora, Sistema Nervioso Central (SNC), Sistema Nervioso Periférico (SNP) y Sistema Nervioso Autónomo (SNA). En este último caso se localizan tanto en las sinapsis de los ganglios y terminaciones parasimpáticas, como en la terminación simpática de las glándulas sudoríparas, así como en el Sistema Nervioso Entérico (SNE)¹⁵⁷.

Los receptores **nicotínicos** se dividen a su vez en dos categorías según se encuentren en Sistema Nervioso (SN) o en la unión neuromuscular^{158,159}. En el caso de los receptores presentes en el SN, se han descrito numerosas subunidades que pueden unirse de forma muy variable¹⁵⁸.

Los receptores **muscarínicos** se dividen a su vez en dos subfamilias en función de las preferencias de acoplamiento de dicha proteína. Una subfamilia está compuesta por los receptores M1, M3 y M5, y la otra subfamilia por los receptores M2 y M4^{160,161}.

La amplia distribución de los receptores, las diferentes cascadas moleculares que activan, así como su diversa distribución, permite que estos receptores medien numerosos procesos fisiológicos y explica la elevada complejidad de los procesos que facilitan, como son los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria¹⁵⁹.

A pesar de que los fármacos con actividad anticolinérgica se denominan habitualmente anticolinérgicos, son realmente antimuscarínicos, ya que actúan bloqueando el receptor muscarínico. Así, los fármacos con actividad anticolinérgica, al unirse al receptor muscarínico bloquean la unión de la acetilcolina y reducen sus efectos fisiológicos. Entre éstos se encuentran los procesos de glándulas exocrinas como la secreción de saliva^{162,163} y

la secreción gástrica¹⁶⁴, la actividad motora¹⁶⁵, el control de la contracción miocárdica^{166,167}, la regulación de la temperatura¹⁶⁸, la contracción de la musculatura lisa, entre otros del árbol bronquial, del íleon, del iris, de la vesícula biliar¹⁶⁹⁻¹⁷¹ y del esófago¹⁷², así como en la regulación de la transmisión dopaminérgica¹⁷³ y su mediación en procesos neurológicos¹⁶⁶ (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los receptores de acetilcolina y respuestas descritas

Receptores	Ubicación	Mecanismo	Respuesta
Nicotínicos			
Músculo esquelético Adultos (α1)2β1εδ Fetal (α1)2β1γδ	Unión neuromuscular	Aumento permeabilidad Na ⁺ , K ⁺	Contracción muscular
Neuronas periféricas (α3)2(β4)3	Ganglios SNA	Aumento permeabilidad Na ⁺ , K ⁺	Despolarización y activación de neurona postganglionar
	Médula adrenal		Despolarización y secreción de catecolaminas
Neuronas SNC (α4)2(β4)3 (α7)5	Pre y post sinápticas	Aumento permeabilidad Na ⁺ , K ⁺	Excitación pre y post sinápticas
	Pre y post sinápticas	Aumento permeabilidad Ca ²⁺	Control liberación neurotransmisores
Muscarínicos			
M1	SNC, ganglios SNA, glándulas	Proteína G _{q/11} PLC - IP3/DAG	Aprendizaje y memoria
			Aumento actividad convulsiva
			Disminución de liberación de dopamina
			Aumento de secreciones
M2	Ampliamente expresado en SNC, corazón, músculo liso (pulmón, útero), terminaciones nervios SNA	Proteína G _{i/G_o} AC - AMPc↓	Hiperpolarización nodo SA
			Disminución FC, bradicardia
			Inotropismo negativo
			Contracción músculo liso
			Inhibición del SNC
			Acinesia y temblor
			Hipotermia
Analgia			
M3	Ampliamente expresado en SNC, corazón, músculo liso, glándulas.	Proteína G _{q/11} PLC - IP3/DAG	Contracción del músculo liso
			Aumento de las secreciones glandulares
			Vasodilatación
			Liberación de insulina
M4	Principalmente SNC (córtex occipital, caudado, putamen, hipocampo)	Proteína G _{i/G_o} AC - AMPc↓	Disminución del control motor
			Analgia
			Aumento liberación DA

Receptores	Ubicación	Mecanismo	Respuesta
M5	Mesencéfalo	Proteína G _{q/11} PLC - IP3/DAG	Aumento liberación DA

AC- AMPc↓: inhibición de adenilato ciclasa y reducción de AMP cíclico; Ca²⁺: ion calcio; DA: dopamina; K⁺: ion potasio; FC: frecuencia cardíaca; IP3/DAG: inositol trifosfato/diacilglicerol; Na⁺: ion sodio; PLC: fosfolipasa C; SA: sinoauricular; SNA: Sistema Nervioso Autónomo; SNC: Sistema Nervioso Central.

4.4.2 Reacciones adversas a fármacos con actividad anticolinérgica

Como consecuencia del bloqueo de las respuestas colinérgicas recogidas en la Tabla 2 los fármacos con actividad anticolinérgica causan una amplia variedad de efectos adversos periféricos y centrales. Muchos de ellos pueden identificarse erróneamente como parte de la evolución de enfermedades o síndromes geriátricos^{174,175}. Para facilitar la comprensión del texto, en adelante los fármacos con actividad anticolinérgica serán denominados fármacos anticolinérgicos o fármacos con actividad anticolinérgica indistintamente.

Los fármacos anticolinérgicos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, depresión, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, enfermedad pulmonar crónica, asma, rinitis alérgica^{5,6}. Algunos estudios indican que hasta el 30% de los pacientes institucionalizados están expuestos al consumo de dos o más fármacos¹ y que el 50% consumen al menos un fármaco con actividad anticolinérgica^{176,177}.

Existen otros factores que pueden incrementar la exposición a anticolinérgicos en este tipo de pacientes. Sevilla-Sanchez et al., señalan la hiperpolifarmacia como un factor de riesgo para la exposición a fármacos con actividad anticolinérgica¹⁷⁸, mientras que otros autores señalan que los pacientes con estados alterados del ánimo, ansiedad o enfermedad de Parkinson se encuentran más frecuentemente expuestos a anticolinérgicos¹⁷⁹. Además, la hospitalización provoca un incremento de la exposición a fármacos con actividad anticolinérgica en pacientes mayores^{3,4}, de forma que se ha descrito una prevalencia de exposición a anticolinérgicos de hasta el 93,6% en pacientes mayores hospitalizados¹⁷⁸.

Además de la elevada exposición, los pacientes mayores presentan mayor riesgo de sufrir RAM provocadas por anticolinérgicos^{1,2}. Las RAM pueden llegar a afectar al 25% de los adultos mayores y esta prevalencia es aún más alta en mayores hospitalizados, ya que puede afectar al 50% de ellos^{3,4}.

Las RAM provocadas por anticolinérgicos pueden ser leves, moderadas o graves, con efectos centrales o periféricos¹⁸⁰. Entre los efectos leves y moderados de tipo periférico destacan la disminución de secreciones, lo que provoca sequedad de piel, boca y ojos, visión borrosa, dificultad para enfocar, reducción del apetito, dificultad en la deglución, dispepsia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, retención urinaria e incontinencia^{175,180-183}. En relación con los efectos leves y moderados de tipo central se describe mareo e insomnio^{175,180-183}.

Las RAM graves incluyen alargamiento del intervalo QT, aparición de arritmias, exacerbación de enfermedades cardíacas, obstrucción urinaria, exacerbación de hipertrofia prostática, hipertermia, impactación fecal, íleo paralítico, obstrucción gastrointestinal, riesgo incrementado de padecer glaucoma de ángulo abierto y malnutrición^{175,181-183}. Del mismo modo, se ha descrito confusión y agitación, alucinaciones y *delirium*, deterioro cognitivo, pérdida de memoria, demencia¹⁸⁴, deterioro funcional e incremento de la dependencia, mayor riesgo de caídas y accidentes^{175,180,185-187}.




















Desde el punto de vista asistencial, esto se traduce en que la exposición a anticolinérgicos en pacientes mayores es un factor de riesgo de visitas a urgencias⁷, hospitalización^{7,8}, hospitalización asociada a caídas⁹, hospitalización asociada a confusión y demencia²⁰, así como un incremento del riesgo de reingreso^{10,11}.

4.4.3 Características diferenciales del paciente mayor con respecto a los anticolinérgicos

El elevado riesgo de aparición de RAM en pacientes mayores, se debe, entre otros factores, a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferenciales de este grupo de pacientes. Estas características han sido ampliamente descritas, por lo que en la Tabla 3, puede encontrarse a modo de resumen, una relación entre las citadas características y algunos fármacos con actividad anticolinérgica que se verían afectados por las modificaciones.

Tabla 3. Variaciones farmacocinéticas del paciente mayor

Proceso	Consecuencia	Ejemplos de medicamentos afectados
Cambios farmacocinéticos		
ABSORCIÓN	Aumento pH gástrico Incremento en la absorción de fármacos básicos	 Antidepresivos tricíclicos
		 Atenolol
		 Cimetidina
	Aumento pH gástrico Disminución en la absorción de fármacos ácidos	 Fenitoína
		 Digoxina
	Aumento pH gástrico Disminución de hidrólisis ácida Disminución de la velocidad de vaciamiento gástrico Aumento de la degradación mediada por DOPA descarboxilasa	 Clorazepato
	 Levodopa	
DISTRIBUCIÓN	Disminución agua corporal total Disminución del volumen de distribución de hidrosolubles	 Litio
		 Digoxina
		 Fenitoína
		 Teofilina
	Aumento grasa corporal total Incremento del Volumen de distribución de liposolubles	 Diazepam
		 Oxazepam
		 Prazosina
	Disminución de albúmina plasmática Incremento de la fracción libre de fármacos ácidos	 Amitriptilina
		 Fenitoína
		 Furosemda
		 Diazepam
		 Warfarina
Aumento de α -globulinas plasmáticas Disminución de la fracción libre de fármacos básicos	 Imipramina	
METABOLISMO	Disminución metabolismo hepático	 Amitriptilina
		 Diazepam
		 Alprazolam

Proceso	Consecuencia	Ejemplos de medicamentos afectados
METABOLISMO	Disminución metabolismo hepático	 Clordiazepóxido
		 Midazolam
		 Triazolam
		 Difenhidramina
		 Flurazepam
		 Nortriptilina
		 Fenitoína
		 Prazosina
		 Quinidina
		 Teofilina
		 Alfuzosina*
		 Atenolol
		EXCRECIÓN
 Difenhidramina		
 Digoxina		
 Fesoterodina		
 Metoclopramida		
 Morfina		
 Primidona		
 Ranitidina		

Cambios farmacodinámicos

Modificación del grado de afinidad con receptores anticolinérgicos

Cambios en el terminal postsináptico que afectan entre otros a la señalización intracelular

*Contraindicación si Tasa de filtración glomerular < 30 ml/min

A los anteriores cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos característicos, se le suma: 1) el incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) asociado a la edad, que favorece la aparición de RAM centrales¹⁸⁷, y 2) la pérdida de funcionalidad del sistema colinérgico que tiene lugar en este grupo de pacientes. Esta pérdida puede ser más o menos patológica, ya que en el proceso normal de envejecimiento existe una disminución progresiva de la función colinérgica debido a la degeneración sináptica, dendrítica y axonal de las neuronas colinérgicas, así como una disminución del soporte trófico de las mismas^{188,189}. Además, en determinados estados patológicos, como en la Enfermedad de Alzheimer (EA), se han documentado cambios en la liberación de acetilcolina y su recaptación, así como alteraciones en la expresión de receptores nicotínicos y muscarínicos, que contribuyen a la disfunción colinérgica^{185,190}.

4.4.4 Prescripción potencialmente inapropiada y anticolinérgicos

Las prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI) favorecen la aparición de RAM en pacientes mayores¹⁹¹. Se considera que una prescripción es potencialmente inapropiada cuando el beneficio clínico esperable en el paciente es inferior al riesgo de aparición de una RAM^{192,193}.

Un estudio reciente de Bourrel et al. muestra que hasta el 88% de las prescripciones de pacientes institucionalizados expuestos a fármacos con actividad anticolinérgica de baja potencia presenta PPI y que este porcentaje asciende al 100% en los tratamientos que presentan fármacos con actividad anticolinérgica de elevada potencia¹⁹⁴. Del mismo modo determina que el 62,5% de las prescripciones con más de 5 PPI presentan una elevada exposición a anticolinérgicos. Asimismo, el estudio de Huang et al. afirma que hasta el 75,6% de los pacientes externos mayores de 65 años tratados con anticolinérgicos presentan PPI relacionadas con los mismos⁷.

Las PPI relacionadas con anticolinérgicos son especialmente frecuentes en pacientes con EA y otras patologías en las que se utilizan fármacos colinérgicos, como en miastenia gravis o glaucoma^{195,196}. El estudio de Carnahan et al. identifica que hasta el 74,5% de las prescripciones concomitantes de anticolinérgicos e inhibidores de la colinesterasa en pacientes con EA son PPI¹⁹⁷. En el artículo de Valladares-Restrepo et al. encontramos una

observación similar; el 32,1% de los tratados con fármacos antiglaucoma presentan interacciones con fármacos anticolinérgicos¹⁹⁸. Esto se debe a que, en las patologías mencionadas, los fármacos anticolinérgicos se prescriben frecuentemente con el objetivo de contrarrestar los efectos adversos colinérgicos que provocan otros fármacos. Los anticolinérgicos a su vez, reducen la efectividad de los inhibidores de colinesterasa y otros colinérgicos, y agravan por tanto los síntomas de la enfermedad. Esto puede interpretarse por el prescriptor como una ineficacia de los fármacos colinérgicos e inducir, por tanto, un aumento de las dosis del fármaco colinérgico y una cascada de PPI^{197,199,200}. Por último, Teramura-Grönblad et al. relacionan la administración concomitante de anticolinérgicos y de inhibidores de colinesterasa con menor bienestar psicológico²⁰¹.

Los fármacos con actividad anticolinérgica se encuentran específicamente contemplados en guías clínicas como la 3ª edición de *Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 2018* publicada por el National Health Service (NHS)²⁰² o la guía *Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers* publicada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁰³. Lo mismo ocurre con las herramientas destinadas a la identificación y la reducción de las PPI en el adulto mayor. Los criterios Beers²⁰⁴, IPET²⁰⁵, STOPP/START^{206,207} y PRISCUS²⁰⁸ no sólo incluyen a los anticolinérgicos como grupo, sino que consideran inapropiados fármacos concretos con actividad anticolinérgica.

Los criterios Beers consideran potencialmente inapropiados a los fármacos anticolinérgicos de forma específica en pacientes con obstrucción vejiga, incontinencia de esfínter, fallo cognitivo y estreñimiento. Consideran además como inapropiados, de forma independiente del diagnóstico, el uso de anticolinérgicos y antihistamínicos como clorfeniramina, difenhidramina, hidroxizina, ciproheptadina, prometazina o dexclorfeniramina²⁰⁴.

Los criterios STOPP/START (*Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right i.e. appropriate, indicated Treatment*), consideran, del mismo modo que los criterios IPET²⁰⁵, inapropiada la utilización de anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolepticos. También la utilización de antihistamínicos de primera generación durante más de una

semana, debido al riesgo de sedación y de efectos secundarios anticolinérgicos. Lo mismo ocurre con la utilización de espasmolíticos anticolinérgicos en el estreñimiento crónico, por el riesgo de agravamiento del mismo y los antimuscarínicos vesicales en pacientes con demencia, glaucoma, estreñimiento y prostatismo crónico. Además, incluye una categoría STOPP específica, la sección N (carga antimuscarínica/anticolinérgica) que contempla de forma concreta el uso concomitante de dos o más fármacos con actividad antimuscarínica^{206,207}.

Los criterios IPET, por su parte, consideran inapropiada la utilización de anticolinérgicos para el tratamiento de efectos adversos de antipsicóticos en pacientes mayores²⁰⁵.

Los criterios PRISCUS, incluyen como PPI los anticolinérgicos antihistamínicos y a los agentes espasmolíticos urológicos²⁰⁸.

Por último, la definición de PPI del *Swedish National Board of Health and Welfare* incluye a los fármacos anticolinérgicos, como medicamentos que deben evitarse a menos que exista alguna justificación excepcional²⁰⁹.

Además de la inclusión dentro de los criterios de PPI, los anticolinérgicos se consideran fármacos que aumentan el riesgo de caídas en pacientes mayores, por lo que forman parte de los medicamentos denominados FRIDS, acrónimo del inglés *Fall Risk-Increasing Drugs*²¹⁰.

Por último, la optimización y el seguimiento de la utilización de anticolinérgicos en pacientes mayores vulnerables, se ha definido como un indicador de calidad en la atención clínica del mismo²¹¹.

4.5 CARGA ANTICOLINÉRGICA Y SU DETERMINACIÓN

La importancia de la atención a las prescripciones de fármacos con actividad anticolinérgica en pacientes mayores no sólo se refleja en su inclusión en guías clínicas y en criterios de PPI, sino que en los últimos años ha aparecido el concepto de carga anticolinérgica y se han creado y validado herramientas específicas para el manejo del tratamiento anticolinérgico.

El concepto de carga anticolinérgica se define como el efecto acumulativo derivado de la exposición concomitante a varios fármacos capaces de provocar efectos adversos anticolinérgicos. Por ello, considera que, a pesar de que determinados fármacos puedan presentar una escasa actividad anticolinérgica, su consumo concomitante con otros fármacos con actividad anticolinérgica, aumenta el riesgo de sufrir RAM. Además, permite establecer el mayor o menor riesgo de cada fármaco a provocarlas, ya que algunos de ellos se han relacionado de manera concreta con la aparición de RAM específicas. Ejemplo de ello es el mayor riesgo de caídas y mortalidad asociado concretamente a la exposición a mirtazapina, amitriptilina, paroxetina, olanzapina y trazodona²¹².

4.5.1 Actividad anticolinérgica

4.5.1.1 Determinación de la actividad anticolinérgica en suero

La determinación de la carga anticolinérgica se fundamenta en la determinación de la **actividad anticolinérgica (AA)**. Para su determinación, el equipo de Tune et al. propone un ensayo de desplazamiento de radioligando competitivo del receptor muscarínico. En dicho ensayo el patrón estándar es la atropina. Según lo anterior, la AA se traduce en la capacidad de un fármaco de desplazar a un radioligando competitivo de su unión con el receptor, en comparación al desplazamiento mediado por atropina. Es por ello que la AA en suero se mide en pmol/ml o ng/ml de equivalentes de atropina²¹³.

En el mencionado estudio, Tune et al., determinan que el suero de pacientes mayores presenta una AA cuantificable y que valores más elevados de la misma se relacionan con una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales en pacientes tratados con neurolépticos²¹³. En 1981, este mismo equipo asocia la AA sérica un mayor riesgo de *delirium*²¹⁴.

Posteriormente otros autores demuestran que una mayor AA sérica se relaciona con mayor deterioro cognitivo según diagnóstico clínico^{215,216}, según MMSE^{215,217-221}, *Severe Impairment Battery* (SIB)²¹⁷ y tarea N-back^{216,221}. Asimismo, Mulsant et al. consideran que la AA sérica puede ser un predictor de deterioro cognitivo más robusto que la edad²²¹.

La AA sérica se relaciona con mayor riesgo de *delirium*^{220,222-226} y deterioro de la funcionalidad^{216,227}. Actualmente la AA en suero es el patrón de oro para la determinación de carga anticolinérgica²²⁸. No obstante, algunos autores consideran que la AA sérica es un método cuestionable y poco útil en la determinación de la carga anticolinérgica^{213,221,227,229-231} y han incluido entre sus limitaciones las siguientes:

- 1) El elevado coste de la determinación.
- 2) La necesidad de un equipo especializado.
- 3) La invasividad de la técnica.
- 4) La variabilidad asociada al ensayo.
- 5) La falta de límites de AA séricos que permitan predecir resultados.
- 6) La escasa correlación entre la AA determinada en sangre periférica y los niveles en SNC.
- 7) Algunas sustancias endógenas, como el cortisol, pueden contribuir a una mayor AA sérica.
- 8) La AA sérica puede verse incrementada en presencia de polifarmacia.
- 9) Su difícil integración en la práctica clínica.

4.5.1.2 Determinación de la actividad anticolinérgica in vitro

En 1992 el equipo de Tune et al., publica un artículo basado en la utilización del método desarrollado en 1980 para la determinación in vitro de la AA de distintos fármacos. Para ello utiliza concentraciones estándar (10^{-8} M) de los veinticinco medicamentos más prescritos en pacientes mayores¹⁸¹. En dicho estudio determinan que nueve de los fármacos estudiados (ranitidina, codeína, dipiridamol, warfarina, isosorbide, teofilina, nifedipino, digoxina y prednisolona) presentan unos niveles de actividad antimuscarínica suficientemente altos como para causar deterioro cognitivo en el paciente mayor^{181,215}.

La publicación de Tune et al. (1992) tiene dos consecuencias claras: 1) establece que existen fármacos con AA que pertenecen a grupos terapéuticos distintos al de los anticolinérgicos (la mayor parte de los nueve fármacos identificados no estaban

considerados como tales), y 2) la determinación de AA permite clasificar a los anticolinérgicos en función de su actividad, lo que sienta las bases para la creación de las escalas anticolinérgicas¹⁸¹.

Posteriormente, Chew et al. no sólo amplían el número de fármacos cuya AA in vitro se encuentra establecida, si no que demuestran que la AA también se produce a concentraciones compatibles con dosis terapéuticas en fármacos como diazepam, duloxetina, fentanilo, furosemida, fenitoína, topiramato, paroxetina, nortriptilina y amitriptilina²³².

4.5.2 Escalas anticolinérgicas

Desde principios de los 2000 se han creado numerosas escalas anticolinérgicas con el objetivo de clasificar los fármacos en base a una puntuación numérica dependiente de su AA. Esto se debió a la necesidad de utilizar de manera sencilla y clínicamente aplicable el conocimiento derivado de las publicaciones sobre la actividad antimuscarínica de fármacos que tradicionalmente no se habían considerado como anticolinérgicos y su capacidad para producir *delirium*^{181,214,223,233}.

Las escalas anticolinérgicas se basan en tres conceptos: 1) los fármacos pueden clasificarse y puntuarse en función de su AA, 2) la suma de las puntuaciones de los fármacos que forman parte del tratamiento del paciente permite conocer la carga anticolinérgica asociada a dicho tratamiento y, 3) una mayor carga anticolinérgica implica un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas.

Sucesivas revisiones sistemáticas han identificado hasta 21 escalas anticolinérgicas^{16,18,19,212,234}. En la Tabla 4 se ha recogido su abreviatura, denominación, estudio y año de aparición de cada una de ellas.

Tabla 4. Escalas anticolinérgicas publicadas

Abreviatura	Nombre completo de la escala	Estudio
DRN	<i>Drug Risk Number</i>	Summers, 1978 ²³³
Cr-AS	<i>Clinician-rated Anticholinergic Score</i>	Han et al., 2001 ²³⁵
ABS	<i>Anticholinergic Burden Score</i>	Aizenberg et al., 2002 ²³⁶
CrAs-mod	<i>Clinician-rated Anticholinergic Score modificada</i>	Carnahan et al., 2002 ²³⁷
Mizenberg	Clinical Index and Pharmacological Index	Minzenberg et al., 2004 ²³⁸
ABC	<i>Anticholinergic Burden Classification</i>	Ancelin et al., 2006 ²³⁹
ADS	<i>Anticholinergic Drug Scale</i>	Carnahan et al., 2006 ²²⁸
DBI	<i>Drug Burden Index</i>	Hilmer et al., 2007 ²⁴⁰
ARS	<i>Anticholinergic Risk Scale</i>	Rudolph et al., 2008 ²⁴¹
ACB	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i>	Boustani et al., 2008 ¹⁸⁷
Chew	Chew's scale	Chew et al., 2008 ²³²
Cancelli	Cancelli's scale	Cancelli et al., 2008 ⁴
Cr-AS (actualizada)	<i>Clinician-rated Anticholinergic Score actualizada</i>	Han et al., 2008 ¹
AAS	<i>Anticholinergic Activity Scale</i>	Ehrt et al., 2010 ²⁴²
ALS	<i>Anticholinergic Loading Scale</i>	Sittironnarit et al., 2011 ²⁴³
Whalley	Whalley's scale	Whalley et al., 2012 ²⁴⁴
Durán	Durán's scale	Durán et al., 2013 ²⁴⁵
DBI-WHO	<i>Drug Burden Index-WHO</i>	Dauphinot et al., 2014 ²⁴⁶
Salahudeen	Salahudeen's Anticholinergic Burden Scale	Salahudeen et al., 2015 ²⁴⁷
MARANTE	Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale	Klamer et al., 2017 ²⁴⁸
Kiesel's	Kiesel's Anticholinergic Burden Scale	Kiesel et al., 2018 ²⁴⁹

4.5.2.1 Clasificación y asignación de la puntuación según la actividad anticolinérgica

El método utilizado para la clasificación y asignación de la puntuación anticolinérgica es el elemento clave en la conformación de las escalas anticolinérgicas y en la puntuación final determinada para cada fármaco y cada tratamiento. No obstante, se han utilizado distintas metodologías para dicha asignación.

Esto se debe a que algunos autores han señalado que la clasificación de los fármacos con AA basada únicamente en la determinación de la AA sérica y AA in vitro, no permite contemplar otros factores importantes en la asignación de la puntuación^{187,228,239}. Entre estos factores podemos destacar 1) la permeabilidad de un determinado fármaco a través de la BHE y por tanto la capacidad de producir efectos centrales, 2) la correspondencia entre

la AA de un fármaco y los efectos anticolinérgicos provocados, y 3) la posible reducción del riesgo de efectos adversos de aquellos fármacos que se administran por vía tópica u oftálmica a pesar de poseer una alta AA.

A continuación, se detallan las etapas descritas por los autores que han desarrollado escalas anticolinérgicas.

1) Identificación de los fármacos que se van a evaluar: para lo que se han descrito los siguientes métodos:

- Revisión bibliográfica.
- Utilización de escalas anticolinérgicas previamente publicadas.
- Evaluación de los fármacos a los que se encuentra expuesta una determinada población de estudio.

2) Clasificación del nivel de AA según una puntuación.

- La mayoría de las escalas anticolinérgicas publicadas clasifican la AA de un fármaco en nula, baja, media o alta. Esto implica la utilización de sistemas de clasificación de cuatro puntos: donde 0 es nula AA y 3 AA alta: este es el caso de las escalas Cr-AS, ABC, ADS; ARS, ACB, Cancelli, ACL, Whalley y Kiele's.
- También existen algunas escalas que utilizan sistemas de puntuación de tres puntos: concretamente la escala Durán²⁴⁵, la escala Salahudeen (Salahudeen et al., 2015), y la escala MARANTE (en relación con la potencia)²⁴⁸. Asimismo, otras escalas utilizan rangos de puntuación de cinco^{232,242} y seis puntos²³⁶.
- Otras, como las escalas DBI, DBI-WHO y MARANTE consideran además la dosis prescrita para el cálculo del nivel de AA.

Por otra parte, se han descrito los siguientes métodos de clasificación:

- Determinación de AA sérica o AA in vitro.
- Revisión bibliográfica.
- Utilización de escalas anticolinérgicas previamente publicadas y sus combinaciones.
- Correlación con los efectos adversos provocados.

- Metodologías de consenso por parte de expertos para establecer la clasificación final del fármaco. Normalmente este panel de expertos se encuentra formado por médicos geriatras y/o equipos multidisciplinares.

4.5.2.2 Medida de la dosis diaria media y medida de dosis acumulada

Algunos autores han puesto de manifiesto que los efectos adversos de los fármacos con AA no sólo dependen de la potencia de los mismos o de las dosis prescritas, sino también del periodo de exposición²⁵⁰⁻²⁵². La exposición crónica a anticolinérgicos se relaciona, con un incremento del riesgo de demencia, deterioro cognitivo y caídas, como consecuencia del efecto acumulativo de la administración^{1,251-254}. Por ello algunos autores han propuesto modificaciones con el objetivo de considerar la duración de la exposición. En este sentido, cabe destacar la **medida de la dosis diaria media**²⁵¹ y la **medida de dosis acumulada**²⁵².

Si bien la medida de la dosis diaria media fue desarrollada para complementar a la escala ACB, es compatible y aplicable a cualquier otra escala. El cálculo de la dosis diaria media incluye la medida de potencia de actividad (determinada por la escala ACB o cualquier otra) de cada fármaco con respecto al total de días de exposición. Su cálculo se basa en la siguiente fórmula:

ACB total medio =

$$= \frac{\sum((\text{ACB fármaco A} \times \text{n}^\circ \text{ días administración}) + (\text{ACB fármaco B} \times \text{n}^\circ \text{ días administración}) + (\text{ACB fármaco X} \times \text{n}^\circ \text{ días administración}))}{\text{N}^\circ \text{ días exposición}}$$

Por otra parte, la **medida de dosis acumulada** fue desarrollada de forma independiente a otras escalas anticolinérgicas pero también es compatible con cualquiera de ellas. En este caso la exposición se calcula en función de la **dosis diaria estándar** del fármaco²⁵². De este modo según la dosis y el tiempo de exposición del fármaco, puede determinarse la exposición acumulada al mismo. La exposición a anticolinérgicos según la dosis acumulada se categoriza como 1) no utilización, 2) utilización entre 1 y 90 días, 3) 91 y 365 días, 4) 366 y 1095 días o 5) superior a 1095 días. Gray et al. muestran, tras realizar un seguimiento del tratamiento anticolinérgico de diez años de duración, que aquellos pacientes expuestos a

más de 1095 días presentan mayor riesgo de padecer demencia o enfermedad de Alzheimer que los pacientes no expuestos²⁵².

4.5.2.3 Cronología de aparición de las escalas y su relación con resultados clínicos

En 1978 se publica una primera clasificación de fármacos con AA en función de su riesgo de inducir *delirium*²³³. Esta lista será utilizada posteriormente, en el año 2001, por el equipo de Han et al, y la denominará *Summers' Drug Risk Number (DRN)*²³⁵.

También en el año 2001 se publica la escala anticolinérgica *Clinician-rated Anticholinergic Score (Cr-AS)*. Ésta se basa en la identificación de fármacos con AA a través de una revisión bibliográfica y su posterior clasificación por parte de un panel de expertos. En dicho estudio se utiliza también la escala DRN. La exposición a los anticolinérgicos incluidos en la escala Cr-AS se relaciona con la aparición de *delirium* de mayor gravedad según el *Delirium Index* en pacientes mayores hospitalizados. Dicha relación no se identifica para la escala DRN²³⁵.

En el año 2002, el equipo de Carnahan et al., publican un estudio piloto en el que utilizan la escala propuesta por Han et al. con el objetivo de crear la escala *Clinician-rated Anticholinergic Score* modificada y de mostrar la asociación entre su escala y los valores de AA sérica²³⁷. Esta escala será, no obstante, transformada y se publicará en 2006 como la escala *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*²²⁸.

El mismo año, Aizenberg et al. proponen una nueva escala basada en un sistema de seis puntos: la escala *Anticholinergic Burden Score (ABS)*²³⁶. Se trata de una escala basada en información bibliográfica, concretamente en el libro *Atlas Psychiatric Pharmacotherapy* publicado en 1999²⁵⁵. En el citado artículo el equipo de Aizenberg et al. muestra una carga anticolinérgica media significativamente superior en el grupo de pacientes que sufrieron caídas durante la hospitalización²³⁶.

En el año 2004, el equipo de Minzenberg et al. publica la escala *Clinical Index and Pharmacological Index*. No obstante, esta escala y su variante dosis dependiente se valida en pacientes con esquizofrenia y una edad media de 40 años y no en pacientes mayores. En esta población, la escala de Minzenberg et al. descubre asociaciones entre la carga

anticolinérgica y una menor atención compleja, menor memoria a corto plazo y menor memoria semántica²³⁸.

En el 2006, se publica la escala *Anticholinergic Burden Classification* (ABC), basada en la revisión por parte de un panel de expertos de los fármacos incluidos en la escala ABS de Aizenberg et al.²³⁶. En dicho estudio se encuentra una asociación entre el consumo de anticolinérgicos según la escala ABC y peores resultados en distintos test de desempeño cognitivo en pacientes mayores de 60 años institucionalizados²³⁹.

Ese mismo año, Carnahan et al. publican su escala *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), cuya creación se basa en la escala *Clinician-rated Anticholinergic Score* modificada, pero también en la aparición de efectos adversos anticolinérgicos en pacientes mayores expuestos a ellos²²⁸. En el estudio de 2006, el equipo de Carnahan et al. valida nuevamente la escala con respecto a los valores de AA sérica. No obstante, el equipo de Lertxundi et al. considera sorprendente que esta escala incluya anticolinérgicos de administración inhalatoria como salmeterol/fluticasona, pero no otros como ipratropio o tiotropio¹².

La escala ADS ha sido ampliamente utilizada por otros autores, principalmente en pacientes mayores que viven en la comunidad. Mayores puntuaciones se relacionan de forma significativa con xerostomía y peor visión cercana²⁵⁶. También con peores resultados en exámenes cognitivos como MMSE, *Global Deterioration Score* (GDS)²²⁷, Test de símbolos y dígitos²⁵⁷ y Test del trazo parte B²⁵⁸. Asimismo, el consumo de dos o más fármacos con AA incluidos en la escala ADS se relaciona con mayor riesgo de hospitalización por *delirium* o demencia²⁰. En pacientes mayores con cáncer, una mayor carga anticolinérgica según ADS se ha relacionado con un mayor riesgo de *delirium* postoperatorio²⁵⁹.

En el año 2007, Hilmer et al. publican los fundamentos de la escala *Drug Burden Index* (DBI). Uno de los elementos diferenciales de esta escala radica en que considera dos componentes: un componente que considera los fármacos con efectos anticolinérgicos (DB-AC) y un componente que considera los fármacos con efectos sedantes (DB-S). La suma de ambos componentes resulta en el valor de DBI total, según la fórmula:

$$DBI = DB-AC + DB-S$$

El cálculo de los componentes se basa en la asignación de una puntuación que considera la relación entre la dosis de fármaco prescrita con respecto a la dosis mínima diaria recomendada para dicho fármaco, según la fórmula:

$$DB = \sum \frac{D}{(\delta + D)}$$

Donde D es la dosis del fármaco evaluado y δ es la dosis diaria mínima recomendada.

El equipo de Hilmer et al. identifica los fármacos y sus dosis mínimas diarias en los libros *Mosby's Drug Consult* y *Physician Desk Reference*^{260,261}. En el estudio de 2007 se identifica una relación significativa entre esta escala y la atención y concentración, según el *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), así como una peor funcionalidad física según el *Health ABC performance score*²⁴⁰.

La lista de fármacos considerados por la escala DBI se publica en el año 2009. Posteriormente, Byrne et al. realizan una adaptación europea de la mencionada lista y establece qué fármacos se consideran anticolinérgicos y cuáles sedantes²⁶².

La escala DBI ha sido ampliamente utilizada. La medida continua de DBI se relaciona con mayor riesgo de hospitalización y mayor duración de la misma^{18,263}, así como con un mayor riesgo de reingreso¹¹ y mayor mortalidad²⁶³.

En población mayor hospitalizada valores de DBI mayores o iguales a uno se relacionan con mayor riesgo de *delirium*²⁶⁴, peor desempeño de actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (según índice de Katz) y de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (según índice Lawton), así como con fragilidad, peor calidad de vida según el cuestionario *Quality of Life* (QoL)²⁶² y un mayor riesgo de caídas²⁶⁵.

Los valores de DBI mayores a cero se relacionan con menor velocidad en la marcha, menor equilibrio, peor desempeño de las ABVD y AIVD²⁶⁶⁻²⁶⁸ y con una menor calidad de vida en pacientes con enfermedad de Alzheimer según el cuestionario *Quality of Life - Alzheimer's disease questionnaire* (QoL-AD)²⁶⁹. Asimismo, se relaciona con mayor riesgo hospitalización^{8,18}, un mayor número de visitas a urgencias¹⁸, mayor riesgo de

hospitalización asociado a caídas^{9,18}, mayor duración de hospitalización²⁶³ y una mayor mortalidad^{9,263}.

Algunos estudios evalúan de forma independiente el componente anticolinérgico y el componente sedante del DBI. El componente anticolinérgico se relaciona de forma independiente con deterioro cognitivo según MMSE²⁷⁰, peores resultados en el Test del trazo parte B y peor memoria a largo plazo²⁵⁸, así como con menor movilidad y equilibrio²⁷⁰, menor puntuación en el índice de Barthel^{271,272}, mayor duración de hospitalización²⁷² y una mayor mortalidad tres meses después del alta en pacientes mayores²⁷³.

La escala DBI presenta una limitación específica: el concepto de dosis mínima diaria varía en función del registro del fármaco en cada país. Así, por ejemplo, la dosis mínima diaria de diazepam registrada en Estados Unidos y España es de 4 mg, mientras que en Australia es de 5 mg²⁷⁴. Como consecuencia de estas diferencias se crea en el año 2014 la escala DBI-WHO, que establece una dosis diaria definida y permite la comparación internacional de estudios. Si bien, Dauphinot et al. identifican una relación significativa entre la carga anticolinérgica según la escala DBI-WHO y las caídas hospitalarias, esta escala ha sido menos utilizada que la publicada en 2007²⁴⁶.

En 2008 se publican las escalas *Anticholinergic Risk Scale* (ARS), la escala *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB), la escala Chew, la escala Cancelli, y una actualización de la *Clinician-rated Anticholinergic Score*.

La escala ARS se basa en la clasificación de anticolinérgicos en función de la aparición de efectos adversos como confusión, mareo y caídas en una cohorte de mayores de 65 años hospitalizados²⁴¹. Una mayor carga anticolinérgica según ARS se relaciona con mayor riesgo de caídas, con mayor deterioro de la funcionalidad²⁷⁵ y peor recuperación de las ABVD²⁷⁶. Asimismo, se relaciona con mayor institucionalización, mayor comorbilidad según el índice de Charlson²⁷⁷, mayor riesgo de *delirium*²⁷⁵, duración de hospitalización²⁷⁸ y reingresos hospitalarios en pacientes mayores vulnerables¹¹.

Del mismo modo, la exposición a algún fármaco anticolinérgico según la escala ARS se asocia con mayor deterioro cognitivo, según *Short Blessed Test* (SBT)²⁷⁹, según MMSE, GDS²²⁷ y *Cognitive Performance Scale* (CPS)²⁷⁵, así como una peor funcionalidad según el índice

de Barthel^{227,276,279} y mayor comorbilidad según *Cumulative Index Rating Scale (CIRS)*²⁷⁵ y mayor riesgo de hospitalización²⁸⁰.

Varios estudios muestran la relación entre un incremento de la carga anticolinérgica según ARS en pacientes mayores y un mayor deterioro de la memoria²⁵⁸, una disminución de las puntuaciones de MMSE²⁸¹, así como un mayor riesgo de *delirium* en pacientes en cuidados de soporte²⁸².

La prescripción inapropiada de los fármacos anticolinérgicos incluidos en la escala ARS se asocia con mayor número de visitas a urgencias, mayor hospitalización y *delirium* durante la misma⁷.

Boustani et al. basan su escala ACB, en la escala AAS, en los efectos anticolinérgicos provocados y en una revisión de expertos. Esta escala anticolinérgica ha sido ampliamente utilizada y son destacables el gran número de estudios que la relacionan con deterioro cognitivo y funcional tanto en pacientes domiciliarios, pacientes institucionalizados, hospitalizados y externos¹⁸⁷.

En población mayor no hospitalizada, la exposición a un mayor número de anticolinérgicos según ACB se vincula con mayor deterioro cognitivo²⁸³ y demencia²⁵³. La exposición a fármacos con actividad anticolinérgica con ACB superior a dos se asocia con un mayor deterioro de MMSE¹⁷⁷. Por último una mayor carga anticolinérgica según ACB se relaciona con peor memoria a corto y a largo plazo y mayor riesgo de demencia^{284,285}, menores puntuaciones del MMSE, mayor fragilidad cognitiva²⁸⁶ y peor desempeño de las AIVD²⁸⁷. Asimismo, mayores puntuaciones implican mayor riesgo de caídas^{288,289} y peor calidad de vida según el cuestionario *Health-related quality of life (HRQoL)*²⁹⁰.

En pacientes institucionalizados la exposición a fármacos con actividad anticolinérgica incluidos en la escala ACB se relaciona con una mayor pérdida anual del MMSE²⁹¹. También se asocia con peores resultados cognitivos según los test de trazo parte A y B²⁸⁶, con disminución de la memoria de trabajo y la funcionalidad según *Digit Span Backwards* e índice de Barthel²⁹². Del mismo modo, se relaciona con un mayor riesgo de caídas²⁵⁴, así como con un peor desempeño de las ABVD²⁹³, y mortalidad^{177,294,295}.

En el ámbito clínico la escala ACB se asocia con mayor riesgo de visitas a urgencias^{285,294}, de hospitalización por cualquier causa^{285,294} y de hospitalización asociada a fracturas²⁸⁵.

En pacientes hospitalizados expuestos a anticolinérgicos de la escala ACB se describe peor estado cognitivo según *Short Blessed Test*²⁷⁹ y MMSE²⁸¹, así como peor funcionalidad según el índice de Barthel²⁷⁹ y peor desempeño de ABVD al alta²⁸¹. Asimismo, se relaciona mayor duración de hospitalización³, mayor riesgo de reingreso¹⁰ y mayor mortalidad al alta²⁹⁶⁻²⁹⁸.

Por último, pacientes externos con una mayor carga anticolinérgica según ACB tienen peor memoria²⁵⁸ y peor desempeño cognitivo según los Test del trazo parte A y B²⁹⁹.

Chew et al. basan su clasificación de cinco puntos en la asignación de puntuación en función de los resultados de la determinación de AA in vitro. De este modo en función de la AA detectada se asignan las siguientes puntuaciones: 0: ninguna actividad; 0/+: ninguna-mínima actividad; +: actividad entre 0,5 y 5 pmol/mL; ++ AA entre 5 y 15 pmol/mL; +++ AA superior a 15 pmol/mL²³². Los estudios de Jessen et al. y Lampela et al. relacionan la escala de Chew con mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo según MMSE y GDS, respectivamente^{227,300}.

Cancelli et al. utilizan una escala de cuatro puntos basada en la aparición de efectos anticolinérgicos y en una revisión por parte de un panel de expertos⁴. Esta escala se relaciona con deterioro cognitivo en pacientes mayores⁴ y psicosis en pacientes con EA³⁰¹.

En 2009, Han et al. publican una actualización de la escala *Clinician-rated Anticholinergic Score* en la que incluyen nuevos fármacos con actividad anticolinérgica registrados. En este nuevo estudio muestran que el incremento de la carga anticolinérgica en un punto cursa con una disminución de 0,32 puntos en la memoria a corto plazo según el *Hopkins Verbal Recall Test* y de 0,10 puntos en el desempeño de AIVD en pacientes mayores¹. Por su parte, Agar et al. muestran además una relación entre una mayor carga anticolinérgica según esta escala y peor calidad de vida (según el cuestionario McGill de calidad de vida) y funcionalidad (según el índice de Karnofski) en pacientes subsidiarios de cuidados de soporte³⁰².

En el año 2010 se publica su escala *Anticholinergic Activity Scale* (AAS) basada en las escalas ABC y la escala publicada por Chew, a las que somete a una revisión por parte de un panel de expertos²⁴². En este mismo artículo el equipo encuentra que los pacientes expuestos a los fármacos con actividad anticolinérgica según esta escala presentan una media de deterioro cognitivo muy superior a la de los pacientes no expuestos. En el grupo de pacientes expuestos se observa una media de deterioro de MMSE de 6,5 puntos, mientras que en el grupo de no expuestos el deterioro medio es de 1,0 puntos²⁴².

En 2011, se publica la escala *Anticholinergic Loading Scale* (ALS) basada en resultados de AA sérica y una revisión por parte de un panel de expertos²⁴³. Esta escala se relaciona con una peor función ejecutiva y menor velocidad psicomotora en pacientes mayores con EA²⁴³.

En 2012, Whalley et al. utilizan una escala basada en la combinación de la escala ABC y los resultados de AA sérica publicados por Tune et al. en 1980 tras su revisión por parte de un panel de expertos²⁴⁴. En el estudio observacional de 10 años de duración realizado, la escala se relaciona con mayor deterioro cognitivo medido según MMSE²⁴⁴.

En el año 2013, se publica la escala de Duran et al., basada en la revisión de las escalas anticolinérgicas publicadas y obtienen una lista de medicamentos con una puntuación consensuada²⁴⁵. Gutiérrez-Valencia et al. muestran una relación entre la exposición a los anticolinérgicos de baja actividad según la escala Durán y una menor probabilidad de supervivencia al alta en pacientes mayores de 65 años hospitalizados³⁰³. No obstante, Lozano-Ortega et al. consideran que la escala de Durán carece de suficiente validez externa¹⁷.

A partir del año 2015 se publican las escalas de Salahudeen²⁴⁷ y la escala de Kiesel's²⁴⁹. Ambas se basan en la misma metodología descrita para la escala de Durán et al.; la síntesis de escalas publicadas para la obtención de una lista de medicamentos con una puntuación consensuada²⁴⁵. No obstante, hasta donde se conoce, estas escalas no se encuentran validadas, por lo que no se consideran clínicamente relevantes en la actualidad^{17,18}.

Por último, la escala MARANTE, publicada por Klamer et al. en 2017, pese a encontrarse basada de nuevo en una revisión bibliográfica²⁴⁸, tiene como particularidad la utilización de la dosis además de la potencia para la clasificación anticolinérgica del fármaco. De esta

manera, la potencia anticolinérgica se clasifica del 0 al 2, mientras que la dosis prescrita se gradúa en los intervalos de dosis (0; 0,5; 1; 1,5; 2). Una mayor exposición a anticolinérgicos según esta escala se asocia con un mayor riesgo de hospitalización y una mayor mortalidad en mayores de 80 años³⁰⁴.

Las características de los citados estudios y sus resultados según cada escala anticolinérgica se han recogido en la Tabla 5.

Tabla 5. Características de los estudios y clasificación según escala anticolinérgica

Escala	Estudio	Tipo de estudio	Resultado	Asociación	
AAS	Ehrt et al. 2010 ²⁴²	Cohorte longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí	
ABC	Ancelin et al 2006 ²³⁹	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí	
ABS	Aizenberg et al. 2002 ²³⁶	Prospectivo	Caídas	Sí	
	Brombo et al., 2018 ²⁸¹	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí	
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí	
	Cai et al., 2013 ²⁵⁰	Cohorte retrospectiva	Peor función cognitiva/deterioro	Sí	
	Campbell et al., 2010 ²⁸³	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí	
	Campbell et al., 2011 ³⁰⁵	Longitudinal	<i>Delirium</i>	No	
	Corsonello et al., 2019 ²⁹⁶	Cohorte prospectiva	Supervivencia tras el alta	Sí	
	Cossette et al., 2017 ²⁹⁰	Longitudinal	Calidad de vida	Sí	
	Cross et al., 2017 ³⁰⁶	Transversal	Mortalidad domiciliaria	Sí	
	Egberts et al., 2017 ³⁰⁷	Cohorte retrospectiva	Mortalidad hospitalaria	No	
	ACB	Fox et al., 2011 ¹⁷⁷	Cohorte longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
				Mortalidad domiciliaria	Sí
		Fox et al., 2011 ³⁰⁸	Cohorte longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	No
Green et al., 2019 ²⁸⁸		Longitudinal	Caídas	Sí	
Hsu et al., 2017 ²⁸⁵		Longitudinal	Visitas a urgencias	Sí	
			Hospitalización	Sí	
Kashyap et al., 2014 ²⁵⁸		Cohorte longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí	
Kidd et al., 2014 ³⁰⁹		Retrospectivo	Duración de hospitalización	No	
	Mortalidad hospitalaria		No		
Kolanowski et al., 2009 ³¹⁰	Transversal	Calidad de vida	No		
Kolanowski et al., 2015 ²⁹²	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	No		
		Peor funcionalidad/deterioro	Sí		
Kose et al., 2018 ²⁹³	Longitudinal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí		

Escala	Estudio	Tipo de estudio	Resultado	Asociación
ACB	Koyama et al., 2013 ²⁸⁴	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Koyama et al., 2014 ²⁸⁷	Prospectivo	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
			Peor función cognitiva/deterioro	No
	Lanctôt et al., 2014 ²⁹⁹	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Lattanzio et al., 2018 ²⁹⁷	Cohorte prospectiva	Supervivencia tras el alta	Sí
	Lattanzio et al., 2018 ²⁹⁸	Cohorte prospectiva	Supervivencia tras el alta	Sí
	Mangoni et al., 2013 ²⁷³	Transversal	Supervivencia tras el alta	No
	Moorey et al., 2016 ³¹¹	Transversal	<i>Delirium</i>	No
	Naja et al., 2016 ³	Cohorte prospectiva	Mortalidad hospitalaria	Sí
	Pasina et al., 2013 ²⁷⁹	Transversal prospectivo	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
			Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Sargent et al., 2018 ²⁸⁶	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Shah et al., 2013 ²⁹¹	Cohorte longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Szabo et al., 2019 ²⁵⁴	Longitudinal	Caídas	Sí
Tan et al., 2018 ²⁹⁵	Cohorte retrospectiva	Mortalidad domiciliaria	Sí	
Vetrano et al., 2016 ²⁹⁴	Cohorte retrospectiva	Mortalidad domiciliaria	Sí	
Zia et al., 2016 ²⁸⁹	Transversal	Caídas	Sí	
ADS	Chatterjee et al., 2017 ³¹²	Retrospectivo (casos controles anidado)	Mortalidad domiciliaria	Sí
	Drag et al., 2012 ³¹³	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	No
	Jean-Bart et al., 2017 ³¹⁴	Transversal	Caídas	No
	Juliebø et al., 2009 ³¹⁵	Prospectivo	<i>Delirium</i>	No
	Kalisch Ellett et al., 2014 ²⁰	Retrospectivo	Hospitalización	Sí
	Kashyap et al., 2014 ²⁵⁸	Cohorte longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Kersten et al., 2013 ³¹⁶	Ensayo clínico aleatorizado	Peor función cognitiva/deterioro	No
			Peor función cognitiva/deterioro	No
	Kersten et al., 2013 ³¹⁷	Transversal	Peor funcionalidad/deterioro	No
			Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Lampela et al., 2013 ²²⁷	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Low et al., 2009 ²⁵⁷	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Mangoni et al., 2013 ²⁷³	Transversal	Supervivencia tras el alta	No
	Mueller et al., 2020 ²⁵⁹	Longitudinal	<i>Delirium</i>	Sí
Naja et al., 2016 ³	Cohorte prospectiva	Mortalidad hospitalaria	Sí	

Escala	Estudio	Tipo de estudio	Resultado	Asociación
	Sarbacker et al., 2017 ³¹⁸	Longitudinal, cohorte retrospectiva	Mortalidad domiciliaria	Sí
	Sevilla-Sánchez et al., 2018 ¹⁷⁸	Transversal	Duración de hospitalización	No
ALS	Sittironait et al., 2011 ²⁴³	Transversal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Bostock et al., 2013 ²⁶⁷	Prospectivo	Peor función cognitiva/deterioro	No
	Bostock et al., 2013 ²⁷¹	Transversal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
ARS	Brombo et al., 2018 ²⁸¹	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Dispennette et al., 2014 ¹¹	Retrospectivo	Riesgo de reingreso	Sí
	Egberts et al., 2017 ³⁰⁷	Cohorte retrospectiva	Mortalidad hospitalaria	Sí
	Gutiérrez-Valencia et al., 2017 ³⁰³	Cohorte reprospectiva	Riesgo de reingreso	No
	Gutiérrez-Valencia et al., 2017 ³¹⁹	Cohorte prospectiva Cohorte prospectiva	Supervivencia tras el alta Mortalidad domiciliaria	No No
	Hsu et al., 2017 ²⁸⁵	Longitudinal	Visitas a urgencias Hospitalización	No No
			<i>Delirium</i>	Sí
	Huang et al., 2012 ⁷	Retrospectivo	Peor función cognitiva/deterioro	No
			Visitas a urgencias	Sí
			Hospitalización	Sí
	Kalisch Ellett et al., 2014 ²⁰	Retrospectivo	Hospitalización	Sí
	Kashyap et al., 2014 ²⁵⁸	Cohorte longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Koshoedo et al., 2012 ²⁷⁶	Longitudinal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
ARS	Kumpala et al., 2011 ³²⁰	Cohorte prospectiva	Duración de hospitalización Mortalidad domiciliaria	No No
	Lampela et al., 2013 ²²⁷	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí
			<i>Delirium</i>	Sí
	Landi et al., 2014 ²⁷⁵	Longitudinal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
			Mortalidad domiciliaria	No
			Caídas	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	No
	Lowry et al., 2011 ²⁷⁸	Cohorte prospectiva	Duración de hospitalización	No
			Mortalidad hospitalaria	No
			Hospitalización	Sí
	Lu et al., 2015 ²⁸⁰	Cohorte retrospectiva	Mortalidad domiciliaria	No
	Mangoni et al., 2013 ²⁷³	Transversal	Supervivencia tras el alta	Sí
	Mclsaac et al., 2019 ³²¹	Cohorte retrospectiva	Duración de hospitalización	Sí
			Mortalidad hospitalaria	Sí

Escala	Estudio	Tipo de estudio	Resultado	Asociación
	Pasina et al., 2013 ²⁷⁹	Transversal prospectivo	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Rudolph et al. 2008 ²⁴¹	Cohorte prospectiva y retrospectiva	Confusión, mareo, caídas	Sí
			Confusión, mareo, caídas	Sí
Zimmerman et al., 2014 ²⁸²	Transversal	<i>Delirium</i>	Sí	
Cancelli	Cancelli et al. 2008 ³⁰¹	Retrospectivo	Psicosis	Sí
	Cancelli et al. 2008 ⁴	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
Chew	Egberts et al. 2017 ³⁰⁷	Cohorte retrospectiva	Mortalidad hospitalaria	No
	Jessen et al. 2010 ³⁰⁰	Longitudinal	Demencia	Sí
	Lampela et al. 2013 ²²⁷	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
Cr-AS	Agar et al. 2009 ³⁰²	Ensayo clínico aleatorizado	Calidad de vida	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Han et al. 2001 ²³⁵	Longitudinal	<i>Delirium</i>	No
			Demencia	No
	Han et al. 2008 ¹	Cohorte prospectiva	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Yeh et al. 2013 ³²²	Cohorte prospectiva	Peor función cognitiva/deterioro	No
	Best et al., 2013 ²⁶⁴	Transversal	<i>Delirium</i>	Sí
			Hospitalización	Sí
	Bosboom et al., 2012 ²⁶⁹	Transversal	Calidad de vida	Sí
Bostock et al., 2013 ²⁷¹	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	No	
		Peor funcionalidad/deterioro	Sí	
Byrne et al., 2019 ³²³	Transversal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí	
Cao et al., 2008 ²⁷⁰	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí	
		Peor funcionalidad/deterioro	Sí	
DBI	Dauphinot et al., 2014 ²⁴⁶	Cohorte longitudinal	Caídas	Sí
			Mortalidad domiciliaria	No
			Mortalidad hospitalaria	No
			Mortalidad domiciliaria	No
	Dispennette et al., 2014 ¹¹	Longitudinal	Riesgo de reingreso	Sí
	Gnjidic et al., 2009 ²⁶⁶	Transversal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Gnjidic et al., 2012 ²⁶⁷	Transversal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
Gnjidic et al., 2012 ²⁶⁸	Transversal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí	
		Duración de hospitalización	Sí	
		Mortalidad domiciliaria	Sí	
Gnjidic, et al., 2012 ³²⁴	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	No	

Escala	Estudio	Tipo de estudio	Resultado	Asociación
	Hilmer et al., 2007 ²⁴⁰	Transversal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Hsu et al., 2017 ²⁸⁵	Longitudinal	Visitas a urgencias	No
			Hospitalización	No
	Jamsen et al., 2017 ³²⁵	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
	Jean-Bart et al., 2017 ³¹⁴	Transversal	Caídas	No
	Lönnroos et al., 2012 ⁸	Cohorte prospectiva	Hospitalización	Sí
	Lowry et al., 2012 ²⁷²	Longitudinal	Duración de hospitalización	Sí
			Peor funcionalidad/deterioro	Sí
			Mortalidad hospitalaria	No
	Mangoni et al., 2013 ²⁷³	Transversal	Supervivencia tras el alta	Sí
	Nishtala et al., 2014 ⁹	Cohorte retrospectiva	Visitas a urgencias	Sí
			Mortalidad domiciliaria	Sí
	Salahudeen et al., 2015 ¹⁸	Longitudinal	Duración de hospitalización	Sí
			Hospitalización	Sí
	Sanders et al., 2017 ³²⁶	Transversal	Demencia	No
	Sevilla-Sánchez et al., 2018 ¹⁷⁸	Transversal	Duración de hospitalización	No
		Transversal	Mortalidad hospitalaria	No
	Villalba-Moreno., 2018 ²⁷⁴	Transversal	Peor funcionalidad/deterioro	Sí
	Wilson et al., 2011 ²⁶⁵	Retrospectivo	Caídas	Sí
	Wilson et al., 2012 ³²⁷	Longitudinal	Mortalidad domiciliaria	No
DBI-WHO	Dauphinot et al., 2014 ²⁴⁶	Longitudinal	Mortalidad	No
Durán	Gutiérrez-Valencia et al., 2017 ³⁰³	Cohorte retrospectiva	Mortalidad hospitalaria	Sí
MARANTE	Wauters et al., 2017 ³²⁸	Cohorte prospectiva	Mortalidad	Sí
			Hospitalización	Sí
Summer's DRN	Han et al. 2001 ²³⁵	Longitudinal	<i>Delirium</i>	No
Whalley's	Whalley et al. 2012 ²⁴⁴	Longitudinal	Peor función cognitiva/deterioro	Sí
			Demencia	No

4.5.3 Diferencias entre escalas anticolinérgicas y su repercusión

Las diferencias metodológicas entre escalas se traducen en dos hechos significativos:

1) La puntuación asignada a un mismo fármaco es distinta en las diferentes escalas

Un mismo fármaco puede ser clasificado con baja actividad según una escala y con alta actividad según otra. A modo de ejemplo podemos citar quetiapina, cuyas puntuaciones difieren del grado 3 (de actividad alta) según la escala ACB, el 2 (actividad media) según la escala AAS, el 1 asignado por la escala ARS y la no consideración como anticolinérgico según la escala ADS¹⁷.

2) Los fármacos presentes en las diferentes escalas no coinciden

No todos los fármacos con actividad anticolinérgica están incluidos en todas las escalas. Puede ocurrir que un fármaco anticolinérgico de elevada potencia según una escala no se haya incluido en la evaluación de otra (por lo que aportará una carga anticolinérgica de 0). A modo de ejemplo encontramos el tramadol; incluido con una puntuación de 1 según la escala ADS y de 2 de la escala ALS, que sin embargo no ha sido evaluado en la elaboración de las escalas ACB, ARS, ABC, AAS. Lo mismo ocurre con la levomepromazina, con una puntuación de 3 según la escala ABC, pero no evaluado según las escalas ACB, ARS, ADS, AAS y ALS¹⁷.

Esto provoca que en cada escala clasifique un número distinto de fármacos, que varía desde los más de 300 fármacos evaluados en el caso de las escalas Cr-AS y Kiesel's^{235,249} a los menos de 30 incluidos en la escala ABC²³⁹. En la Tabla 6 se resumen los sistemas de puntuación y el número de fármacos considerados anticolinérgicos según cada escala.

Tabla 6. Características diferenciales relevantes entre las escalas anticolinérgicas

Escala	Puntuación	Nº
		fármacos
DRN	Escala 3 puntos	67
Cr-AS	Escala 4 puntos:0-3	340
ABS	Escala 6 puntos:0-5	ND
ABC	Escala 4 puntos:0-3	27
ADS	Escala 4 puntos:0-3	117
DBI	DBI-AC según dosis (0-1)	128
ARS	Escala 4 puntos:0-3	49
ACB	Escala 4 puntos:0-3	88
Chew	Escala 5 puntos (0,0/+,+,++,+++)	107
Cancelli	Escala 4 puntos:0-3	36
Cr-AS (actualizada)	Escala 4 puntos:0-3	60
AAS	Escala 5 puntos:0-4	99
ACL	Escala 4 puntos:0-3	49
Whalley	Escala 4 puntos:0-3	62
Durán	Escala 3 puntos:0-2	100
DBI-WHO	Dosis prescrita	128
Salahudeen	Escala 3 puntos: bajo, medio, alto,	195
MARANTE	Escala 3 puntos (0-2) x grado de dosis (0;0,5;1;1,5;2)	41
Kiele's Anticholinergic Burden Scale	Escala 4 puntos:0-3	334

ND: No disponible

4.5.3.1 Concordancia de las escalas anticolinérgicas

4.5.3.1.1 Concordancia entre escalas

Algunos estudios establecen la concordancia entre algunas de las mencionadas escalas, pero ninguno abarca la totalidad de las escalas publicadas. En una reciente revisión realizada, Lozano-Ortega et al. evalúan la concordancia relativa entre el número de las puntuaciones asignadas en cada escala (Tabla 7), en la que destaca la muy buena concordancia descrita entre las escalas ACB y ADS¹⁷.

Tabla 7. Concordancia entre escalas anticolinérgicas

	ACB	ARS	AAS	ALS	ADS	ABC
ACB		moderada	buena	moderada	muy buena	moderada
ARS	moderada		buena	moderada	buena	
AAS	buena	buena		buena	moderada	buena
ALS	moderada	moderada	buena		moderada	pobre
ADS	muy buena	buena	moderada	moderada		débil
ABC	moderada		buena	pobre	débil	

A pesar de lo reportado por Lozano-Ortega et al.¹⁷, los resultados de los estudios que evalúan la concordancia sobre los fármacos que forman parte del tratamiento farmacológico de pacientes mayores muestran niveles de concordancia inferiores^{13,329,330}.

Entre las escalas ARS y las escalas ACB y ADS se han encontrado niveles de concordancia débil^{12,13} y moderada³³⁰, respectivamente. Asimismo, para la escala DBI y su componente DBI-AC, se ha establecido una concordancia débil con respecto a las escalas ADS, ARS y ACB^{12,330}. Por último, entre las escalas ACB y ADS se ha establecido un nivel de concordancia pobre en población mayor de 65 años ingresada en hospitales psiquiátricos de media o larga estancia¹². No obstante, en pacientes mayores de 70 años domiciliarios se ha encontrado una concordancia moderada^{13,330}.

4.5.3.1.2 Concordancia con criterios de prescripción potencialmente inapropiada

El estudio de Park et al. evalúa la concordancia entre escalas anticolinérgicas y los criterios de PPI. Dicha concordancia se establece en función de la proporción de anticolinérgicos incluidos en las diferentes escalas anticolinérgicas que se identifican en las ediciones de 2003, 2012 y 2015 de los criterios Beers¹⁴. Si bien el citado estudio identifica que los niveles de concordancia entre las tres versiones y las escalas evaluadas (AAS, ABC, ALS, Cr-AS, ADS, ARS, ACB, Chew y Durán) varían entre pobre y moderado, también determinan que las dos últimas ediciones de los criterios Beers (2012 y 2015), muestran mejor concordancia con las distintas escalas anticolinérgicas que la edición de 2003¹⁴.

La escala AAS presenta el nivel de concordancia más bajo con respecto a todas las ediciones de los criterios Beers: todos los κ obtenidos muestran una concordancia pobre. Por el contrario, la escala con mayor nivel de concordancia con respecto a los criterios Beers

es diferente según la edición de los criterios evaluada: la escala ACB presenta la mayor concordancia con la edición de 2003, mientras que la escala ADS es la más concordante con las ediciones de 2012 y 2015. En todos los casos la concordancia alcanzada es moderada.

Park et al. muestran que las escalas ACB y Durán son las más sensibles de las evaluadas con respecto a los criterios de 2003, con un 81,46% de sensibilidad. Los resultados de especificidad, no obstante, señalan como escala más específica a la escala ABC. Con respecto a las ediciones de 2012 y 2015, la escala Durán presenta nuevamente los mayores niveles de sensibilidad (82,16% y del 81,82%, respectivamente). Asimismo, la escala ARS presenta la máxima especificidad (100%) tanto con la edición de 2012 como con la de 2015. En el caso de la edición de 2015, las escalas ADS y Cr-AS también presentan una especificidad del 100%. Esto implica que el 100% de los fármacos con AA incluidos en las escalas ARS, ADS y Cr-AS, se encuentran también contemplados en la edición de los criterios Beers de 2015¹⁴.

4.5.3.2 Evidencia científica sobre las escalas anticolinérgicas

Actualmente ninguna escala anticolinérgica puede considerarse como patrón estándar en la medida de carga anticolinérgica^{6,14}.

A pesar de ello y de la baja concordancia descrita entre escalas, pocos estudios evalúan de forma simultánea las distintas escalas anticolinérgicas, y los que lo han hecho, muestran asociaciones desiguales entre las escalas evaluadas y la variable en estudio. Hsu et al. describen un mayor riesgo de visitas a urgencias debido a una carga anticolinérgica mayor según ACB, pero no según ARS y DBI²⁸⁵. La asociación identificada por el equipo de Gutiérrez-Valencia entre la escala Durán y mayor riesgo de mortalidad, no se demuestra para la escala ARS en este mismo estudio³⁰³. Asimismo, Mangoni et al., describen un mayor riesgo de fallecer después de un alta hospitalaria asociado a una mayor carga según ARS y DBI pero no con respecto a las ACB y ADS²⁷³.

Actualmente existe controversia sobre si unas escalas son más adecuadas que otras en función del resultado clínico en evaluación¹⁷. No obstante, las diferentes revisiones sistemáticas publicadas han puesto de manifiesto que a pesar del elevado número de

escalas, la mayor parte de los estudios que relacionan la carga anticolinérgica con resultados clínicos utilizan las escalas ARS, ACB, ADS y DBI¹⁵⁻¹⁹. La distribución de la evidencia recopilada en dichas revisiones se ha incluido en la Tabla 8, en la que se recoge el número de estudios realizados para cada escala y el resultado clínico.

En la Tabla 8 puede observarse como además de existir una distribución heterogénea en torno a escalas, algunos efectos clínicos han sido más estudiados. En este sentido destacan la amplia evaluación de las funciones cognitivas y motoras frente a la baja determinación del impacto sobre indicadores de calidad de la asistencia hospitalaria como la mortalidad hospitalaria, la duración de la hospitalización o la mortalidad al alta^{15,17}.

Tabla 8. Número de estudios realizados desglosados por efecto clínico y escala anticolinérgica

Efecto	ABS	ACL	DRN	Durán	Can-Celli	AAS	ABC	Whalley	Chew	CrAs	ADS	ACB	DBI	ARS
Caídas	1										1	3	2	1
Calidad de vida										1		1	2	
Delirium			1							1	3	2	1	4
Demencia			1					1	1	1		2	1	
Duración de la estancia hospitalaria											2	1	4	3
Función cognitiva					2	1	1	1	1	2	6	14	6	6
Funcionalidad física		1							1	2	2	7	9	6
Hospitalización											1	1	4	5
Mortalidad											2	4	4	4
Mortalidad hospitalaria				1							2	4	3	3
Mortalidad tras el alta											1	4	1	2
Riesgo de reingreso													1	2
Visitas a urgencias												1	2	2

4.5.4 Reducción de la carga anticolinérgica

El equipo de Cardwell et al. señala como una de las principales limitaciones de las escalas anticolinérgicas que éstas no ofrecen alternativas para mejorar la prescripción¹⁹². No obstante, numerosos estudios de intervención muestran que la utilización de las escalas en el momento de la prescripción o en la optimización del tratamiento farmacológico es útil en la reducción de la carga anticolinérgica en pacientes mayores domiciliarios^{331–334}, institucionalizados^{316,322} y hospitalizados^{335–337}.

En la mayor parte de estos estudios la intervención la realiza o está liderada por un farmacéutico^{316,332,335–337}. Los resultados del estudio DEFEAT-polifarmacy, de deprescripción de fármacos con AA y sedantes, muestran un alto grado de aceptación de dichas recomendaciones por parte de los médicos prescriptores³³⁸.

Las escalas anticolinérgicas, a diferencia de la determinación de AA sérica son fácilmente aplicables en la práctica clínica e incluso integrables en sistemas de prescripción como soporte a la decisión clínica^{16,339}. El estudio de Kouladjian et al. evalúa el impacto de la integración de la escala DBI en el sistema australiano de revisión de tratamiento domiciliario de pacientes mayores, denominado *Home Medicines Review*³⁴⁰. Los resultados muestran que la integración de la escala DBI permite una reducción significativa de carga a los tres meses de su implantación, así como una reducción de carga en el 36,4% de los pacientes. El 88,9% de los farmacéuticos y el 83,3% de los médicos implicados en el estudio, consideran dicha implantación como útil o muy útil³⁴⁰.

A falta de una herramienta integrada con sistemas de prescripción, existen otros recursos que permiten calcular la carga anticolinérgica asociada al tratamiento del paciente. Las siguientes calculadoras de carga anticolinérgica, se encuentran disponibles online de forma gratuita.

- *Anticholinergic Burden Calculator*: permite el cálculo de carga anticolinérgica en diez escalas diferentes (ADS, ACB, ARS, DBI, AAS, ALS, Cr-As, Chew's scale y Duran's scale) y se encuentra disponible en <http://www.anticholinergicscales.es/>

- *ACB calculator*: permite el cálculo en la escala ACB y se encuentra disponible en <http://www.acbcalc.com/>

A pesar de lo anterior, algunos autores han señalado la necesidad de incrementar el grado de concienciación por parte de médicos prescriptores sobre los efectos adversos de los fármacos con actividad anticolinérgica^{199,247,341}. Entre las causas declaradas del manejo incorrecto de fármacos con actividad anticolinérgica por parte de médicos prescriptores se encuentran la falta de tiempo, de conocimiento y de recursos³⁴². Esto se debe a que la mayor parte de estos fármacos no se utilizan por su actividad anticolinérgica, por lo que pueden ser difícilmente identificables por los médicos prescriptores^{247,343}.

En este momento existe controversia sobre si la reducción a la exposición puede traducirse en la reversión de los efectos negativos cognitivos^{344,345} o si por el contrario dicha reducción no cursa con la mejora de la funcionalidad^{220,279,316,331,346}. Actualmente, se encuentra en desarrollo un nuevo estudio de intervención cuyo protocolo incluye la evaluación del riesgo de reingreso y mortalidad entre grupos³⁴⁷.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5.1 OBJETIVOS

5.1.1 Objetivo principal

1. Analizar la asociación entre la carga anticolinérgica del tratamiento farmacológico al alta y la mortalidad a los seis meses tras el alta hospitalaria en pacientes mayores.

5.1.2 Objetivos secundarios

2. Analizar las diferencias de exposición a fármacos anticolinérgicos al ingreso según diferentes escalas anticolinérgicas y los factores que influyen en las mismas.
3. Describir la evolución de la carga anticolinérgica según diferentes escalas durante el ingreso hospitalario.
4. Analizar la asociación entre la carga anticolinérgica del tratamiento farmacológico y la mortalidad hospitalaria.
5. Analizar la asociación entre la carga anticolinérgica del tratamiento farmacológico y la duración de la estancia hospitalaria.

5.2 HIPÓTESIS

5.2.1 Hipótesis conceptual

El uso de fármacos anticolinérgicos incrementa la mortalidad en los seis meses tras el alta hospitalaria en pacientes mayores.

5.2.2 Hipótesis estadística

La hipótesis nula se formula como: la proporción de pacientes mayores expuestos a anticolinérgicos que fallecen a los seis meses tras el alta no es diferente a la proporción de pacientes que fallecen a los seis meses tras el alta y no se encuentran expuestos a anticolinérgicos.

MÉTODOS

6 MÉTODOS

6.1 ÁMBITO ESPACIAL

El Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURYC) es el Hospital de referencia de la población de la Dirección Asistencial Este de la Comunidad de Madrid. Dispone de 901 camas y presta asistencia especializada a 583.397 ciudadanos. Los mayores de 80 años suponen 36.401 personas, mientras que los mayores de 65 años ascienden 104.513 personas, lo que supone el 6,3% y el 17,9% de dicha población, respectivamente³⁴⁸

Durante el año 2018 se produjeron un total de 150.835 visitas al Servicio de Urgencias, de las cuales 19.116 (11,6%) resultaron en la hospitalización del paciente³⁴⁸. En 2019, las visitas a urgencias aumentaron a 154.652, de las cuales 17.461 (11,3%) requirieron hospitalización. Según el Sexto informe de hospitales de la Comunidad de Madrid elaborado por el Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud, en el conjunto de hospitales de la Comunidad de Madrid, en 2017 este porcentaje fue del 10,5%¹²⁵. Los ingresos urgentes supusieron el 59,4% del total de hospitalizaciones. Asimismo, el índice agregado de mortalidad del HURYC fue del 0,97%, el tercero más bajo de entre los hospitales de alta complejidad de la Comunidad de Madrid. El índice agregado de mortalidad comprende pacientes ingresados con diagnóstico principal de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, ictus, neumonía, hemorragia gastrointestinal o fractura de cadera que fallecen durante su estancia en el hospital. En relación a la estancia hospitalaria media, definida como la media de días de hospitalización que un centro precisa para atender a sus pacientes ingresados fue de 6,12 días para el HURYC, frente a la media de 5,6 días en el conjunto de hospitales de la Comunidad de Madrid, si bien este dato no está ajustado según la complejidad de cada hospital¹²⁵.

En materia de Recursos Humanos, y dentro del personal sanitario, el hospital ha contado en 2018 con 876 facultativos especialistas y 433 médicos internos residentes (MIR), 1.329 enfermeras y 910 auxiliares de enfermería³⁴⁸. En 2019 el personal

ascendió a 898 facultativos especialistas, 443 MIR, 1.349 enfermeras y 934 auxiliares de enfermería.

6.2 ENTORNO DE OPERACIÓN

Durante la recogida de datos de esta Tesis Doctoral, los datos de admisión en urgencias y de ingreso hospitalario se administraban a través del programa Hp-His®, mientras que los informes de urgencias, hospitalización y consultas se registraban en el programa Cajal®. Actualmente, todos estos datos se gestionan a través del programa de historia electrónica HCIS®. Los citados informes incluyen los tratamientos farmacológicos utilizados antes del ingreso y los tratamientos prescritos al alta. En el programa Horus® de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid también se encuentra registrado el tratamiento farmacológico activo de los pacientes.

La prescripción de tratamientos se realiza de forma electrónica tanto durante la hospitalización como durante la atención en el Servicio de Urgencias. Dicha prescripción se realiza por los médicos a través del módulo de prescripción Prescriwin® del programa Hospiwin 2000 v.7® (Baxter®). Se trata de un programa de prescripción electrónica avanzada que incorpora un soporte a la decisión clínica en el mismo momento de la prescripción. Sus características principales se detallan en la Tabla 9.

Tabla 9. Resumen del sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas de Prescriwin®

Alertas emergentes para población general
<p>Interacciones relevantes (ej. meropenem y ácido valproico)</p> <p>Dosis máximas (ej. 4 gramos de paracetamol)</p> <p>Duplicidades (mismo fármaco, mismo grupos terapéuticos) (ej. bromuro de tiotropio e ipratropio)</p> <p>Duración de tratamiento (ej. ketorolaco, 5 días máximo)</p> <p>Alergias</p> <p>Advertencias especiales para fármacos concretos (ej. antibióticos restringidos)</p> <p>Advertencias especiales para vías de administración concretas en ciertos fármacos (ej. la solución para nebulización de salbutamol no puede prescribirse vía intravenosa)</p> <p>Alertas relacionadas con la edad (ej. agomelatina)</p> <p>Terapia secuencial (ej. Para el paso de paracetamol de vía intravenosa a oral)</p>
Soporte a la toma de decisiones clínicas a tiempo real
<p>Listas rápidas o líneas de prescripción previamente escritas, en las que los parámetros están preestablecidos</p> <p>Protocolos, series de líneas de prescripción previamente escritas (ej. Los protocolos de trasplante de médula hematológica incluyen 15 líneas de prescripción)</p> <p>Textos predeterminados que apoyan la prescripción y administración (ej. "De 9 a 23 h" en el campo de texto libre del parche de nitroglicerina)</p> <p>Cálculo de dosis en función del peso en pacientes pediátricos</p> <p>Interfaz sencilla para la prescripción de líneas "si precisa", prescripciones multidosis, dosis de carga, dosis únicas</p> <p>Módulo de autocompletado que permite una prescripción más rápida</p> <p>Interfaz que permite la prescripción de dosis diferentes en un mismo día o en días diferentes</p> <p>Posibilidad de planificar las fechas de inicio y final de tratamiento</p> <p>Menús desplegables con un número de fármacos limitado</p> <p>Comunicación con el farmacéutico a través de la aplicación</p> <p>Enlace rápido con bases de datos externas de medicamentos</p> <p>Revisión de la historia clínica</p> <p>Búsquedas de tratamiento quimioterápico, medicación ambulatoria y nutrición parenteral prescritas</p>
Alertas emergentes STOPP-START
<p>Digoxina en mayores de 80 años</p> <p>La dosis habitual de digoxina en pacientes mayores de 80 años no debe sobrepasar los 0,125 mg al día</p> <p>Betabloqueantes en combinación con verapamilo en mayores de 70 años</p> <p>La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de desarrollar bloqueo aurículo-ventricular de alto grado</p> <p>Dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) en mayores de 70 años</p> <p>Una dosis de AAS superior a 150 mg en pacientes mayores aumenta el riesgo de sangrado sin evidencia de una mayor eficacia</p> <p>Antidepresivos tricíclicos (amitritilina) en mayores de 70 años</p> <p>Los antidepresivos tricíclicos no deben prescribirse en pacientes con demencia, <i>delirium</i>, glaucoma, trastornos de la conducción cardíaca, estreñimiento, enfermedad prostática o retención urinaria</p> <p>Benzodiazepinas de acción larga (diazepam, clorazepato dipotásico, flurazepam) en mayores de 70 años</p> <p>Diazepam, clorazepato dipotásico y flurazepam no deben utilizarse en pacientes mayores. Por favor utilice otros con menor semivida</p> <p>Antihistamínicos de primera generación en mayores de 70 años</p> <p>Los antihistamínicos de primera generación (dexclorfeniramina y difenilhidramina) no deben prescribirse durante periodos prolongados</p> <p>Hidroxizina en mayores de 70 años</p> <p>La hidroxizina no debe utilizarse en pacientes mayores</p> <p>Glibenclamida en mayores de 70 años</p> <p>En pacientes mayores deben utilizarse sulfonilureas de acción corta en lugar de glibenclamida</p>

6.3 ÁMBITO TEMPORAL Y PLANIFICACIÓN

El periodo de reclutamiento del estudio estuvo comprendido entre el 12 de julio y el 3 de diciembre de 2017. El seguimiento de los pacientes para conocer el estado vital del paciente seis meses después del alta de la hospitalización se realizó a través de la consulta de bases de datos. Todo el proceso se detalla en el apartado 6.11 Desarrollo del estudio.

El estudio se dividió en tres fases para su realización, esquematizadas en la Figura 2.

Figura 2. Cronograma del estudio



6.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional de prevalencia de utilización de fármacos anticolinérgicos. El periodo de inclusión duró un total de 4 meses y 21 días. A los pacientes incluidos se les realizó un seguimiento de 6 meses de duración, mediante un muestreo aleatorio de los pacientes mayores de 80 años que cursaron con una hospitalización urgente de al menos 24 horas de duración, en servicios no onco-hematológicos ni unidades para pacientes críticos.

6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 80 años con un ingreso superior a 24 horas en el HURYC.
- Pacientes con ingreso proveniente del Servicio de Urgencias.

6.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes ingresados en los Servicios de Oncología Médica, Hematología y Unidades de Críticos.
- Pacientes subsidiarios de cuidados de soporte.
- Pacientes con una enfermedad oncológica o hematooncológica activa.
- Pacientes sin registros en Horus®.
- Pacientes incluidos en estudios de intervención.
- Pacientes con hospitalización electiva.
- Reingresos de pacientes ya incluidos. Sólo se incluirá el primer episodio de hospitalización de los pacientes y no sus ingresos posteriores.

6.7 VARIABLES

6.7.1 Variables dependientes

1. Mortalidad a los 6 meses tras el alta. Se definió como situación vital *fallecido* en los 6 meses siguientes al alta hospitalaria según los informes de Cajal® y el programa de admisión del hospital Hp-His®.
2. Mortalidad hospitalaria: Se definió como el fallecimiento durante la hospitalización.
3. Duración de la estancia hospitalaria: definida como el número de días de hospitalización. El tiempo en el SU no se consideró para el cálculo de los días de hospitalización. Se recogió a través de los informes de ingreso y de alta de la base de datos Cajal® y del programa de prescripción electrónica del hospital a través del módulo de prescripción Prescriwin® del programa Hospiwin 2000 v.7® (Baxter®).

6.7.2 Variables independientes

Las variables dependientes e independientes se encuentran recogidas y descritas en la Tabla 10.

Tabla 10. Relación de variables y descripción

Variable	Tipo de variables	Categorías	Unidades	Cálculo	Fuente
Demográficas					
Edad	Cuantitativa continua		Años		Informe ingreso Cajal® y Horus®
Sexo	Cualitativa binomial	Hombre/Mujer	-		
Relacionadas con la patología y el episodio de hospitalización					
Fecha de ingreso	Cuantitativa	-	-		Informes Cajal®
Diagnóstico al ingreso	Categórica	Clasificación internacional de enfermedades CIE-9 MC	-		
Comorbilidad Charlson	Cuantitativa discreta	-	-	Índice de Comorbilidad Charlson (Anexo I)	Informes Cajal® y Horus®
CIRS-G	Cuantitativa discreta	-	-	Índice de Comorbilidad CIRS-G (Anexo III)	
Índice de gravedad	Cuantitativa discreta	-	-	Puntuación total en el índice CIRS-G dividido entre el número de categorías afectadas	
Función mental	Cuantitativa discreta	-	-	MiniMental State Examination (Anexo IV)	
Deterioro cognitivo	Categórica	Sí/No	-		
Demencia	Categórica	Sí/No	-		
Delirium prevalente	Categórica	Sí/No	-	Según registro del diagnóstico en informes	
Actividades básicas de la vida diaria	Cuantitativa discreta	-	-	Índice de Barthel (Anexo V)	
Movilidad	Categórica	Normal (0=FAC 4-5) Inestable (1=FAC 2-3) Inmovilizado (2=FAC 0-1)	-	Evaluación para la capacidad de marcha Funcional Ambulatory Classifier (FAC) (Anexo VI)	
Caídas en los 3 meses previos	Categórica	Sí/No		En los últimos 3 meses	
Caídas en los 12 meses previos	Categórica	Sí/No	-	En el último año	
Número de caídas en los 12 meses previos	Cuantitativa discreta			Suma de caídas los 12 meses previos	
Déficits sensoriales	Categórica	Sin déficit (0) Visual (1) Auditivo (2) Visual y Auditivo (3)	-		
Institucionalizado	Categórica	Sí/No	-	Procedente de una residencia	
Ingreso en los 3 meses previos	Categórica	Sí/No	-	Ingresos en los últimos 3 meses	
Ingreso en los 12 meses previos	Categórica	Sí/No	-	Ingresos en el último año	
Número de ingresos en los 12 meses previos	Cuantitativa discreta	-	-	Suma ingresos 12 meses previos	

Variable	Tipo de variables	Categorías	Unidades	Cálculo	Fuente
Hemoglobina	Categórica	Menor a 12,0 g/dL (hombres) y 11,8 g/dL (mujeres) (0) De 12,0 a 17,5 g/dL (hombres) y de 11,8 a 14,8 g/dL (mujeres) (1) Mayor 17,5 g/dL (hombres) y 14,8 g/dL (mujeres) (2)	g/dL	Al ingreso. Categorización según intervalos del laboratorio del HURyC.	Informes Cajal®
Leucocitos totales	Categórica	De 4,0 a 11,0 x 10 ³ /μL (0) Menor a 4,0 x 10 ³ /μL (1) Mayor a 11 x 10 ³ /μL (2)	10 ³ /μL	Al ingreso	
Proteína C reactiva	Categórica	Menor o igual a 5 mg/L (0) Mayor a 5 mg/L (1)	mg/L	Al ingreso	
Albúmina	Categórica	De 3,4 a 4,8 mg/dL (0) Menor a 3,4 mg/dL (1)	g/dL	Al ingreso	
Urea	Categórica	De 15 a 50 mg/dL (0) Mayor a 50 mg/dL (1)	mg/dL	Al ingreso	
Creatinina	Categórica	De 0,3 a 1,2 mg/dL (0) Mayor a 1,2 mg/dL (1)	mg/dL	Al ingreso	Informes Cajal® y Horus®
Sodio	Categórica	De 135 a 148 mmol/L (0) Menor a 135 mmol/L (1) Mayor a 148 mmol/L (2)	mmol/L	Al ingreso	
Relacionadas con el ingreso, el alta y el seguimiento					
Servicio de ingreso	Categórica	-	-	-	Hp-His®
Mortalidad hospitalaria	Categórica	Sí/No	-	-	Informes Cajal®. Hp-His®
Duración de la estancia hospitalaria	Cuantitativa continua	-	Días	Tiempo transcurrido entre el ingreso y el alta	Informes Cajal®
Delirium incidente	Categórica	Sí/No	-	Descripción en el informe de alta	Informes Cajal®
Destino al alta	Categórica	Domicilio (0) Residencia (1) Cuidados intermedios (2) Cuidados de soporte (3) Otros hospital (4)	-	Según registros de informe de alta y notas de trabajo social	Informes Cajal®
Ingreso en los 30 días posteriores al alta	Categórica	Sí/No	-	-	Informes Cajal® y Horus®. Hp-His®
Número de ingresos en los 6 meses posteriores al alta	Cuantitativa discreta	-	-	-	
Mortalidad a los 6 meses	Categórica	Sí/No	-	-	
Fecha del fallecimiento	Cuantitativa continua	-	-	-	

Variable	Tipo de variables	Categorías	Unidades	Cálculo	Fuente
Relacionadas con la farmacoterapia					
Número de medicamentos al ingreso	Cuantitativa discreta	-	-		Informes Cajal® y Horus®
ARSi	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Risk Scale</i> al ingreso	
ADSi	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Drug Scale</i> al ingreso	
ACBi	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i> al ingreso	
DBIi	Cuantitativa continua	-	-	<i>Drug Burden Index</i> (δ según AEMPS) al ingreso	
ARS1	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Risk Scale</i> en el día 1	Informes Cajal® y Prescriwin®
ADSi	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Drug Scale</i> en el día 1	
ACB1	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i> en el día 1	
DBI1	Cuantitativa continua	-	-	<i>Drug Burden Index</i> (δ según AEMPS) en el día 1	
ARS3	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Risk Scale</i> en el día 3	Prescriwin®
ADSi	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Drug Scale</i> en el día 3	
ACB3	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i> en el día 3	
DBI3	Cuantitativa continua	-	-	<i>Drug Burden Index</i> (δ según AEMPS) en el día 3	
ARS5	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Risk Scale</i> en el día 5	
ADSi	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Drug Scale</i> en el día 5	
ACB5	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i> en el día 5	
DBI5	Cuantitativa continua	-	-	<i>Drug Burden Index</i> (δ según AEMPS) en el día 5	
ARS7	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Risk Scale</i> en el día 7	
ADSi	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Drug Scale</i> en el día 7	
ACB7	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i> en el día 7	
DBI7	Cuantitativa continua	-	-	<i>Drug Burden Index</i> (δ según AEMPS) en el día 7	
ARS15	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Risk Scale</i> en el día 15	
ADSi	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Drug Scale</i> en el día 15	
ACB15	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i> en el día 15	
DBI15	Cuantitativa continua	-	-	<i>Drug Burden Index</i> (δ según AEMPS) en el día 15	
ARSa	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Risk Scale</i> al alta	
ADSa	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Drug Scale</i> al alta	
ACBa	Cuantitativa discreta	-	-	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i> al alta	

Variable	Tipo de variables	Categorías	Unidades	Cálculo	Fuente
DBIa	Cuantitativa continua	-	-	<i>Drug Burden Index</i> (δ según AEMPS) al alta	Prescriwin®
ARS último	Cuantitativa discreta	-	-	Última carga disponible en el ingreso según <i>Anticholinergic Risk Scale</i>	
ADS último	Cuantitativa discreta	-	-	Última carga disponible en el ingreso según <i>Anticholinergic Drug Scale</i>	
ACB último	Cuantitativa discreta	-	-	Última carga disponible en el ingreso según <i>Anticholinergic Cognitive Burden</i>	
DBI último	Cuantitativa continua	-	-	Última carga disponible en el ingreso según <i>Drug Burden Index</i> (δ según AEMPS)	
Diferencia de carga ADS1-i	Cuantitativa continua	-	-	ADS1 – ADSi	
Diferencia de carga ARS1-i	Cuantitativa continua	-	-	ARS1 – ADSi	
Diferencia de carga ACB1-i	Cuantitativa continua	-	-	ACB1 – ADSi	
Diferencia de carga ADS1-i	Cuantitativa continua	-	-	DBI1 – DBIi	
Diferencia de carga ADSa-i	Cuantitativa continua	-	-	ADSa – ADSi	
Diferencia de carga ARSa-i	Cuantitativa continua	-	-	ARSa – ADSi	
Diferencia de carga ACBa-i	Cuantitativa continua	-	-	ACBa – ADSi	
Diferencia de carga ADSa-i	Cuantitativa continua	-	-	DBIa – DBIi	

Todas las variables de carga anticolinérgica (a excepción de las diferencias de carga) se calculó el valor correspondiente a la totalidad de la medicación así como la carga procedente exclusivamente de la medicación no PRN. Para ADSi, ARSi, ACBi y DBIi además de la carga anticolinérgica total, se calculó la carga anticolinérgica procedente de la medicación administrada durante más de tres meses (carga anticolinérgica crónica).

6.8 TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral para el análisis de supervivencia se realizó a partir de los datos de mortalidad de Mangoni et al. con un error α de 0,05 y un error β de 0,1 (470 pacientes), ajustado a unas pérdidas del 10%, estimándose en 517 pacientes²⁷³.

6.9 ANÁLISIS DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA

La carga anticolinérgica se analizó y categorizó según los objetivos propuestos.

6.9.1 Mortalidad en los seis meses posteriores al alta

Para el análisis de la asociación entre carga anticolinérgica al alta y mortalidad en los seis meses posteriores se categorizó la carga anticolinérgica según se describe a continuación:

6.9.1.1 Grado de exposición a carga anticolinérgica de los pacientes al alta

Se eligió el grado de exposición y no la magnitud de carga como variable independiente, porque, tal y como se discutirá en el apartado 8.1.1.1, se consideró que la probabilidad de que el grado de exposición se modificara en los 6 meses posteriores al alta sería menor que la de que se viera modificada su magnitud. Así, se categorizó la diferencia de carga anticolinérgica en tres grupos según los puntos de corte descritos por otros autores^{327,8}:

- a) Exposición nula: definida como carga anticolinérgica igual a 0 según cualquiera de las escalas.
- b) Exposición baja: definida como carga anticolinérgica igual a 1 según ADS, ARS y ACB y entre 0 y 1 según DBI.
- c) Exposición moderada-alta: definida como carga anticolinérgica mayor o igual a 2 según ADS, ARS y ACB y mayor o igual a 1 según DBI.

6.9.1.2 Grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta hospitalaria

En este caso, la diferencia de carga anticolinérgica entre el día 1 de la hospitalización y el ingreso, y entre el alta y el ingreso se categorizó en tres grupos, según los límites definidos en otros estudios de supervivencia y carga anticolinérgica^{246,297} .:

- a) Sin cambios o disminución de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta.
- b) Incremento de carga igual a 1 de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta (entre 0 y 1 según DBI).
- c) Incremento mayor o igual a 2 de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta (mayor o igual a 1 según DBI).

6.9.2 **Diferencias de exposición a anticolinérgicos al ingreso**

Para facilitar la interpretación de resultados en este apartado, que requiere la comparación de cada grupo de exposición entre todas las escalas anticolinérgicas estudiadas, se categorizó la exposición a carga anticolinérgica al ingreso en las distintas escalas en dos grupos:

- a) Sin exposición: carga anticolinérgica igual a 0 según cualquiera de las escalas.
- b) Con exposición: carga anticolinérgica mayor a 0 según cualquiera de las escalas.

6.9.3 **Evolución de la carga anticolinérgica entre el ingreso, la hospitalización y el alta**

Se realizó una descripción de la evolución de la carga según diferentes aspectos:

6.9.3.1 Magnitud de carga anticolinérgica

6.9.3.2 Prescripciones de fármacos anticolinérgicos

6.9.3.3 Medicación no prescrita por razón necesaria (PRN)

6.9.3.4 Perfil de anticolinérgicos

6.9.4 Mortalidad hospitalaria

Para el análisis de la asociación entre carga anticolinérgica al alta y mortalidad hospitalaria se categorizó la carga anticolinérgica según los siguientes puntos:

6.9.4.1 Grado de exposición a carga anticolinérgica al ingreso y en el día 1 de la hospitalización

En este caso se categorizó el grado de exposición únicamente en dos grupos:

- a) Sin exposición: carga anticolinérgica igual a 0 según cualquiera de las escalas.
- b) Con exposición: carga anticolinérgica mayor a 0 según cualquiera de las escalas.

Esto se debe a que, tal y como recoge el punto siguiente, para este análisis sí se evaluó la magnitud de la carga anticolinérgica. De este modo, se definió que, si tanto el grado de exposición como la magnitud de carga se asociaban significativamente con la mortalidad hospitalaria en el análisis univariante, sólo se incluiría la magnitud de carga en el análisis multivariante.

6.9.4.2 Magnitud de la carga anticolinérgica del tratamiento farmacológico domiciliario utilizado antes del ingreso y en el día 1 de la hospitalización

Se evaluó la asociación entre carga anticolinérgica al ingreso y en el día 1 de la hospitalización y la mortalidad hospitalaria y se realizó un análisis descriptivo para el grado de exposición y de la magnitud de la carga en los días 3, 5, 7 y 15 de la hospitalización. Para el análisis de la magnitud de carga anticolinérgica al ingreso se consideró de manera independiente la carga anticolinérgica total y la carga anticolinérgica correspondiente al tratamiento domiciliario prescrito de forma crónica. Para el análisis de la magnitud en el día 1 se consideró la existencia de medicación por razón necesaria (PRN) y no PRN.

6.9.4.3 Grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización

Definido de manera similar a lo descrito para mortalidad a los seis meses tras el alta, la variación de carga entre el ingreso y el día 1 se categorizó en:

- a) Sin cambios o disminución de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1.
- b) Incremento de carga igual a 1 de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 (entre 0 y 1 según DBI).
- c) Incremento mayor o igual a 2 de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 (mayor o igual a 1 según DBI).

6.9.5 **Duración de la estancia hospitalaria**

Para el análisis de la asociación entre carga anticolinérgica y duración de la estancia hospitalaria se categorizó la carga en:

6.9.5.1 Grado de exposición a carga anticolinérgica al ingreso y en el día 1 de la hospitalización

De nuevo, la exposición únicamente en dos grupos, ya que este análisis incluye también el análisis de magnitud de carga, por lo que los pacientes se clasificaron en:

- a) Sin exposición: carga anticolinérgica igual a 0 según cualquiera de las escalas.
- b) Con exposición: carga anticolinérgica mayor a 0 según cualquiera de las escalas.

6.9.5.2 Magnitud de la carga anticolinérgica del tratamiento farmacológico domiciliario utilizado antes del ingreso y en el día 1 de la hospitalización

Tal y como se ha descrito para mortalidad hospitalaria, se evaluó la asociación entre carga anticolinérgica al ingreso y en el día 1 de la hospitalización y la duración de la estancia hospitalaria. Del mismo modo se realizó un análisis de carga anticolinérgica al ingreso y en el día 1 de la hospitalización, así como un análisis descriptivo para el grado de exposición y de la magnitud de la carga en los días 3, 5, 7 y 15 de la

hospitalización. De nuevo, para el análisis de la magnitud de carga anticolinérgica al ingreso se consideró de manera independiente la carga anticolinérgica total y la carga anticolinérgica correspondiente al tratamiento domiciliario prescrito de forma crónica. Para el análisis de la magnitud en el día 1 se consideró la existencia de medicación PRN y no PRN.

6.9.5.3 Grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización

Para el análisis de la asociación entre carga anticolinérgica y duración de la estancia hospitalaria se definieron los mismos niveles de variación que para mortalidad al alta y mortalidad hospitalaria:

- a) Sin cambios o disminución de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1.
- b) Incremento de carga igual a 1 de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 (entre 0 y 1 según DBI).
- c) Incremento mayor o igual a 2 de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 (mayor o igual a 1 según DBI).

6.10 ANÁLISIS DE DATOS

Las variables categóricas se describieron por sus frecuencias relativas. Las variables cuantitativas por la media y el intervalo de confianza o mediana y rango intercuartílico (RIQ) en función de si cumplían o no la asunción de normalidad. Se empleó la prueba de chi-cuadrado o test exacto de Fisher para la comparación de frecuencias y t de Student o Mann-Whitney para la comparación de medias o medianas respectivamente.

Se realizó un análisis univariante para cuantificar la asociación entre las variables y la supervivencia en los 6 meses posteriores al alta, el fallecimiento intrahospitalario y la duración de la estancia hospitalaria se utilizaron los estimadores Hazard Ratio (HR), *Odds Ratio* (OR) e *Incidence Rate Ratio* (IRR). En los casos en los que el estimador tomó valores inferiores a 1, la influencia se consideró negativa para la variable dependiente, y positiva en los casos que tomó valores superiores 1 con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se realizaron análisis multivariantes con las variables de resultados más significativos o los considerados con mayor relevancia clínica, teniendo en cuenta las recomendaciones de introducir una variable explicativa por cada 10 eventos^{349,350}. En los casos en los que, tanto la carga anticolinérgica total como la carga anticolinérgica crónica o PRN fueron significativas en el análisis univariante, en el análisis multivariante se incluyó únicamente la carga anticolinérgica total.

Se realizó un análisis de supervivencia. Se empleó el estimador de Kaplan Meier y el modelo de regresión de Cox como comparador. No se consideraron como pérdidas los pacientes cuyo estado vital fuera desconocido al final del estudio, sino que se tuvo en cuenta la última fecha en la que existe constancia de vida. Se definió última constancia de vida como la última fecha del último registro de utilización de los recursos sanitarios en las bases de datos definidas en el estudio por parte del paciente³⁵¹.

Para el análisis de la mortalidad hospitalaria se realizó una regresión logística, mientras que para la estancia hospitalaria se realizó una regresión binomial negativa uni y multivariante. La variable dependiente estancia hospitalaria se categorizó en duración inferior a 7 días o igual o superior a 7 días a modo descriptivo.

En todos los casos para el análisis multivariante se utilizó una estrategia de construcción de modelo de tipo *backward* (por eliminación) en un análisis de tipo estimativo. El análisis estadístico se realizó con el software STATA12®.

6.11 DESARROLLO DEL ESTUDIO

El estudio se dividió en tres fases tal y como se ha detallado en la Figura 2.

6.11.1 Fase 0

6.11.1.1 Realización y publicación de un estudio previo sobre anticolinérgicos

Se diseñó y realizó un estudio con el objetivo de analizar la relación entre la toma de fármacos anticolinérgicos en mayores y la aparición de *delirium*. Este proyecto sentó las bases para la realización de esta tesis doctoral y permitió pilotar la recogida y análisis de

datos en nuestro entorno de operación. El proyecto fue publicado en dos artículos (Publicaciones 1 y 2)^{352,353}.

6.11.1.2 Escritura de la memoria del proyecto

Una vez adquiridos los conocimientos necesarios en materia de anticolinérgicos se redactó la memoria de este proyecto de investigación para la autorización por parte del Comité de Ética de la Investigación del HURYC.

6.11.1.3 Autorización por Comité de Ética de la Investigación

Esta autorización se hizo efectiva el 4 de julio de 2017 (Anexo I).

6.11.2 Fase 1

6.11.2.1 Inclusión y selección aleatoria de pacientes

Diariamente se obtuvo un listado de los pacientes hospitalizados procedentes del Servicio de Urgencias del día previo y se seleccionaron los pacientes para el estudio a través de una tabla de números aleatorios generada en Microsoft Excel® versión 2010, con el fin de incluir tres pacientes diarios por día natural. Para cada paciente se hizo un cribado de criterios de selección y en caso de cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión el paciente fue añadido. En caso de no cumplir los criterios se seleccionó al siguiente paciente de la tabla aleatoria.

6.11.2.2 Recogida de variables demográficas

La definición de las variables demográficas y las bases de datos utilizadas en su recogida se encuentran especificadas en la Tabla 2.

6.11.2.2.1 Recogida de variables relacionadas con la patología

Dos de las variables relacionadas con la patología, el índice de comorbilidad de Charlson³⁵⁴ y *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* (CIRS-G)³⁵⁵, no fueron recogidos sino calculados, según el Anexo II y el Anexo III respectivamente. Para el cálculo del índice CIRS-G se utilizó el manual específico de esta escala³⁵⁶. En relación a la recogida de los datos de deterioro cognitivo y demencia, se consideró que siempre que existiera demencia existía también deterioro cognitivo.

6.11.2.2.2 Recogida de variables relacionadas con el inicio de la hospitalización

La definición de las variables relacionadas con el inicio de la hospitalización y las bases de datos utilizadas en su recogida se encuentran especificadas en la Tabla 9.

6.11.3 Fase 2

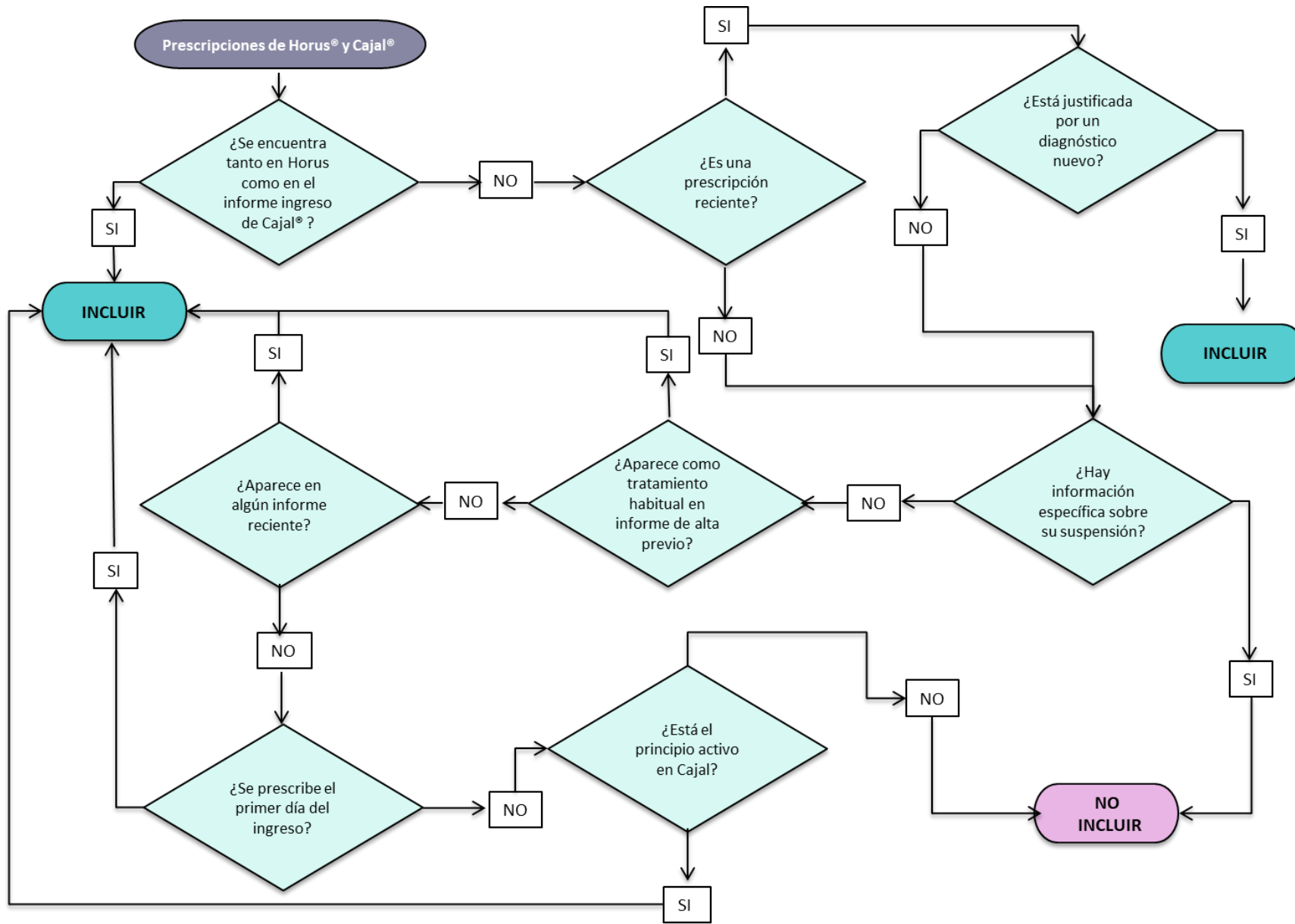
Esta fase se desarrolló 6 meses después del alta por cuestiones de operatividad, es decir, para poder registrar al mismo tiempo todas las variables. Así, se registraron las variables relacionadas con la farmacoterapia (la carga anticolinérgica en todos los puntos a estudiar), las variables que hemos denominado relacionadas con el ingreso (*delirium* incidente alta y mortalidad hospitalaria) con el alta (destino al alta y duración de la hospitalización) y el seguimiento (ingreso un mes tras el alta, número de ingresos en los 6 meses posteriores al alta, mortalidad a los 6 meses) en esta fase.

6.11.3.1 Recogida de variables relacionadas con la farmacoterapia

6.11.3.1.1 Obtención del tratamiento domiciliario

Se diseñó un procedimiento para tratar de conciliar de la forma más homogénea posible las diferencias entre las bases de datos de Cajal® y el programa de atención primaria Horus® (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de obtención del tratamiento domiciliario



Este procedimiento se utilizó tanto para determinar los medicamentos a incluir como las dosis de los mismos, para lo que se recogieron los siguientes datos:

- Principio activo.
- Dosis total diaria. Se calculó sumando todas las dosis de las pautas de administración tanto en prescripciones pautadas como de rescate o de administración Por Razón Necesaria (PRN). No obstante, en caso de que existiera una PRN sobre la prescripción pautada no se consideraron las dosis de la pauta de rescate para el cálculo de la dosis total diaria. Las pautas con intervalos de administración superiores a 24 horas se calcularon según la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis total diaria} = \frac{\text{Dosis administrada en un intervalo de tiempo (mg)}}{\text{Intervalo de tiempo (días)}}$$

- Vía de administración.
- Administración Por Razón Necesaria (PRN).
- Administración crónica. Se consideró como tratamiento crónico todo aquel prescrito al menos 3 meses antes de la hospitalización^{287,357}.

En este estudio no se realizaron entrevistas con pacientes o sus familiares para la obtención del tratamiento domiciliario completo del mismo, por lo que el proceso de obtención se basó en la comparación de las bases de datos disponibles: los informes Cajal® y el programa de atención primaria Horus®.

Las consideraciones anteriores se recogieron para todas las especialidades prescritas a excepción de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos de administración tópica.
- Fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- Medicamentos oftálmicos lubricantes.

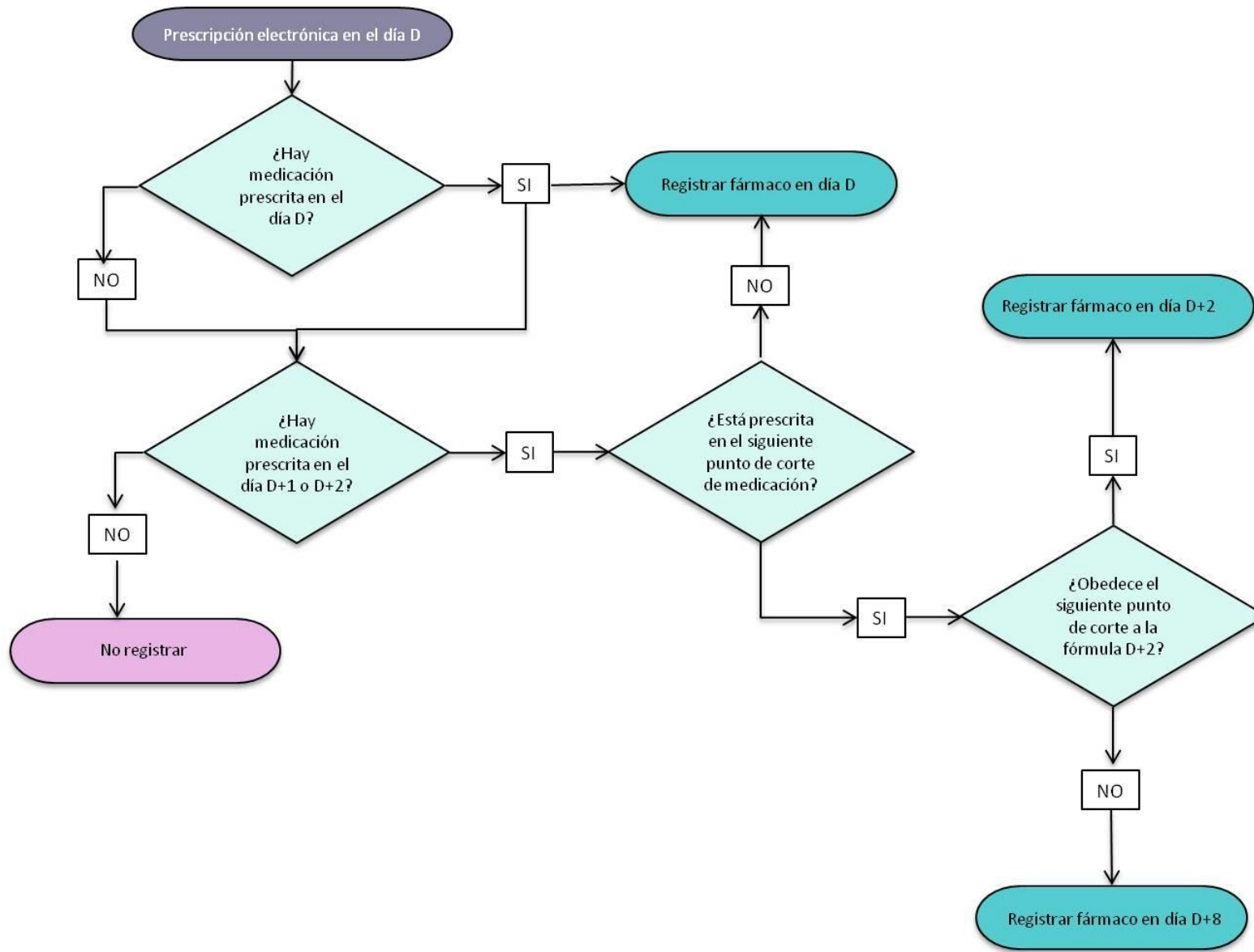
6.11.3.1.2 Registro del tratamiento hospitalario

El registro se llevó a cabo una vez finalizada la hospitalización a través de consultas al programa de prescripción electrónica módulo de prescripción Prescriwin® del programa Hospiwin 2000 v.7® (Baxter®). Con el objetivo de homogeneizar la recogida en todos los pacientes, se diseñó igualmente un procedimiento (Figura 4). La recogida de los datos del tratamiento hospitalario incluyó los mismos datos descritos para el tratamiento domiciliario.

Se aplicó a todas las especialidades, a excepción de:

- Fármacos de administración tópica.
- Fórmulas magistrales y preparados oficinales.
- Medicamentos oftálmicos lubricantes.
- Sueroterapia.
- Nutrición parenteral.

Figura 4. Diagrama de registro del tratamiento hospitalario



6.11.3.1.2.1 Cálculo de la carga anticolinérgica

- Cálculo de carga anticolinérgica según las escalas ADS, ARS y ACB

La carga anticolinérgica del tratamiento de un paciente se calculó sumando los valores de carga anticolinérgica de cada fármaco prescrito al paciente según las diferentes escalas; ADS²²⁸, ARS²⁴¹ y ACB¹⁸⁷. Estas puntuaciones se recogen en el Anexo VII.

- Cálculo de carga anticolinérgica según la escala DBI

Para la escala DBI se tuvieron en cuenta los fármacos incluidos por Hilmer et al.²⁴⁰, es decir, los fármacos considerados anticolinérgicos, según el *Mosby's Drug Consult*²⁶⁰ y *Physician's Desk Reference*²⁶¹. El cálculo de la carga anticolinérgica se realizó según la fórmula propuesta también por Hilmer et al.²⁴⁰.

$$DBI = \sum \frac{D}{D + DR_{50}}$$

Donde D es la dosis diaria de fármaco administrado y DR_{50} es la dosis diaria necesaria para conseguir el 50% del efecto farmacológico máximo en el estado estacionario. El DR_{50} se consideró equivalente a la dosis mínima recomendada (δ). La ecuación queda tal y como se muestra a continuación²⁴⁰.

$$DBI = \sum \frac{D}{D + \delta}$$

No obstante, la dosis mínima recomendada (δ) depende del organismo de regulación que haya otorgado la autorización en cada país, por lo que pueden existir diferencias. En nuestro caso se realizó un cálculo del DBI según el δ por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²⁷⁴.

6.11.3.2 Recogida de variables relacionadas con el ingreso

Se consideraron variables relacionadas con el ingreso aquellas que ocurrieron durante el mismo, y que no se encontraban presentes antes del momento del ingreso. Esta consideración sólo aplicó a las variables *delirium* incidente y mortalidad hospitalaria.

6.11.3.3 Recogida de variables relacionadas con el alta

Las variables relacionadas con el alta incluyen el destino del paciente al alta y duración de la estancia hospitalaria.

6.11.3.4 Recogida de variables relacionadas con el seguimiento

Dentro de esta categoría se clasificaron las variables: reingreso hospitalario en los 30 días posteriores al alta, número de ingresos en los 6 meses posteriores al alta, estado vital a los 6 meses.

En esta fase del estudio, si alguna de las variables de estudio no se encontraba recogida en las bases de datos, el dato se consideró perdido y no se empleó ningún procedimiento adicional para tratar de recogerlo. Del mismo modo, en los pacientes en los que no fue posible determinar su estado vital a los 6 meses de la hospitalización se recogió la fecha de última constancia de vida.

6.11.4 Fase 3

Durante esta fase se analizaron los datos y obtuvieron los resultados.

6.12 ASPECTOS ÉTICOS

La aprobación de esta investigación por el Comité de Ética del HURYC se obtuvo el 4 de julio de 2017 (Anexo I). La información manejada fue en todo momento confidencial y los pacientes fueron identificados mediante un código. El tratamiento de los datos se realizó de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999 y la Orden SSI/81/2017, de 19 de enero. Al tratarse de un estudio observacional, todos los pacientes fueron tratados según la práctica clínica habitual.

Las consultas que se realizaron a las diversas bases de datos fueron en todo momento confidenciales y no se realizaron contactos con los médicos asistenciales de los pacientes para solicitar ningún tipo de información adicional que no estuviera sujeta a garantías de confidencialidad. Debido a las características observacionales del estudio, en el que sólo se revisaron bases de datos, el Comité consideró que no era necesario solicitar el consentimiento informado.

RESULTADOS

7 RESULTADOS

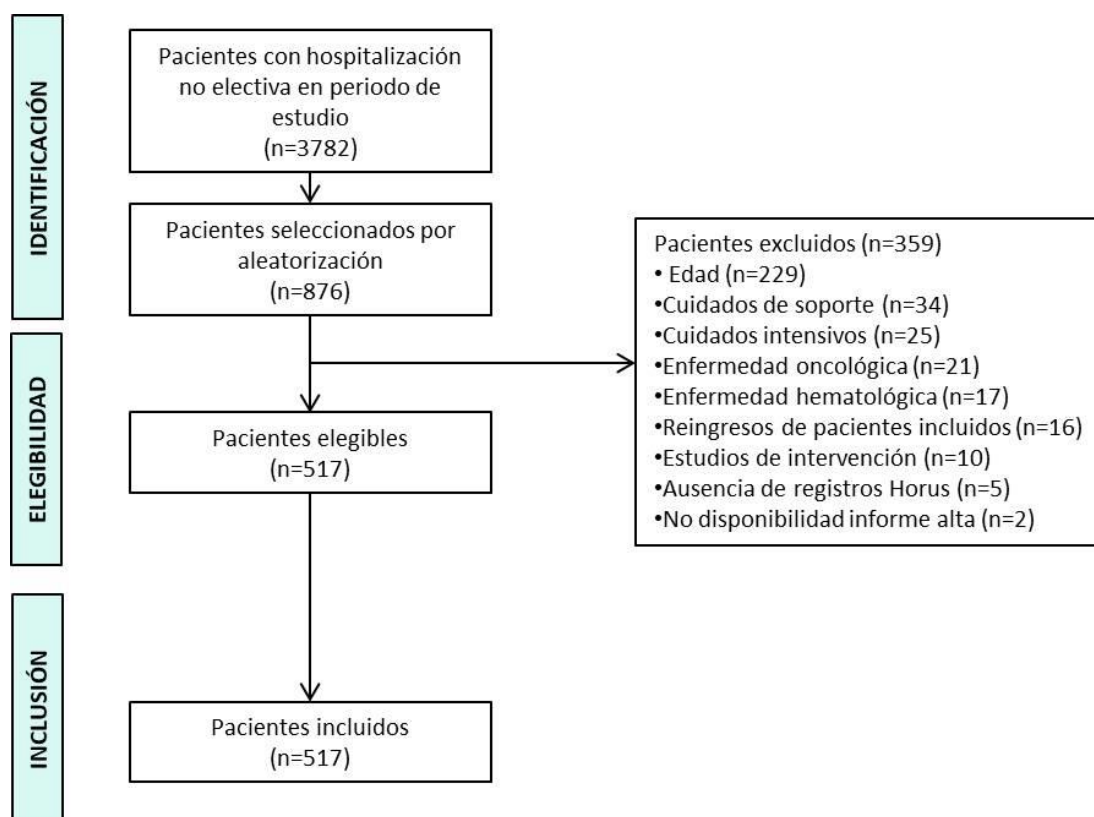
7.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

7.1.1 Población incluida

Se incluyeron en el estudio un total de 517 pacientes (equivalente al tamaño muestral estimado) de entre los 3.782 pacientes potencialmente elegibles ingresados en el periodo de estudio.

De los 876 pacientes seleccionados por aleatorización, 229 no cumplieron el criterio de inclusión de edad, 34 fueron pacientes subsidiarios de cuidados de soporte, 25 fueron pacientes ingresados en servicios de cuidados intensivos, 21 presentaron enfermedad oncológica y 17 enfermedad hematológica al ingreso, 16 fueron reingresos, 10 se encontraban incluidos en estudios de intervención, 5 no contaban con registros en Horus® y 2 no contaban con informe de alta accesible (Figura 5).

Figura 5. Diagrama del proceso de inclusión de pacientes



Los pacientes ingresaron en un total de 24 servicios de hospitalización, 15 médicos y 9 quirúrgicos. El 80,5% de los pacientes fueron hospitalizados en servicios médicos. El Servicio de Medicina Interna fue el principal receptor de pacientes en este subgrupo. En el caso de los servicios quirúrgicos, fue el Servicio de Traumatología el principal receptor de pacientes (Tabla 11).

Los tratamientos domiciliarios, los prescritos durante la hospitalización y al alta supusieron la recogida de un total de 26.610 prescripciones de medicamentos.

Tabla 11. Distribución de pacientes según el servicio de ingreso

Servicio de ingreso	N (%)
Servicios médicos	416 (80,5)
Medicina Interna	199 (38,5)
Geriatría	64 (12,4)
Cardiología Adultos	35 (6,7)
Neurología	32 (6,2)
Gastroenterología y Hepatología	29 (5,6)
Neumología	23 (4,5)
Nefrología	14 (2,7)
Enfermedades Infecciosas	12 (2,3)
Reumatología	4 (0,8)
Dermatología	2 (0,4)
Endocrinología y Nutrición	2 (0,4)
Servicios quirúrgicos	101 (19,5)
Traumatología	69 (13,3)
Cirugía General y del Aparato Digestivo	18 (3,4)
Cirugía Vasculat	4 (0,8)
Urología	4 (0,8)
Neurocirugía	2 (0,4)
Cirugía Oral y Maxilofacial	1 (0,2)
Cirugía Torácica	1 (0,2)
Oftalmología	1 (0,2)
Otorrinolaringología	1 (0,2)

7.1.2 Pérdidas

El estado vital de 5 pacientes al final del estudio fue desconocido, no obstante, estos pacientes no fueron considerados como pérdidas, sino que se incluyeron en el análisis de supervivencia considerando la fecha de la última evidencia de vida. Por otra parte, los hallazgos compatibles con enfermedad onco-hematológica al alta (diagnosticados durante la hospitalización) no se consideraron criterios de exclusión.

7.1.3 Descripción de la población

La descripción de la población en relación a las variables de estudio se encuentra recogida en la Tabla 12.

Tabla 12. Características generales de la muestra

Variables	Total
Edad (años), mediana (RIQ)	86,9 (6,7)
Sexo, mujeres (%)	319 (61,7)
Comorbilidad	6 (2,0)
Índice de Charlson, mediana (RIQ)	16 (8,0)
Índice CIRS-G, mediana (RIQ)	2,4 (0,5)
Función mental	17,7 (8,5)
MMSE, media (IC95%)	212 (41,0)
Deterioro cognitivo, n (%)	126 (24,4)
Demencia, n (%)	74 (14,3)
<i>Delirium</i> prevalente, n (%)	55 (75,0)
Actividades básicas de la vida diaria	
Barthel, mediana (RIQ)	
Movilidad, n (%)	
- Inmovilizado	114 (22,0)
- Inestable	141 (27,3)
- Normal	259 (50,1)
- Desconocido	3 (0,6)
Caídas en los 3 meses previos, n (%)	129 (24,9)
Caídas en los 12 meses previos, n (%)	131 (25,3)
Número de caídas en los 12 meses previos, mediana (RIQ)	0,3 (0,2)
Déficit sensorial, n (%)	
- Visual	94 (18,2)
- Auditivo	88 (17,0)
- Combinado	155 (30,0)
- Sin déficit	164 (31,7)
- Desconocido	16 (3,1)
Institucionalizado, n (%)	
- Domicilio	428 (82,8)
- Residencia	86 (16,6)
- Cuidados intermedios	3 (0,6)
Ingresos en los 3 meses previos, n (%)	110 (21,3)
Ingresos en los 12 meses previos, n (%)	187 (36,2)
Número de ingresos en el último año, mediana (RIQ)	0 (0-1)
Hemoglobina, n (%)	
- Mayor 16,0 g/dL	15 (29,0)
- De 12,0 a 16,0 g/dL	317 (61,3)
- Menor a 12,0 g/dL	180 (34,8)
- Desconocido	5 (0,9)
Leucocitos, n (%)	

RESULTADOS

Variables	Total
- Menor a $4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$	4 (0,8)
- De $4,0$ a $11 \times 10^3/\mu\text{L}$	297 (57,4)
- Mayor a $11 \times 10^3/\mu\text{L}$	211 (40,8)
- Desconocido	5 (1,0)
Proteína C Reactiva, n (%)	
- Mayor a 5 mg/L	282 (54,5)
- Menor o igual a 5 mg/L	49 (9,5)
- Desconocido	186 (36,0)
Albúmina, n (%)	
- Menor a 3,4 mg/dL	74 (14,3)
- De 3,4 a 4,8 mg/dL	128 (24,8)
- Desconocido	315 (60,9)
Urea, n (%)	
- Mayor a 50 mg/dL	120 (23,2)
- De 15 a 50 mg/dL	293 (56,7)
- Desconocido	104 (20,1)
Creatinina, n (%)	
- Mayor a 1,2 mg/dL	195 (37,7)
- De 0,3 a 1,2 mg/dL	318 (61,5)
- Desconocido	4 (0,8)
Sodio, n (%)	
- Menor a 135 mmol/L	75 (14,5)
- De 135 a 148 mmol/L	409 (79,1)
- Mayor a 148 mmol/L	30 (5,8)
- Desconocido	3 (0,6)
Duración de la estancia hospitalaria en días, mediana (RIQ)	6 (7,0)
Delirium incidente, n (%)	49 (9,5)
Destino al alta, n (%)	
- Domicilio	387 (80,3)
- Residencia	60 (12,4)
- Cuidados intermedios	29 (6,0)
- Cuidados de soporte	3 (0,6)
- Otro hospital	3 (0,6)
Ingreso en los 30 días posteriores al alta, n (%)	69 (14,4)
Ingreso en los 6 meses tras el alta, n (%)	159 (33,1)
Número de ingresos en los 6 meses tras el alta, mediana (RIQ)	0,0 (1,0)
Mortalidad hospitalaria, n (%)	35 (6,8)
Mortalidad a los 6 meses tras el alta, n (%)	79 (16,4)

CIRS-G: *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*; MMSE: *MiniMental State Examination*; N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes); RIQ: Rango Intercuartílico.

7.1.4 Análisis del diagnóstico y el servicio de ingreso

El diagnóstico principal más frecuente al ingreso fue la infección respiratoria, seguido por descompensación de insuficiencia cardíaca. Se han englobado en el grupo “Otros” los diagnósticos de anemia, aplastamiento cervical, blebitis/endoftalmitis, dehiscencia quirúrgica, edema tras artrocentesis, epistaxis, hernia crural, hernia de hiato, lumbociática, luxación de miembro superior neumotórax, rabdomiolisis y pérdida de la gastrostomía endoscópica percutánea (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de los diagnósticos al ingreso

Diagnóstico de ingreso	N (%)
Infección respiratoria	90 (17,4)
Insuficiencia cardíaca descompensada	72 (13,9)
Fractura de cadera	66 (12,8)
Infección del tracto urinario	28 (5,4)
Accidente cerebrovascular	22 (4,2)
Arritmia	21 (4,1)
Colangitis, coledocolitiasis, colecistitis	21 (4,1)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18 (3,5)
Infección de partes blandas	16 (3,1)
Hemorragia digestiva	15 (2,9)
Sepsis origen urinario	13 (2,5)
Gastroenteritis	12 (2,3)
Sepsis origen respiratorio	11 (2,1)
Fracaso renal agudo	10 (1,9)
Descompensación renal aguda sobre crónica	9 (1,7)
Pancreatitis	9 (1,7)
<i>Delirium</i>	8 (1,5)
Suboclusión intestinal/colitis isquémica	8 (1,5)
Tromboembolismo pulmonar	7 (1,3)
Enfermedad hepática	6 (1,1)
Sepsis origen abdominal	6 (1,1)
Traumatismo craneoencefálico con hematoma cerebral	6 (1,1)
Trastornos convulsivos	5 (0,9)
Accidente isquémico transitorio	4 (0,7)
Debut diabético	4 (0,7)
Sepsis de origen desconocido	4 (0,7)
Enfermedad reumatológica	3 (0,6)
Trastorno hidroelectrolítico	3 (0,6)
Otras fracturas (miembro superior)	2 (0,4)

Diagnóstico de ingreso	N (%)
Otros	18 (3,5)

N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes).

La mediana de edad de los pacientes ingresados en servicios médicos fue similar a la de servicios quirúrgicos. Los Servicios de Geriatría y Medicina Interna mostraron las mayores comorbilidades según el índice CIRS-G del grupo de pacientes ingresados en servicios médicos. El Servicio de Geriatría, además presentó la mediana de edad más elevada de los servicios médicos. Dentro de los servicios quirúrgicos, el Servicio de Traumatología, en el que se incluyó la Unidad de OrtoGeriatría (una unidad dedicada a la fractura de cadera llevada conjuntamente por traumatólogos y geriatras), presentó la mayor mediana de edad y una de las mayores comorbilidades (según CIRS-G). La distribución de pacientes por servicio, la edad y la comorbilidad media por servicio según los índices de Charlson y CIRS-G se encuentran recogidos en la Tabla 14.

Tabla 14. Distribución, edad y comorbilidad por servicio

Servicio de ingreso	N (%)	Edad mediana (RIQ)	Índice de Charlson mediana (RIQ)	Índice CIRS-G mediana (RIQ)
Servicios médicos	416 (80,9)	87,8 (0,9)	6,0 (2,0)	16,0 (8,0)
Cardiología Adultos	35 (6,7)	84,9 (5,8)	6,0 (2,0)	13,0 (7,0)
Dermatología	2 (0,4)	87,1 (1,1)	4,5 (1,0)	11,0 (0,0)
Enfermedades Infecciosas	12 (2,3)	83,6 (4,6)	5,0 (3,0)	13,0 (7,5)
Endocrinología y Nutrición	2 (0,4)	84,8 (4,4)	8,5 (3,0)	18,5 (5,0)
Gastroenterología y Hepatología	29 (5,6)	85,7 (5,1)	6,0 (2,0)	13,0 (7,0)
Geriatría	64 (12,4)	93,7 (4,6)	6,0 (2,0)	18,5 (5,0)
Medicina Interna	199 (38,5)	86,6 (5,9)	6,0 (3,0)	18,0 (7,0)
Nefrología	14 (2,7)	83,2 (6,7)	7,5 (3,0)	18,0 (3,0)
Neumología	23 (4,5)	85,4 (4,8)	5,0 (2,0)	12,0 (6,0)
Neurología	32 (6,2)	86,5 (5,8)	6,0 (1,5)	13,0 (6,5)
Reumatología	4 (0,8)	84,9 (6,5)	6,5 (2,5)	18,0 (7,5)
Servicios quirúrgicos	101 (19,6)	87,7 (1,9)	6,0 (2,0)	14,0 (4,0)
Cirugía General y del Aparato Digestivo	18 (3,4)	84,6 (4,9)	6,0 (2,0)	14,0 (3,0)
Cirugía Torácica	1 (0,2)	86,0 (0,0)	5,0 (0,0)	13,0 (0,0)
Cirugía Oral y Maxilofacial	1 (0,2)	82,3 (0,0)	5,0 (0,0)	8,0 (0,0)
Neurocirugía	2 (0,4)	83,8 (5,5)	5,5 (1,0)	15,5 (1,0)
Traumatología	69 (13,4)	88,6 (5,8)	5,0 (1,0)	15,0 (7,0)
Cirugía Vasculuar	4 (0,8)	84,3 (9,5)	7,0 (1,5)	14,5 (10,5)
Oftalmología	1 (0,2)	88,0 (0,0)	6,0 (0,0)	13,0 (0,0)
Otorrinolaringología	1 (0,2)	91,0 (0,0)	6,0 (0,0)	13,0 (0,0)
Urología	4 (0,8)	84,7 (10,3)	5,5 (0,0)	12,0 (1,5)

N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes). RIQ: rango intercuartílico

7.2 MORTALIDAD A LOS SEIS MESES TRAS EL ALTA

Un total de 79 pacientes fallecieron en los seis meses posteriores al alta del episodio de hospitalización de estudio, lo que supone una mortalidad del 16,4% del total de pacientes que recibieron alta hospitalaria, es decir, sobre el total de pacientes que no fallecieron durante la hospitalización, 482.

Los diagnósticos al ingreso más frecuentes en los pacientes que fallecieron en los seis meses posteriores al alta fueron la insuficiencia cardíaca descompensada y la infección respiratoria, padecidas por el 25,3% y 19,0% de los pacientes fallecidos. No obstante, los pacientes con traumatismo craneoencefálico con hematoma presentaron la mayor mortalidad por diagnóstico, ya que fallecieron el 60,0% de los pacientes que habían ingresado por este diagnóstico y no habían cursado *éxitus* durante el ingreso. Estos datos se han recogido en la Tabla 15 para los principales diagnósticos al ingreso. Es necesario destacar que para el cálculo del porcentaje de mortalidad por diagnóstico se ha utilizado como denominador el número de pacientes que recibieron el alta para cada diagnóstico, por lo que al número total de pacientes por diagnóstico se le ha restado el número de pacientes con ese diagnóstico que fallecieron durante la hospitalización.

Tabla 15. Datos de mortalidad en los seis meses posteriores al alta clasificados por diagnóstico

Diagnóstico de ingreso	Total N (%)	Mortalidad por diagnóstico 6 meses tras el alta N (%)
Insuficiencia cardíaca descompensada	72 (13,9)	20 (28,6)
Infección respiratoria	90 (17,4)	15 (18,3)
Fractura de cadera	66 (12,8)	12 (18,7)
Infección del tracto urinario	28 (5,4)	6 (23,1)
Accidente cerebrovascular	22 (4,2)	4 (19,0)
Arritmia	21 (4,1)	0 (0,0)
Colangitis, coledocolitiasis, colecistitis	21 (4,1)	0 (0,0)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18 (3,5)	2 (11,8)
Infección de partes blandas	16 (3,1)	1 (6,25)
Hemorragia digestiva	15 (2,9)	1 (7,7)
Sepsis origen urinario	13 (2,5)	2 (18,2)
Gastroenteritis	12 (2,3)	1 (8,3)
Sepsis origen respiratorio	11 (2,1)	2 (25,0)
Fracaso renal agudo	10 (1,9)	0 (0,0)

Diagnóstico de ingreso	Total N (%)	Mortalidad por diagnóstico 6 meses tras el alta N (%)
Descompensación renal aguda sobre crónica	9 (1,7)	3 (33,3)
Pancreatitis	9 (1,7)	0 (0,0)
<i>Delirium</i>	8 (1,5)	1 (14,3)
Suboclusión intestinal/colitis isquémica	8 (1,5)	1 (16,7)
Tromboembolismo pulmonar	7 (1,3)	0 (0,0)
Enfermedad hepática	6 (1,1)	1 (20,0)
Sepsis origen abdominal	6 (1,1)	1 (25,0)
Traumatismo craneoencefálico con hematoma cerebral	6 (1,1)	3 (60,0)
Trastornos convulsivos	5 (0,9)	0 (0,0)
Accidente isquémico transitorio	4 (0,7)	0 (0,0)
Debut diabético	4 (0,7)	1 (25,0)
Sepsis de origen desconocido	4 (0,7)	0 (0,0)
Enfermedad reumatológica	3 (0,6)	0 (0,0)
Trastorno hidroelectrolítico	3 (0,6)	1 (33,3)
Otras fracturas (miembro superior)	2 (0,4)	0 (0,0)
Otros	18 (3,5)	1 (5,6)

N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes).

El 83,5% de los pacientes que fallecieron a los seis meses habían sido ingresados en servicios médicos. El 43,0% de los pacientes fallecidos había cursado una hospitalización en el Servicio de Medicina Interna mientras que el 27,8% lo había hecho en el Servicio de Geriátrica. Por otra parte, el 15,2% de los pacientes habían cursado ingreso en el Servicio de Traumatología. A pesar de lo anterior, la mayor mortalidad por servicio (recogida en la Tabla 16) correspondió al Servicio de Geriátrica, ya que el 37,3% de los pacientes ingresados en este servicio fallecieron seis meses después del alta.

Tabla 16. Datos de mortalidad en los seis meses posteriores al alta clasificados por servicio

Servicio de ingreso	N (%)	Edad Mediana (RIQ)	Índice de Charlson Mediana (RIQ)	Índice CIRS-G Mediana (RIQ)	Mortalidad 6 meses tras el alta por servicio N (%)
Servicios médicos	416 (80,9)	96,9 (3,2)	6,0 (2,0)	16,0 (8,0)	66 (17,2)
Cardiología Adultos	35 (6,7)	84,9 (5,8)	6,0 (2,0)	13,0 (7,0)	2 (5,7)
Dermatología	2 (0,4)	87,1 (1,1)	4,5 (1,0)	11,0 (0,0)	0 (0)
Enfermedades Infecciosas	12 (2,3)	83,6 (4,6)	5,0 (3,0)	13,0 (7,5)	0 (0)

Servicio de ingreso	N (%)	Edad Mediana (RIQ)	Índice de Charlson Mediana (RIQ)	Índice CIRS-G Mediana (RIQ)	Mortalidad 6 meses tras el alta por servicio N (%)
Endocrinología y Nutrición	2 (0,4)	84,8 (4,4)	8,5 (3,0)	18,5 (5,0)	0 (0)
Gastroenterología y Hepatología	29 (5,6)	85,7 (5,1)	6,0 (2,0)	13,0 (7,0)	0 (0)
Geriatría	64 (12,4)	93,7 (4,6)	6,0 (2,0)	18,5 (5,0)	22 (37,3)
Medicina Interna	199 (38,5)	86,6 (5,9)	6,0 (3,0)	18,0 (7,0)	34 (18,9)
Nefrología	14 (2,7)	83,2 (6,7)	7,5 (3,0)	18,0 (3,0)	1 (7,1)
Neumología	23 (4,5)	85,4 (4,8)	5,0 (2,0)	12,0 (6,0)	1 (4,8)
Neurología	32 (6,2)	86,5 (5,8)	6,0 (1,5)	13,0 (6,5)	6 (20,7)
Reumatología	4 (0,8)	84,9 (6,5)	6,5 (2,5)	18,0 (7,5)	0 (0)
Servicios quirúrgicos	101 (19,6)	86,9 (6,0)	6,0 (2,0)	14,0 (4,0)	13 (12,9)
Cirugía General y del Aparato Digestivo	18 (3,4)	84,6 (4,9)	6,0 (2,0)	14,0 (3,0)	0 (0)
Cirugía Torácica	1 (0,2)	86,0 (0,0)	5,0 (0,0)	13,0 (0,0)	0 (0)
Cirugía Oral y Maxilofacial	1 (0,2)	82,3 (0,0)	5,0 (0,0)	8,0 (0,0)	0 (0)
Neurocirugía	2 (0,4)	83,8 (5,5)	5,5 (1,0)	15,5 (1,0)	0 (0)
Traumatología	69 (13,4)	88,6 (5,8)	5,0 (1,0)	15,0 (7,0)	12 (17,9)
Cirugía Vasculuar	4 (0,8)	84,3 (9,5)	7,0 (1,5)	14,5 (10,5)	0 (0)
Oftalmología	1 (0,2)	88,0 (0,0)	6,0 (0,0)	13,0 (0,0)	0 (0)
Otorrinolaringología	1 (0,2)	91,0 (0,0)	6,0 (0,0)	13,0 (0,0)	0 (0)
Urología	4 (0,8)	84,7 (10,3)	5,5 (0,0)	12,0 (1,5)	1 (25,0)

N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes); RIQ: Rango intercuartílico.

7.2.1 Análisis univariante

7.2.1.1 Variables relacionadas con la farmacoterapia

7.2.1.1.1 Análisis del grado de exposición a carga anticolinérgica al alta

Los pacientes con mayor carga anticolinérgica al alta, según las escalas ARS y ACB, presentaron mayor riesgo de fallecer en los seis meses posteriores al alta (Tabla 17). Mientras que los pacientes no expuestos a carga anticolinérgica según la escala ARS presentaron una mortalidad del 13,1%, los pacientes expuestos a ARS igual a 1 y mayor o igual a 2, presentaron una mortalidad del 24,1% y 23,8%, respectivamente. Los pacientes no expuestos a carga según ACB, presentaron una mortalidad del 8,5%, frente al 19,6% y al 23,3% de los pacientes expuestos a ACB igual a 1 y mayor o igual a 2, respectivamente. Esta

relación no se identificó para ADS y DBI al alta, por lo que no se incluyeron en el análisis multivariante.

Tabla 17. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y exposición a carga anticolinérgica: análisis univariante

Variables	Fallecidos en los 6 meses posteriores al alta	No fallecidos en los 6 meses posteriores al alta	Mortalidad %	HR ^a (IC95%)	p
N (%)	79 (16,6)	398 (83,4)	-	-	-
Relacionadas con la farmacoterapia					
ADS al alta					
- Mayor o igual a 2	41 (51,9)	170 (43,0)	19,4	1,68 (0,91-3,08)	0,094
- Igual a 1	24 (30,4)	121 (30,6)	16,6	1,46 (0,75-2,82)	0,262
- Igual a 0	14 (17,7)	104 (26,3)	11,9	1,00	
ARS al alta					
- Mayor o igual a 2	10 (12,7)	32 (8,1)	23,8	2,07 (1,04-4,14)	0,038
- Igual a 1	27 (30,4)	85 (21,5)	24,1	1,99 (1,23-3,22)	0,005
- Igual a 0	42 (65,8)	278 (70,4)	13,1	1,00	
ACB al alta					
- Mayor o igual a 2	37 (46,9)	122 (30,9)	23,3	2,97 (1,63-5,42)	<0,001
- Igual a 1	27 (34,2)	111 (28,1)	19,6	2,46 (1,31-4,62)	0,005
- Igual a 0	15 (19,0)	162 (41,0)	8,5	1,00	
DBI al alta					
- Mayor o igual a 1	21 (26,6)	103 (26,1)	16,9	1,05 (0,59-1,87)	0,854
- Mayor a 0 y menor a 1	31 (39,2)	150 (38,0)	17,1	1,08 (0,65-1,81)	0,761
- Igual a 0	27 (34,2)	142 (35,9)	16,0	1,00	

^a Regresión de Cox;

HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes).

La Figura 6 y Figura 7 recogen las curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la carga anticolinérgica al alta según ARS y ACB, respectivamente.

Supervivencia

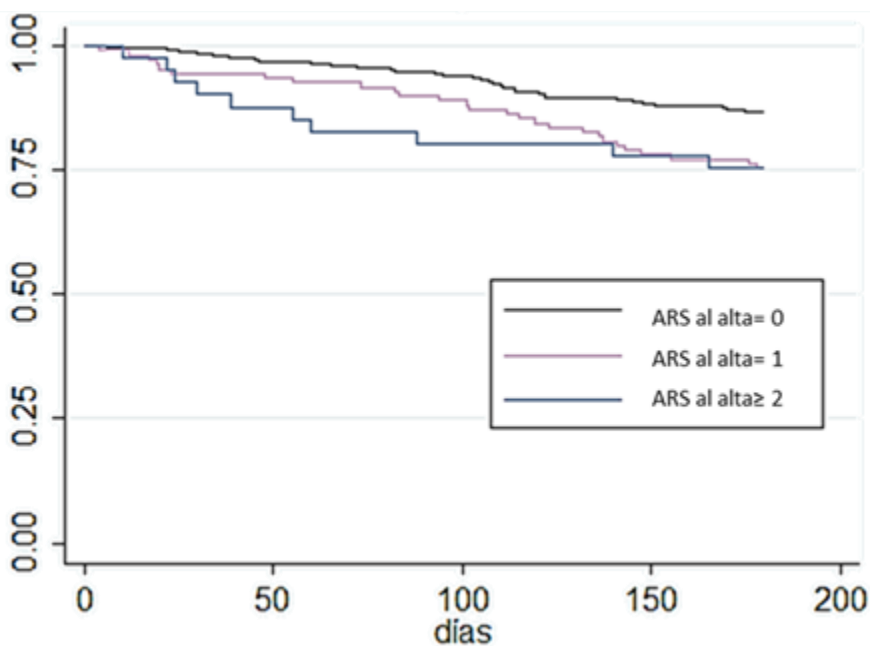


Figura 6. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ARS

Supervivencia

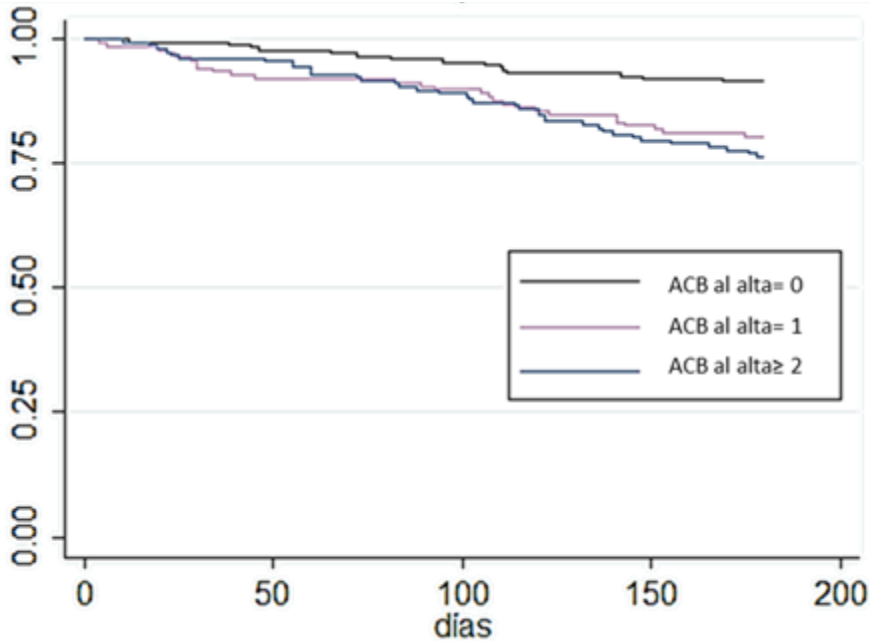


Figura 7. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ACB

7.2.1.2 Análisis del grado de variación la de carga entre el ingreso y el alta

En el análisis de la diferencia de carga entre el ingreso y el alta se incluyeron en el mismo grupo aquellos pacientes cuya carga anticolinérgica disminuyó y aquellos que no sufrieron una modificación de carga, de manera similar a lo evaluado en otros estudios de carga anticolinérgica y supervivencia tras el alta hospitalaria^{246,297}.

Sólo el incremento de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta según las escalas ADS y ACB mostró relación con una menor supervivencia a los 6 meses con respecto al grupo de pacientes cuya carga disminuyó o no se vio modificada al alta.

Los pacientes que al alta se vieron expuestos a una carga anticolinérgica incrementada en dos o más puntos con respecto al ingreso según ADS presentaron una mortalidad del 29,8%, mientras que los pacientes cuya carga anticolinérgica se mantuvo o se redujo al alta, presentaron un 15,9% de mortalidad en los 6 meses posteriores al alta.

Para ACB se encontraron resultados similares, los pacientes cuya exposición a carga se vio incrementada al alta con respecto al ingreso en 2 o más puntos, presentaron una mortalidad del 36,7%, mientras que los que no modificaron su exposición o la redujeron presentaron una mortalidad del 15,5%.

Estos resultados no se reprodujeron para las diferencias de carga según ARS y según DBI, por lo que no se incluyeron en el análisis multivariante. Los incrementos de 1 punto de magnitud de carga no mostraron ninguna relación con la mortalidad en los 6 meses posteriores al alta.

Tabla 18. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y el grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta: análisis univariante

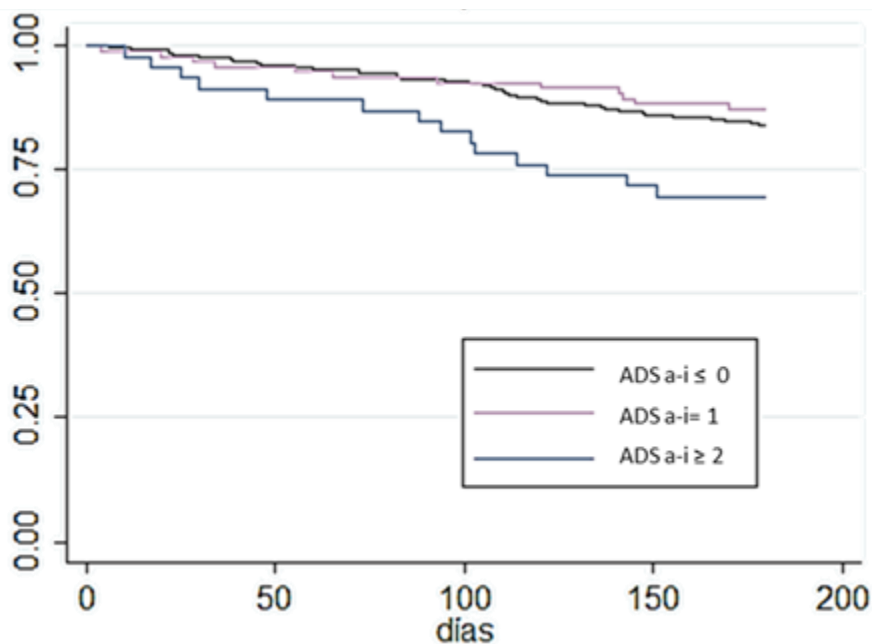
Variables	Fallecidos 6 meses posteriores al alta	No fallecidos 6 meses posteriores al alta	Mortalidad 6 meses tras el alta, %	HR ^a (IC95%)	p ^a
N (%)	79 (16,6)	398 (83,4)	-	-	-
Relacionadas con la farmacoterapia					
Grado de variación de ADS entre el ingreso y el alta					
- Incremento mayor o igual a 2	14 (17,7)	33 (8,3)	29,8	2,12 (1,18-3,82)	0,012
- Incremento igual a 1	12 (15,2)	84 (21,1)	12,5	0,78 (0,42-1,47)	0,458
- Sin cambios/disminución	53 (67,1)	281 (70,6)	15,9	1,0	-
Grado de variación ARS entre el ingreso y el alta					
- Incremento mayor o igual a 2	1 (1,3)	6 (1,5)	14,3	0,80 (0,09-6,78)	0,842
- Incremento igual a 1	6 (7,6)	22 (5,6)	21,4	1,53 (0,63-3,72)	0,342
- Sin cambios/disminución	72 (91,1)	370 (92,9)	16,3	1,0	-
Grado de variación ACB entre el ingreso y el alta					
- Incremento mayor o igual a 2	11 (13,9)	19 (4,8)	36,7	2,91 (1,32-6,42)	0,008
- Incremento igual a 1	10 (12,6)	59 (14,8)	14,5	0,85 (0,41-1,76)	0,666
- Sin cambios/disminución	58 (73,4)	320 (80,4)	15,3	1,0	-
Grado de variación DBI entre el ingreso y el alta					
- Incremento mayor o igual a 1	2 (2,5)	6 (1,5)	25,0	1,05 (0,62-1,79)	0,845
- Incremento mayor que 0 y menor a 1	22 (27,8)	105 (26,4)	17,3	1,60 (0,32-8,15)	0,568
- Sin cambios/disminución	55 (69,7)	287 (72,1)	16,1	1,0	-

Regresión de Cox.

N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes); HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; -: categoría base.

La Figura 8 y Figura 9 recogen las curvas de supervivencia Kaplan-Meier en función de la diferencia en la carga anticolinérgica al ingreso y al alta según ADS y ACB, respectivamente.

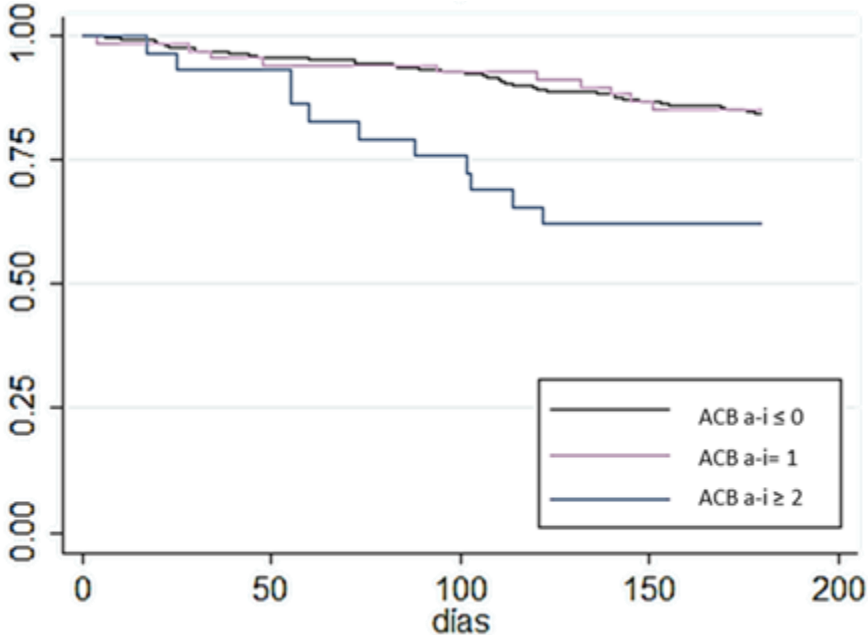
Supervivencia



ADS a-i: diferencia de carga entre alta e ingreso según ADS al ingreso

Figura 8. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según grado de diferencia de carga entre el ingreso y el alta según ADS

Supervivencia



ACB a-i: diferencia de carga entre alta e ingreso según ACB al ingreso

Figura 9. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según grado de diferencia de carga entre el ingreso y el alta según ACB

7.2.1.3 Variables no relacionadas con la farmacoterapia

Los resultados del análisis univariante de supervivencia mostraron que los pacientes de mayor edad y aquellos con deterioro cognitivo y demencia, presentaron mayor riesgo de fallecer en los seis meses siguientes a la hospitalización. También los pacientes inmóviles y que presentaron inestabilidad en la marcha, los institucionalizados y aquellos cuyo destino tras el alta fue distinto al domicilio. Del mismo modo, los pacientes con ingresos previos en el último año, los que sufrieron *delirium* prevalente o incidente, los que ingresaron un mes después del alta y los que lo hicieron alguna vez durante los seis meses siguientes, tuvieron más riesgo de fallecer en los seis meses posteriores. Por otro lado, valores mayores del índice de Barthel fueron un factor protector. Los pacientes con niveles de leucocitos, urea, creatinina y sodio por encima de los intervalos de laboratorio de bioquímica del HURYC^{358,359}, presentaron mayor riesgo de fallecer a los seis meses tras el alta. Lo mismo ocurrió en los pacientes con niveles bajos de albúmina (Tabla 19).

Tabla 19. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y variables no relacionadas con la farmacoterapia: análisis univariante

Variables	Fallecidos en los 6 meses posteriores al alta	No fallecidos en los 6 meses posteriores al alta	HR ^a (IC95%)	p
N	79	398	-	-
Demográficas				
Edad (años), mediana (IC95%)	90,1 (6,7)	86,4 (6,7)	1,12 (1,07-1,17)	<0,001
Sexo, n (% mujeres)	56 (70,9)	242 (60,8)	0,68 (0,42-1,11)	0,126
Relacionadas con la patología y el episodio de hospitalización				
Comorbilidad				
Índice de Charlson, mediana (RIQ)	7,0 (2,0)	6,0 (2,0)	1,31 (1,17-1,47)	<0,001
Índice CIRS-G, mediana (RIQ)	19,0 (8,0)	15,0 (6,0)	1,15 (1,10-1,20)	<0,001
Índice de gravedad, mediana (RIQ)	2,6 (0,5)	2,4 (0,4)	1,91 (1,35-2,71)	<0,001
Función mental				
MMSE, media (IC95%)	5,0 (6,8-29,9)	18,0 (12,3-23,6)	0,99 (0,92-1,07)	0,857
Deterioro cognitivo, n (%)	52 (65,8)	134 (33,7)	3,42 (2,15-5,45)	<0,001
Demencia, n (%)	34 (43,0)	74 (18,6)	2,89 (1,85-4,51)	<0,001
Delirium prevalente, n (%)	18 (22,8)	45 (11,3)	2,11 (1,25-3,58)	0,005
Actividades básicas de la vida diaria				
Índice de Barthel, mediana (RIQ)	25,0 (55,0)	65,0 (75,0)	0,98 (0,97-0,99)	<0,001
Movilidad, n (%)				
- Inestable	34 (43,0)	92 (23,1)	4,83 (2,67-8,75)	<0,001
- Inmovilizado	28 (35,4)	70 (17,6)	5,09 (2,75-9,41)	<0,001
- Normal	16 (20,2)	234 (58,8)	1,00	-
- Desconocido	1 (1,3)	2 (0,5)	na	Na
Caídas en los 3 meses previos, n (%)	18 (22,8)	98 (24,7)	0,92 (0,55-1,56)	0,766
Caídas en los últimos 12 meses, n (%)	24 (30,4)	90 (22,6)	1,46 (0,90-2,36)	0,122
Número de caídas en el último año, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-0)	1,27 (0,99-1,61)	0,054
Institucionalizado, n (%)				
- Sí	25 (31,6)	55 (13,8)	2,51 (1,56-4,04)	<0,001
- No	54 (68,4)	343 (86,2)	1,00	-
Déficit sensorial, n (%)				
- Visual	17 (21,5)	70 (17,6)	1,87 (0,95-3,67)	0,068
- Auditivo	11 (13,9)	70 (17,6)	1,23 (0,58-2,63)	0,587
- Combinado	33 (41,8)	108 (27,1)	2,28 (1,27-4,09)	0,006

Variables	Fallecidos en los 6 meses posteriores al alta	No fallecidos en los 6 meses posteriores al alta	HR ^a (IC95%)	p
- Sin déficit	17 (21,5)	136 (34,2)	1,00	-
- Desconocido	1 (1,3)	14 (3,5)	na	na
Ingresos en los 3 meses previos, n (%)	20 (25,3)	69 (17,4)	1,56 (0,94-2,60)	0,084
Ingresos en los 12 meses previos, n (%)	35 (44,3)	130 (32,7)	1,56 (1,00-2,43)	0,048
Número de ingresos en los 12 meses previos, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-0)	1,26 (1,06-1,50)	0,010
Hemoglobina, n (%)				
- Mayor 17,5 g/dL (hombres) y 14,8 g/dL (mujeres)	4 (5,1)	25 (6,3)	0,80 (0,29-2,21)	0,664
- De 12,0 a 17,5 g/dL (hombres) y de 11,8 a 14,8 g/dL (mujeres)	48 (60,8)	229 (57,5)	1,00	-
- Menor a 12,0 g/dL (hombres) y 11,8 g/dL (mujeres)	25 (31,6)	141 (35,4)	0,86 (0,53-1,40)	0,537
- Desconocido	2 (2,5)	3 (0,7)	na	na
Leucocitos, n (%)				
- Menor a $4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$	0 (0)	4 (1,0)	2,55 (0,59-10,98)	0,209
- De $4,0$ a $11 \times 10^3/\mu\text{L}$	39 (49,4)	239 (60,0)	1,00	-
- Mayor a $11 \times 10^3/\mu\text{L}$	38 (48,1)	152 (38,2)	1,60 (1,06-2,42)	0,027
- Desconocido	2 (2,5)	3 (0,7)	na	na
Proteína C Reactiva, n (%)				
- Mayor a 5 mg/L	46 (58,2)	211 (53,0)	2,02 (0,87-4,69)	0,103
- Menor o igual a 5 mg/L	4 (5,1)	42 (10,5)	1,00	-
- Desconocido	29 (36,7)	145 (36,4)	na	na
Albúmina, n (%)				
- Menor a 3,4 mg/dL	25 (31,6)	85 (21,4)	3,65 (1,66-8,03)	0,001
- De 3,4 a 4,8 mg/dL	5 (6,3)	65 (16,3)	1,00	-
- Desconocido	49 (62,0)	248 (62,3)	na	na
Urea, n (%)				
- Mayor a 50 mg/dL	55 (69,6)	206 (51,8)	2,56 (1,44-4,52)	0,001
- De 15 a 50 mg/dL	13 (16,5)	103 (25,9)	1,00	-
- Desconocido	11 (13,9)	89 (22,4)	na	na
Creatinina, n (%)				
- Mayor a 1,2 mg/dL	35 (44,3)	144 (36,2)	1,41 (0,87-2,38)	0,163
- De 0,3 a 1,2 mg/dL	43 (54,4)	251 (63,1)	1,00	-
- Desconocido	1 (1,27)	3 (0,7)	na	Na
Sodio, n (%)				
- Menor a 135 mmol/L	15 (19,0)	55 (13,8)	1,61 (0,85-3,05)	0,143
- De 135 a 148 mmol/L	55 (69,6)	325 (81,7)	1,00	-
- Mayor a 148 mmol/L	8 (10,1)	16 (4,0)	2,95 (1,21-7,23)	0,018

Variables	Fallecidos en los 6 meses posteriores al alta	No fallecidos en los 6 meses posteriores al alta	HR ^a (IC95%)	p
- Desconocido	1 (1,3)	2 (0,5)	na	na
Relacionadas con el ingreso, el alta y el seguimiento				
Servicio quirúrgico, n (%)	13 (16,5)	83 (20,8)	0,77 (0,42-1,39)	0,380
Delirium incidente, n (%)	13 (16,5)	33 (8,3)	2,06 (1,14-3,74)	0,017
Destino, n (%)				
- Residencia	20 (25,3)	40 (10,0)	2,91 (1,73-4,92)	<0,001
- Cuidados intermedios	9 (11,4)	19 (4,8)	3,24 (1,59-6,62)	0,001
- Cuidados de soporte	2 (2,5)	1 (0,3)	6,78 (1,64-27,99)	0,008
- Otro hospital	1 (1,3)	2 (0,5)	2,70 (0,37-19,57)	0,326
- Domicilio	47 (59,5)	336 (84,4)	1,00	-
Ingreso en los 30 días posteriores al alta, n (%)	20 (25,3)	48 (12,1)	2,33 (1,40-3,87)	0,001
Ingreso en los 6 meses tras el alta, n (%)	35 (44,3)	130 (32,7)	1,56 (1,00-2,44)	0,048
Nº ingresos en los 6 meses tras el alta, mediana (RIQ)	1 (0-1)	0 (0-1)	1,22 (1,04-1,42)	0,013

^a Regresión de Cox;

HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; na: no aplicable; nc: no calculable.

7.2.2 Análisis multivariante

Para el diseño de los modelos utilizados en el análisis multivariante se seleccionaron las siguientes covariables: edad, índice de CIRS-G, reingreso en los 30 días posteriores al alta, destino tras el alta y presencia de demencia al ingreso. No se incluyó el índice de Barthel como covariable debido al escaso número de valores recogidos de la misma.

En la Tabla 20 se han recogido los resultados del análisis de supervivencia multivariante según 4 modelos para las escalas que mostraron significación estadística en el análisis univariante (ARS y ACB). La carga anticolinérgica de 1 según ARS y superior a 1 y 2 según ACB fue un factor de riesgo para la mortalidad a los 6 meses ajustando por edad, índice de CIRS-G, reingreso hospitalario un mes después del alta, destino tras el alta y presencia de demencia al ingreso.

En pacientes ingresados en servicios quirúrgicos, una carga anticolinérgica al alta igual o mayor a 2 según ACB fue factor de riesgo para la mortalidad a los 6 meses para todos los modelos propuestos. Lo mismo ocurrió para los pacientes ingresados en servicios médicos para una carga anticolinérgica al alta de 1 y mayor o igual a 2 según ACB. En relación a la combinación de carga anticolinérgica y deterioro cognitivo, la carga anticolinérgica al alta igual a 1 y mayor o igual a 2 según ARS y ACB fue un factor de riesgo para la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo. En pacientes sin deterioro cognitivo, la exposición a carga igual a 1 según ARS y mayor o igual a 1 según ACB se asoció a mayor riesgo de fallecer en los seis meses posteriores al alta.

Tabla 20. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y la exposición a carga anticolinérgica al alta: análisis multivariante

Variable	Mortalidad 6 meses tras el alta	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c		Modelo 4 ^d	
	N (%)	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
ARS al alta									
Mayor o igual a 2	10 (23,8)	1,88 (0,94-3,76)	0,072	1,78 (0,88-3,61)	0,108	1,90 (0,92-3,92)	0,084	1,60 (0,75-3,39)	0,223
Igual a 1	27 (24,1)	1,92 (1,18-3,12)	0,008	1,85 (1,14-3,00)	0,013	1,78 (1,09-2,88)	0,020	1,69 (1,04-2,75)	0,035
Igual a 0	42 (13,1)	1,00		1,00		1,00		1,00	
ACB al alta									
Mayor o igual a 2	37 (23,3)	3,03 (1,67-4,70)	<0,001	2,38 (1,29-4,40)	0,006	2,22 (1,20-4,11)	0,011	2,05 (1,11-3,81)	0,022
Igual a 1	27 (19,2)	2,50 (1,32-4,70)	0,004	2,19 (1,16-4,12)	0,015	2,09 (1,11-3,95)	0,023	2,19 (1,16-4,15)	0,016
Igual a 0	15 (8,5)	1,00		1,00		1,00		1,00	
ARS al alta según servicio de hospitalización									
Mayor o igual a 2 y servicio médico	10 (25,6)	1,90 (0,94-3,84)	0,075	1,88 (0,91-1,16)	0,088	2,02 (0,97-4,27)	0,063	1,72 (0,80-3,72)	0,166
Igual a 1 y servicio médico	21 (22,1)	1,67(0,99-2,95)	0,063	1,66 (0,97-2,85)	0,067	1,63 (0,95-2,81)	0,077	1,59 (0,92-2,74)	0,094
Igual a 0 y servicio médico	35 (14,1)	1,00		1,00		1,00		1,00	
Mayor o igual a 2 y servicio quirúrgico	0 (0)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Igual a 1 y servicio quirúrgico	6 (31,6)	3,41 (1,15-10,1)	0,027	3,09 (1,02-9,36)	0,045	2,97 (0,82-8,86)	0,102	2,45 (0,67-8,96)	0,176
Igual a 0 y servicio quirúrgico	7 (9,5)	1,00		1,00		1,00		1,00	
ACB al alta según servicio de hospitalización									
Mayor o igual a 2 y servicio médico	29 (21,5)	2,54 (1,29-5,00)	0,007	2,03 (1,025-4,02)	0,042	1,91 (0,96-3,78)	0,065	1,80 (0,90-3,58)	0,091
Igual a 1 y servicio médico	25 (20,7)	2,45 (1,23-4,89)	0,011	2,22 (1,11-4,24)	0,023	2,09 (1,05-4,20)	0,036	2,30 (1,14-4,63)	0,019
Igual a 0 y servicio médico	12 (9,5)	1,00		1,00		1,00		1,00	
Mayor o igual a 2 y servicio quirúrgico	8 (32,0)	5,8 (1,53-22,91)	0,010	5,30 (1,32 3-21,98)	0,021	5,11 (1,16-22,5)	0,031	4,80 (1,01-22,70)	0,048
Igual a 1 y servicio quirúrgico	2 (10,5)	1,79 (0,3-10,7)	0,524	1,67 (0,27-10,35)	0,581	1,94 (0,31-12,09)	0,478	1,91 (0,30-11,97)	0,488
Igual a 0 y servicio quirúrgico	3 (5,8)	1,00		1,00		1,00		1,00	

Variable	Mortalidad 6 meses tras el alta	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c		Modelo 4 ^d	
	N (%)	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
ARS al alta y deterioro cognitivo									
Mayor o igual a 2 con deterioro cognitivo	8 (29,6)	3,79 (1,60-9,03)	0,002	3,50 (1,58-8,48)	0,006	3,21 (1,29-7,94)	0,012	3,22 (1,16-8,89)	0,024
Igual a 1 con deterioro cognitivo	18 (28,6)	4,10 (2,08-8,07)	<0,001	3,74 (1,89-7,39)	<0,001	3,38 (1,70-6,69)	<0,001	3,38 (1,59-7,18)	<0,001
Igual a 0 con deterioro cognitivo	26 (26,5)	3,23 (1,71-6,09)	<0,001	3,25 (1,72-6,14)	<0,001	2,76 (1,46-5,25)	0,002	2,77 (1,34-5,73)	0,006
Mayor o igual a 2 sin deterioro cognitivo	2 (13,3)	2,31 (0,53-10,09)	0,264	2,78 (0,63-12,16)	0,175	3,03 (0,68-13,36)	0,142	3,03 (0,68-13,36)	0,142
Igual a 1 sin deterioro cognitivo	9 (17,6)	2,47 (1,09-5,59)	0,030	2,53 (1,12-5,75)	0,026	2,37 (1,05-5,38)	0,038	2,37 (1,05-5,38)	0,038
Igual a 0 sin deterioro cognitivo	16 (7,2)	1,00		1,00		1,00		1,00	
ACB al alta y deterioro cognitivo									
Mayor o igual a 2 con deterioro cognitivo	27 (31,4)	9,39 (3,28-26,95)	<0,001	7,39 (2,55-21,38)	<0,001	6,23 (2,14-18,11)	0,001	6,14 (1,97-19,09)	0,002
Igual a 1 con deterioro cognitivo	14 (31,8)	4,20 (1,31-13,37)	0,015	7,95 (2,60-24,33)	<0,001	6,81 (2,22-20,90)	0,001	6,74 (2,11-10,33)	0,001
Igual a 0 con deterioro cognitivo	11 (18,0)	4,60 (1,45-14,56)	0,009	4,75 (1,50-15,08)	0,008	3,99 (1,25-12,72)	0,019	3,94 (1,17-13,25)	0,026
Mayor o igual a 2 sin deterioro cognitivo	10 (13,2)	4,19 (1,31-13,37)	0,015	3,43 (1,07-11,00)	0,038	3,43 (1,12-10,57)	0,031	3,21 (1,01-10,33)	0,049
Igual a 1 sin deterioro cognitivo	13 (13,5)	4,17 (1,35-12,75)	0,013	3,75 (1,22-11,50)	0,021	3,74 (1,22-11,50)	0,029	3,43 (1,12-10,57)	0,031
Igual a 0 sin deterioro cognitivo	14 (3,4)	1,00		1,00		1,00		1,00	

Regresión de Cox corregido por ^a edad; ^b edad, CIRS-G; ^c edad, CIRS-G, reingresos un mes tras el alta, destino; ^d edad, CIRS-G, reingresos un mes tras el alta, destino, demencia;

HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes); NC: no calculable.

En la Tabla 21 se han recogido los resultados del análisis de supervivencia para la variación de carga entre el ingreso y el alta. Los pacientes expuestos a un incremento de carga en 1 o más puntos según ACB presentaron un mayor riesgo de fallecer en los seis meses posteriores al alta. El análisis por tipo de servicio mostró que la exposición a un incremento de carga de 2 o más puntos entre el ingreso y el alta fue un factor de riesgo para una mayor mortalidad en los seis meses posteriores al alta, tanto en pacientes ingresados en servicios médicos como en quirúrgicos. En relación a la combinación de carga anticolinérgica y deterioro cognitivo, el incremento de carga de 2 o más puntos entre el ingreso y el alta se asoció con un mayor riesgo de fallecer en pacientes con y sin deterioro cognitivo.

Tabla 21. Mortalidad en los 6 meses posteriores al alta y grado de variación de la carga entre el alta y el ingreso: análisis multivariante

Variable	Mortalidad 6 meses tras el alta	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c		Modelo 4 ^d	
	N (%)	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Grado de variación ADS entre el ingreso y el alta									
Incremento mayor o igual a 2	53 (29,8)	2,08 (1,15-3,74)	0,015	1,99 (1,10-3,58)	0,022	1,59 (0,86-2,93)	0,139	1,66 (0,90-3,07)	0,107
Incremento igual a 1	12 (12,4)	0,88 (0,47-1,65)	0,696	0,90 (0,48-1,70)	0,744	0,91 (0,48-1,72)	0,775	0,91 (0,48-1,71)	0,783
Sin cambios/disminución	14 (15,8)	1,00		1,00		1,00		1,00	
Grado de variación ACB entre el ingreso y el alta									
Incremento mayor o igual a 2	11 (36,6)	2,97 (1,56-5,66)	0,001	3,15 (1,65-6,02)	<0,001	2,78 (1,43-5,39)	0,003	2,51 (1,29-4,91)	0,007
Incremento igual a 1	10 (14,5)	0,94 (0,48-1,83)	0,852	0,87 (0,44-1,71)	0,679	0,80 (0,40-1,60)	0,540	0,84 (0,42-1,68)	0,625
Sin cambios/disminución	58 (15,3)	1,00		1,00		1,00		1,00	
Grado de variación ACB entre el ingreso y el alta según servicio de hospitalización									
Incremento mayor o igual a 2 y servicio médico	8 (36,4)	2,83 (1,34-5,98)	0,006	2,91 (1,37-6,17)	0,005	2,46 (1,14-5,29)	0,022	2,29 (1,06-4,94)	0,035
Incremento igual a 1 y servicio médico	8 (12,9)	0,78 (0,37-1,65)	0,522	0,74 (0,34-1,56)	0,421	0,69 (0,32-1,48)	0,346	0,73 (0,33-1,58)	0,424
Sin cambios/disminución	50 (16,7)	1,00		1,00		1,00		1,00	
Incremento mayor o igual a 2 y servicio quirúrgico	3 (37,5)	3,95 (1,03-15,04)	0,044	4,26 (1,10-16,48)	0,036	6,36 (1,45-27,80)	0,034	5,86 (1,12-30,42)	0,035
Incremento igual a 1 y servicio quirúrgico	2 (28,6)	2,38 (0,50-11,37)	0,277	2,38 (0,47-11,37)	0,306	3,05 (0,57-11,37)	0,194	3,06 (0,57-16,51)	0,194
Sin cambios/disminución y servicio quirúrgico	8 (9,9)	1,00		1,00		1,00		1,00	
Grado de variación ACB entre el ingreso y el alta y deterioro cognitivo									
Incremento mayor o igual a 2 con deterioro cognitivo	8 (38,1)	4,38 (1,94-9,87)	<0,001	2,76 (1,20-6,40)	0,017	2,51 (1,07-5,89)	0,034	2,58 (1,03-6,44)	0,042
Incremento igual a 1 con deterioro cognitivo	8 (33,3)	3,63 (1,60-8,23)	0,002	2,48 (1,07-5,78)	0,004	2,17 (0,92-5,09)	0,074	2,21 (0,92-5,35)	0,077
Sin cambios/disminución con deterioro cognitivo	36 (25,5)	2,34 (1,36-4,03)	0,002	1,79 (1,02-3,15)	0,041	1,62 (0,92-2,85)	0,092	1,67 (0,86-3,22)	0,126
Incremento mayor o igual a 2 sin deterioro cognitivo	3 (32,3)	5,24 (1,56-17,6)	0,007	5,83 (1,73-19,6)	0,004	5,73 (1,67-19,6)	0,005	5,73 (1,67-19,6)	0,005
Incremento igual a 1 sin deterioro cognitivo	2 (4,4)	0,43 (0,10-1,92)	0,256	0,47 (0,11-1,98)	0,302	0,44 (0,10-1,89)	0,269	0,44 (0,10-1,89)	0,269
Sin cambios/disminución sin deterioro cognitivo	22 (9,3)	1,00		1,00		1,00		1,00	

Regresión de Cox corregido por ^a edad; ^b edad, CIRS-G; ^c edad, CIRS-G, reingresos un mes tras el alta, destino; ^d edad, CIRS-G, reingresos un mes tras el alta, destino, demencia; HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes); NC: no calculable.

La Figura 10 y Figura 11 recogen las curvas Kaplan-Meier de supervivencia según el grado de exposición a carga ARS en función de la presencia de deterioro cognitivo y del tipo servicio de ingreso.

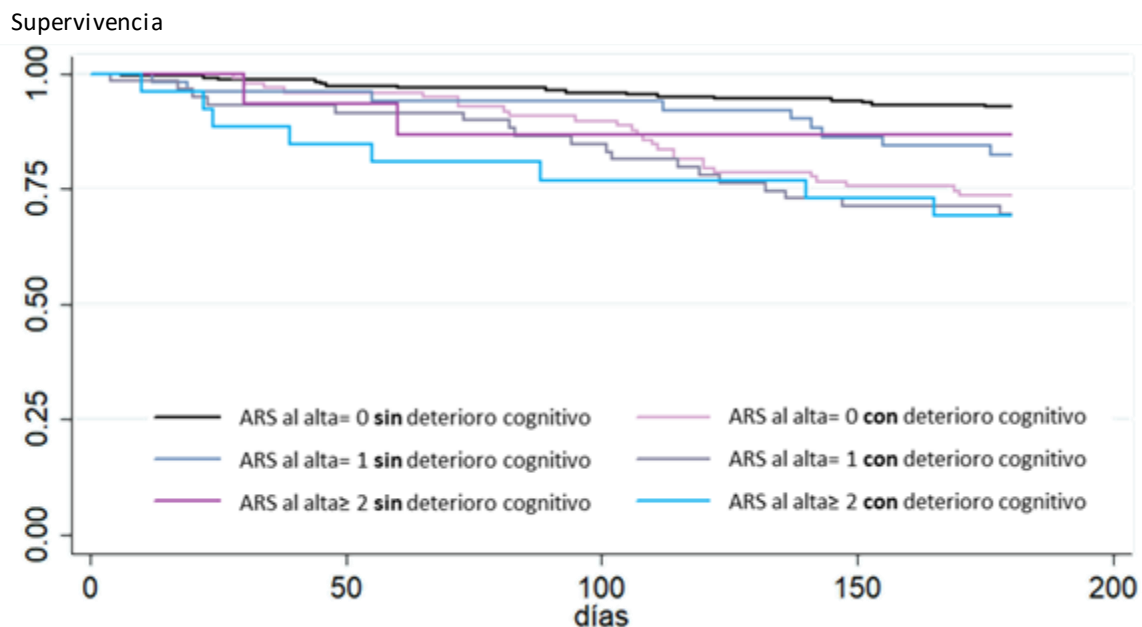


Figura 10. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ARS en pacientes con y sin deterioro cognitivo

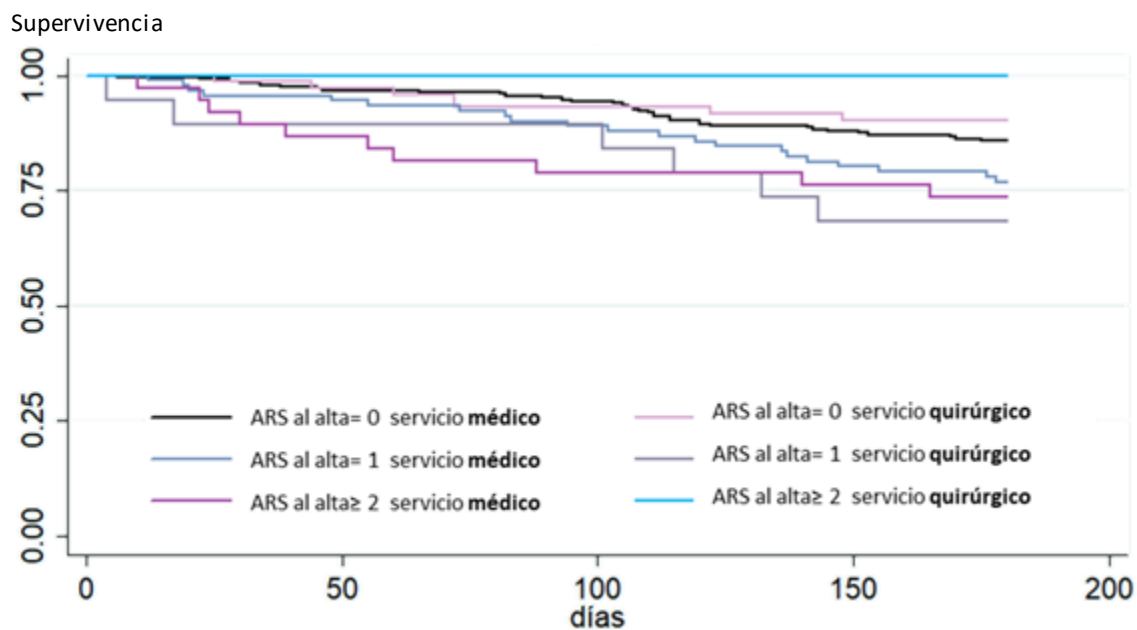


Figura 11. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ARS en pacientes ingresados en servicios médicos o quirúrgicos

La Figura 12 y Figura 13 recogen las curvas Kaplan-Meier de supervivencia según el grado de exposición a carga ACB en función de la presencia de deterioro cognitivo y del tipo servicio de ingreso.

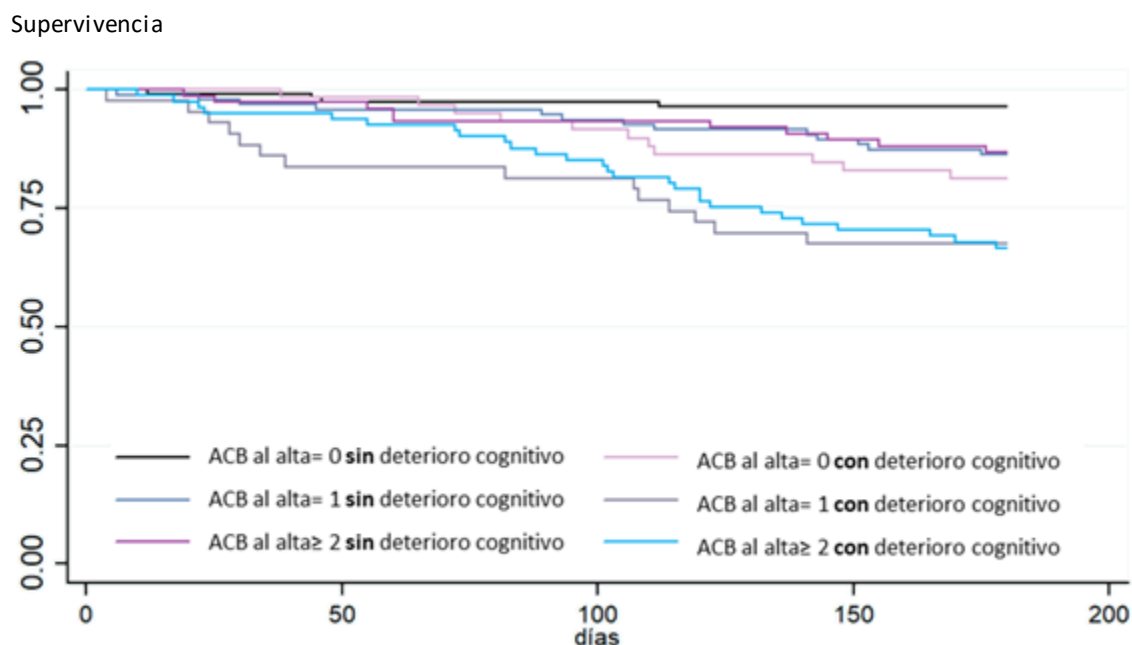


Figura 12. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ACB en pacientes con y sin deterioro cognitivo

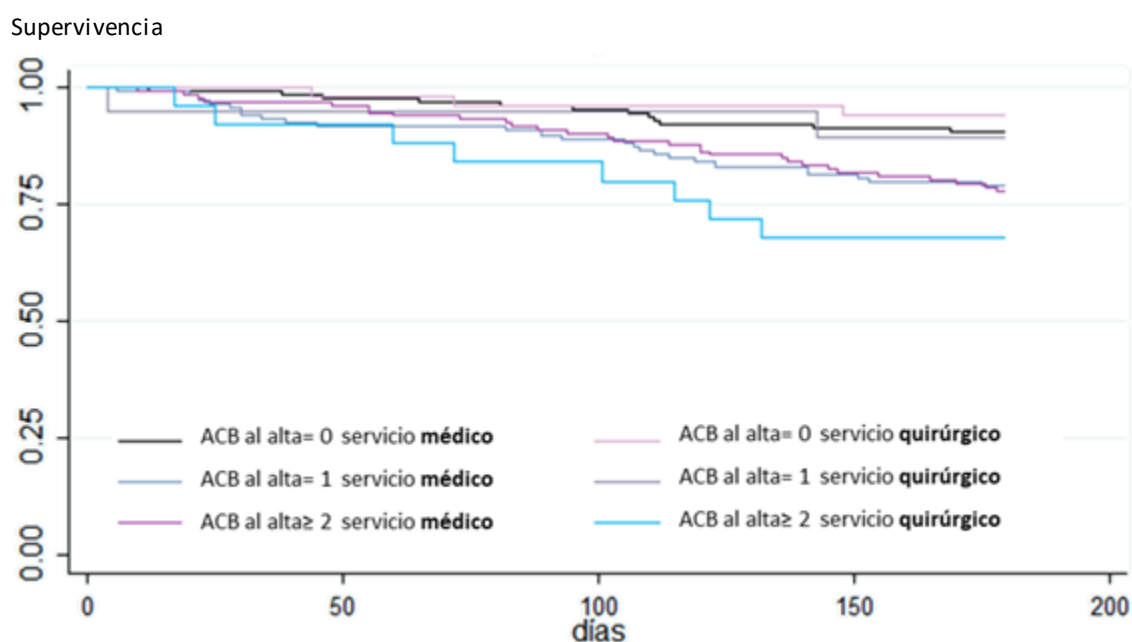
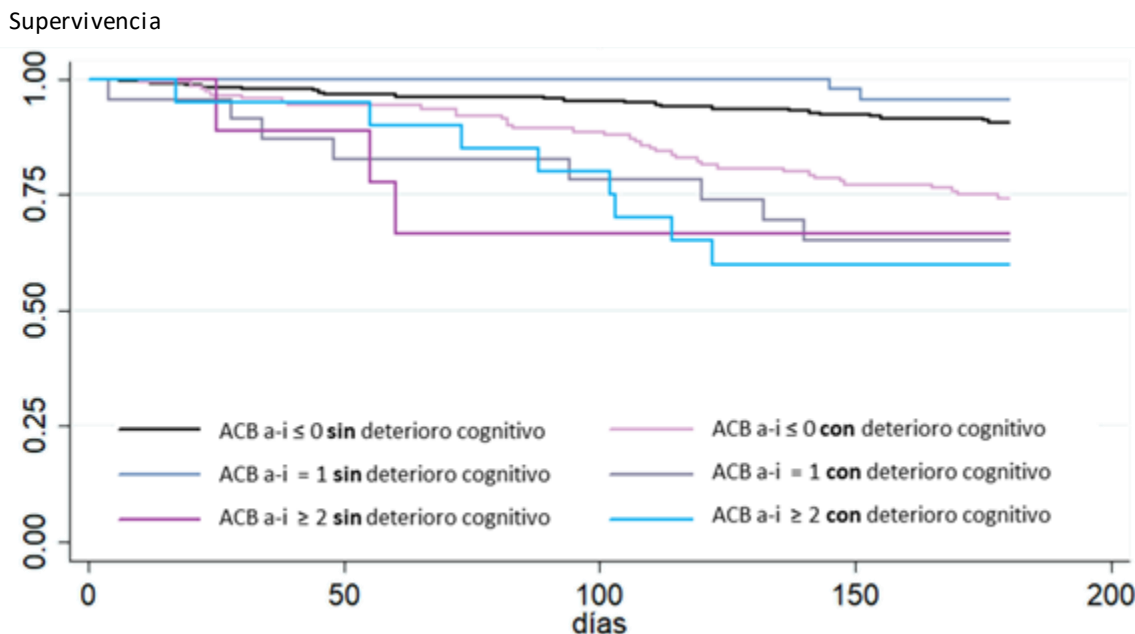


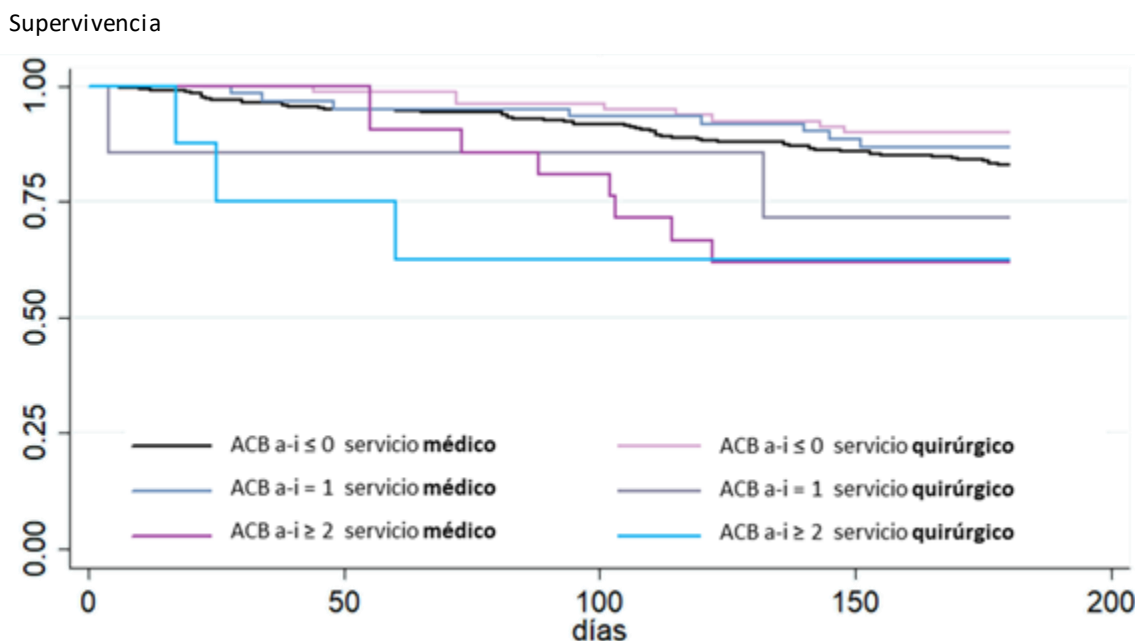
Figura 13. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en relación a la carga anticolinérgica al alta según ACB en pacientes ingresados en servicios médicos o quirúrgicos

Por último, la Figura 14 y Figura 15 recogen las curvas Kaplan-Meier de supervivencia según las diferencias de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta según ACB en función de la presencia de deterioro cognitivo y del tipo servicio de ingreso.



ACB a-i: diferencia de carga entre el alta y el ingreso según ACB

Figura 14. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según la diferencia de carga entre el ingreso y el alta según ACB en pacientes con y sin deterioro cognitivo



ACB a-i: diferencia de carga entre el alta y el ingreso según ACB

Figura 15. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según la diferencia de carga entre el ingreso y el alta según ACB en servicios médicos o quirúrgicos.

7.3 EXPOSICIÓN A CARGA ANTICOLINÉRGICA AL INGRESO

7.3.1 Carga anticolinérgica total al ingreso

En la Tabla 22 se ha recogido la descripción de la población desglosada en función de la presencia o ausencia de anticolinérgicos en el tratamiento domiciliario de los pacientes, según todas las escalas estudiadas.

Tabla 22. Descripción de la población según la exposición a carga anticolinérgica en las escalas de estudio

VARIABLES	ADSi=0	ADSi>0	p ^a	ARSi=0;	ARSi>0	p ^a	ACBi=0	ACBi>0	p ^a	DBI=0	DBI>0	p ^a
N (%)	174 (33,6)	343 (62,5)	-	355 (68,7)	162 (31,3)	-	217 (42,0)	300 (58,0)	-	187 (36,2)	330 (56,7)	-
Demográficas												
Edad (años), mediana (RIQ)	86,7 (6,3)	87,2 (7,2)	0,582	86,6 (6,5)	88,2 (7,6)	0,018	86,6 (6,4)	87,4 (7,1)	0,252	86,5 (6,6)	87,3 (6,8)	1,152
Sexo, mujeres (%)	94 (54,0)	225 (65,6)	0,011	214 (60,3)	105 (64,8)	0,325	120 (55,3)	199 (66,3)	0,011	116 (62,0)	203 (61,5)	0,908
Relacionadas con la patología y el episodio de hospitalización												
Comorbilidad Índice de Charlson, mediana (RIQ)	6,0 (2,0)	6,0 (3,0)	<0,001	6,0 (2,0)	6,0 (2,0)	0,411	6,0 (2,0)	6,0 (3,0)	<0,001	6,0 (2,0)	6,0 (2,0)	0,147
Índice CIRS-G, mediana (RIQ)	14,0 (7,0)	16,0 (7,0)	<0,001	15,0 (7,0)	17,0 (9,0)	<0,001	14,0 (7,0)	17,0 (8,0)	<0,001	14,0 (8,0)	16,0 (7,0)	0,001
Índice de gravedad, mediana (RIQ)	2,4 (0,5)	2,4 (0,5)	0,061	2,4 (0,5)	2,4 (0,5)	0,089	2,3 (0,5)	2,4 (0,5)	0,002	2,4 (0,5)	2,4 (0,5)	0,141
Función mental MMSE, media (IC95%)	16,0 (9,7-22,4)	19,0 (13,2-26,1)	0,295	17,7 (11,3-24,0)	17,8 (11,4-24,1)	0,980	16,1 (7,5-24,7)	18,6 (13,2-23,9)	0,380	17,8 (10,4-25,2)	17,7 (11,8-23,5)	0,921
Pacientes con deterioro cognitivo, n (%)	70 (40,2)	142 (41,4)	0,798	118 (33,2)	94 (58,0)	<0,001	77 (35,5)	135 (45,0)	0,003	67 (35,8)	145 (43,9)	0,072
Pacientes con demencia, n (%)	41 (23,6)	85 (24,8)	0,760	67 (18,9)	59 (36,4)	<0,001	41 (18,9)	85 (28,3)	0,014	40 (21,4)	86 (26,0)	0,235
Pacientes con <i>delirium</i> prevalente, n (%)	22 (12,6)	52 (15,2)	0,440	41 (11,5)	33 (20,4)	0,008	27 (12,4)	47 (15,7)	0,302	25 (13,4)	49 (14,8)	0,644
Actividades básicas de la vida diaria Índice de Barthel, mediana (RIQ)	56,0 (85,0)	52,5 (75,0)	0,376	62,5 (70,0)	35,0 (65,0)	0,006	55,0 (90,0)	50,0 (65,0)	0,184	60,0 (80,0)	50,0 (65,0)	0,068
Movilidad, n (%)												
- Inmovilizado	28 (16,0)	86 (25,1)		65 (18,3)	49 (30,2)		39 (18,0)	75 (25,0)		32 (17,1)	82 (24,8)	
- Inestable	33 (19,0)	108 (31,5)		86 (24,2)	55 (34,0)		43 (19,8)	98 (32,6)		40 (21,4)	101 (30,6)	
- Normal	112 (64,4)	147 (42,8)	<0,001	202 (56,9)	57 (35,2)	<0,001	134 (61,7)	125 (41,7)	<0,001	113 (60,4)	146 (44,2)	<0,001
- Desconocido	1 (0,6)	2 (0,6)		2 (0,6)	1 (0,6)		1 (0,5)	2 (0,7)		2 (1,0)	12 (0,4)	

RESULTADOS

VARIABLES	ADSi=0	ADSi>0	p ^a	ARSi=0;	ARSi>0	p ^a	ACBi=0	ACBi>0	p ^a	DBI=0	DBI>0	p ^a
Caídas en los 3 meses previos, n (%)	49 (28,2)	80 (23,3)	0,244	84 (23,7)	45 (27,8)	0,305	62 (28,6)	67 (22,3)	0,115	46 (24,6)	83 (25,2)	0,859
Caídas en los 12 meses previos, n (%)	44 (25,3)	84 (24,5)	0,829	75 (21,1)	53 (32,7)	0,005	50 (23,0)	78 (26,0)	0,438	37 (19,8)	91 (27,6)	0,049
Número de caídas en los 12 meses previos, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,749	0 (0-0)	0 (0-1)	0,065	0 (0-0)	0 (0-1)	0,488	0 (0-0)	0 (0-1)	0,052
Institucionalizado, n (%)												
- Sí	147 (84,5)	281 (81,9)	0,792	307 (86,5)	121 (74,7)	0,003	185 (85,3)	243 (81,0)	0,248	164 (87,7)	264 (80,0)	0,048
- No	27 (15,5)	60 (17,5)		48 (13,5)	41 (25,3)		32 (14,7)	57 (19,0)		23 (12,3)	66 (20,0)	
Pacientes con déficit sensorial, n (%)												
- Visual	38 (21,8)	56 (16,3)	0,425	66 (18,6)	28 (17,3)	0,776	40 (18,4)	54 (18,0)	0,343	40 (21,4)	54 (16,4)	0,119
- Auditivo	27 (15,5)	61 (17,8)		59 (16,6)	29 (17,9)		39 (18,0)	49 (16,3)		29 (15,5)	59 (17,9)	
- Combinado	48 (27,6)	107 (31,2)		103 (29,0)	52 (32,1)		56 (25,8)	99 (33,0)		47 (25,1)	108 (32,7)	
- Sin déficit	56 (32,2)	108 (31,5)		117 (32,9)	47 (29,0)		75 (34,6)	89 (29,7)		67 (35,8)	97 (29,4)	
- Desconocido	5 (2,9)	11 (3,2)		10 (2,8)	6 (3,7)		7 (3,2)	9 (3,0)		4 (2,1)	12 (3,6)	
Pacientes con ingresos en los 3 meses previos, n (%)	32 (18,4)	78 (22,7)	0,253	72 (20,3)	38 (23,5)	0,441	34 (15,7)	76 (25,3)	0,008	38 (20,3)	72 (21,8)	0,686
Pacientes con ingresos en el último año, n (%)	50 (28,7)	136 (39,6)	0,015	122 (34,4)	64 (39,5)	0,161	55 (25,3)	131 (43,7)	<0,001	59 (31,5)	127 (38,5)	0,116
Ingresos en el último año, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,007	0 (0-1)	0 (0-1)	0,151	0 (0-1)	0 (0-1)	<0,001	0 (0-1)	0 (0-1)	0,186
Hemoglobina, n (%)												
- Mayor 16,0 g/dL	7 (4,0)	8 (2,3)	0,387	8 (2,2)	7 (4,3)	0,553	7 (3,2)	8 (2,7)	0,590	7 (3,7)	8 (2,4)	0,449
- De 12 a 16 g/dL	112 (64,4)	205 (59,8)		217 (61,1)	100 (61,7)		138 (63,6)	179 (59,7)		117 (62,6)	200 (60,6)	
- Menor a 12 g/dL	54 (31,0)	126 (36,7)		126 (35,6)	54 (33,3)		71 (32,7)	109 (36,3)		60 (32,1)	120 (36,4)	
- Desconocido	1 (0,6)	4 (1,2)		4 (1,1)	1 (0,7)		1 (0,5)	4 (1,3)		3 (1,6)	2 (0,6)	
Leucocitos, n (%)												
- Menor a 4,0x10 ³ /μL	4 (2,3)	0 (0)	0,030	4 (1,1)	0 (0)	0,200	3 (1,4)	1 (0,33)	0,425	2 (1,1)	2 (0,6)	0,507
- De 4,0 a 11,0x10 ³ /μL	103 (59,2)	194 (56,6)		211 (59,4)	86 (53,1)		125 (57,6)	172 (57,3)		111 (59,4)	186 (56,4)	
- Mayor a 11 x 10 ³ /μL	66 (37,9)	145 (42,3)		136 (38,3)	75 (46,3)		88 (40,5)	123 (41,0)		71 (38,0)	140 (42,4)	
- Desconocido	1 (0,6)	4 (1,2)		4 (1,1)	1 (0,62)		1 (0,5)	4 (1,3)		3 (1,6)	2 (0,6)	
Proteína C Reactiva, n (%)												
- Mayor a 5 mg/L	73 (41,9)	175 (51,0)	0,101	156 (43,9)	92 (56,8)	0,050	91 (41,9)	157 (52,3)	0,761	80 (42,8)	168 (50,9)	0,198

Variables	ADSi=0	ADSi>0	p ^a	ARSi=0;	ARSi>0	p ^a	ACBi=0	ACBi>0	p ^a	DBI=0	DBI>0	p ^a
- Menor o igual 5 mg/L	28 (16,1)	55 (16,1)		62 (17,5)	21 (13,0)		32 (14,7)	51 (17,0)		32 (17,1)	51 (15,5)	
- Desconocido	73 (41,9)	113 (32,9)		137 (38,6)	49 (30,2)		94 (43,4)	92 (30,7)		75 (40,1)	111 (33,6)	
Albúmina, n (%)												
- Menor a 3,4 mg/dL	30 (17,2)	98 (28,6)	0,018	83 (23,4)	45 (27,8)	0,372	42 (19,3)	86 (28,7)	0,004	38 (20,3)	90 (27,3)	0,067
- De 3,4 a 4,8 mg/dL	29 (16,7)	45 (13,1)		55 (15,5)	19 (11,7)		42 (19,3)	32 (10,6)		34 (18,2)	40 (12,1)	
- Desconocido	115 (66,1)	200 (58,3)		217 (61,1)	98 (60,5)		133 (61,4)	182 (60,7)		115 (61,5)	200 (60,6)	
Urea, n (%)												
- Mayor a 50 mg/dL	79 (45,4)	181 (52,7)	0,262	179 (50,4)	81 (50,0)	0,284	101 (46,6)	159 (53,0)	0,337	103 (55,1)	106 (32,1)	0,190
- De 15 a 50 mg/dL	55 (31,6)	98 (28,6)		99 (27,9)	54 (33,3)		68 (31,3)	85 (28,3)		47 (25,1)	157 (47,6)	
- Desconocido	40 (23,0)	64 (18,7)		77 (21,7)	27 (16,7)		48 (22,1)	56 (18,7)		37 (19,8)	67 (20,3)	
Creatinina, n (%)												
- Mayor a 1,2 mg/dL	62 (35,6)	133 (38,8)	0,262	138 (38,9)	57 (35,2)	0,545	69 (31,8)	170 (56,7)	0,011	68 (36,4)	127 (38,5)	0,787
- De 0,3 a 1,2 mg /dL	112 (64,4)	206 (60,0)		215 (60,5)	103 (63,6)		148 (68,2)	126 (42,0)		118 (63,1)	200 (60,6)	
- Desconocido	0 (0)	4 (1,2)		2 (0,6)	2 (1,2)		0 (0)	4 (1,3)		1 (0,5)	3 (0,9)	
Sodio, n (%)												
- Menor a 135 mmol/L	16 (9,2)	59 (17,2)	0,053	53 (14,9)	22 (13,6)	0,027	25 (11,5)	50 (16,7)	0,091	30 (16,1)	45 (13,6)	0,901
- De 135 a 148 mmol/L	147 (84,5)	262 (76,4)		286 (80,6)	123 (75,9)		182 (83,9)	227 (75,6)		145 (77,5)	264 (80,0)	
- Mayor a 148 mmol/L	11 (6,3)	19 (5,5)		14 (3,9)	16 (9,9)		10 (4,6)	20 (6,7)		11 (5,9)	19 (5,8)	
- Desconocido	0 (0)	3 (0,9)		2 (0,6)	1 (0,6)		0 (0)	3 (1,0)		1 (0,5)	2 (0,6)	
Relacionadas con el ingreso, el alta y el seguimiento												
Duración de la estancia hospitalaria (días), mediana (RIQ)	7,0 (8,0)	6,0 (7,0)	0,138	7,0 (7,0)	6,0 (6,0)	0,015	7,0 (8,0)	6,0 (7,0)	0,033	7,0 (7,0)	6,0 (7,0)	0,341
Hospitalización mayor a 7 días, n (%)	85 (48,8)	144 (42,0)	0,137	170 (47,9)	59 (36,4)	0,015	108 (49,8)	121 (40,3)	0,033	88 (47,1)	141 (42,7)	0,341
Servicio quirúrgico, n (%)	46 (26,4)	55 (16,0)	0,005	79 (22,2)	22 (13,6)	0,021	58 (26,7)	43 (14,3)	<0,001	37 (19,8)	64 (19,4)	0,914
Pacientes con <i>delirium</i> incidente, n (%)	16 (9,2)	33 (9,6)	0,868	30 (8,5)	19 (11,7)	0,242	20 (9,2)	29 (9,7)	0,854	16 (8,6)	33 (10,0)	0,583
Destino, n (%)												
- Domicilio	135 (83,8)	252 (78,5)		278 (82,7)	109 (74,7)		171 (84,2)	216 (77,4)		148 (84,6)	239 (77,8)	
- Residencia	11 (6,9)	49 (15,3)	0,021	31 (9,3)	29 (19,9)	0,005	15 (7,4)	45 (16,1)	0,003	11 (6,3)	49 (16,0)	0,008
- Cuidados intermedios	11 (6,9)	18 (5,6)		23 (6,8)	6 (4,1)		14 (6,9)	15 (5,4)		14 (8,0)	15 (4,9)	
- Cuidados de soporte	2 (1,2)	1 (0,3)		3 (0,9)	0 (0)		3 (1,5)	0 (0)		2 (1,1)	1 (0,3)	

VARIABLES	ADSi=0	ADSi>0	p ^a	ARSi=0;	ARSi>0	p ^a	ACBi=0	ACBi>0	p ^a	DBI=0	DBI>0	p ^a
- Otros	2 (1,2)	1 (0,3)		1 (0,3)	2 (1,3)		0 (0)	3 (1,1)		0 (0)	3 (1,0)	
Ingresos en los 30 días posteriores al alta, n (%)	19 (11,9)	50 (15,6)	0,286	47 (14,1)	22 (15,0)	0,806	22 (11,0)	47 (15,7)	0,007	26 (15,0)	43 (14,0)	0,789
Ingresos en los 6 meses posteriores alta, n (%)	46 (28,9)	113 (35,1)	0,177	106 (31,7)	53 (36,0)	0,354	54 (26,9)	105 (37,5)	0,014	59 (33,7)	100 (32,7)	0,817
Número de ingresos en los 6 meses posteriores alta, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,070	0 (0-1)	0 (0-1)	0,467	0 (0-1)	0 (0-1)	0,007	0 (0-1)	0 (0-1)	0,758
Mortalidad hospitalaria, n (%)	13 (7,5)	22 (6,4)	0,651	19 (5,3)	16 (9,9)	0,058	14 (6,5)	21 (7,0)	0,807	12 (6,4)	23 (7,0)	0,810
Mortalidad a los 6 meses, n (%)	22 (13,8)	57 (17,9)	0,258	44 (13,2)	35 (24,1)	0,003	19 (9,5)	60 (21,7)	<0,001	27 (15,6)	52 (17,1)	0,672

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y chi²

ADSi: carga según ADS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; DBI: carga según DBI al ingreso; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes).

Se establecieron relaciones desiguales entre la toma de anticolinérgicos y las variables incluidas en el estudio, según las diferentes escalas. Existen variables, no obstante, cuya dependencia con la toma de anticolinérgicos se ha detectado en todas las escalas estudiadas. Así, el tratamiento con anticolinérgicos se relacionó según todas las escalas con mayor comorbilidad según el índice CIRS-G, con mayor frecuencia de inmovilidad e inestabilidad, y con mayor proporción de pacientes cuyo destino tras el alta fue residencia. Todas las escalas, excepto la DBI, mostraron una exposición significativamente mayor en pacientes ingresados en servicio médicos que aquellos ingresados en servicios quirúrgicos.

La comorbilidad según el índice de Charlson y la proporción de mujeres fue estadísticamente mayor en pacientes en tratamiento con anticolinérgicos según dos de las escalas: ADS y ACB. La presencia de demencia y deterioro cognitivo fue más frecuente en pacientes en tratamiento con anticolinérgicos según ARS y ACB.

Sólo la exposición a anticolinérgicos según ARS se relacionó también con mayor presencia de *delirium* y menor índice de Barthel. No se detectaron diferencias entre grupos de pacientes expuestos y no expuestos en relación a las caídas en los 3 meses anteriores. La presencia de caídas en los 12 meses previos fue más frecuente en pacientes expuestos a anticolinérgicos según las escalas ARS y DBI.

La escala DBI estableció un menor número de relaciones de dependencia con las covariables analizadas, seguida por la escala ADS.

7.3.2 Carga anticolinérgica crónica al ingreso

En el análisis de la carga anticolinérgica al ingreso, se ha diferenciado entre la carga anticolinérgica total y la carga anticolinérgica aportada por la medicación prescrita de manera crónica, es decir, durante más de 3 meses. En la Tabla 23 puede encontrarse la comparativa entre la carga anticolinérgica total y la carga anticolinérgica procedente de la medicación crónica. La carga anticolinérgica de la medicación crónica fue estadísticamente inferior a la carga anticolinérgica total en dos de las cuatro escalas (ADS y ACB).

Tabla 23. Cargas anticolinérgicas total y crónica al ingreso

Variable	Carga anticolinérgica total al ingreso	Carga anticolinérgica crónica al ingreso	p^a
ADSi	1,25 (1,15-1,28)	1,04 (0,94-1,13)	<0,001
ARSi	0,42 (0,37-0,48)	0,35 (0,30-0,41)	0,083
ACBi	1,13 (1,15-1,35)	0,95 (0,85-1,06)	0,025
DBLi	0,59 (0,53-0,66)	0,58 (0,53-0,64)	0,285

Datos de media (intervalo de confianza 95%); ^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

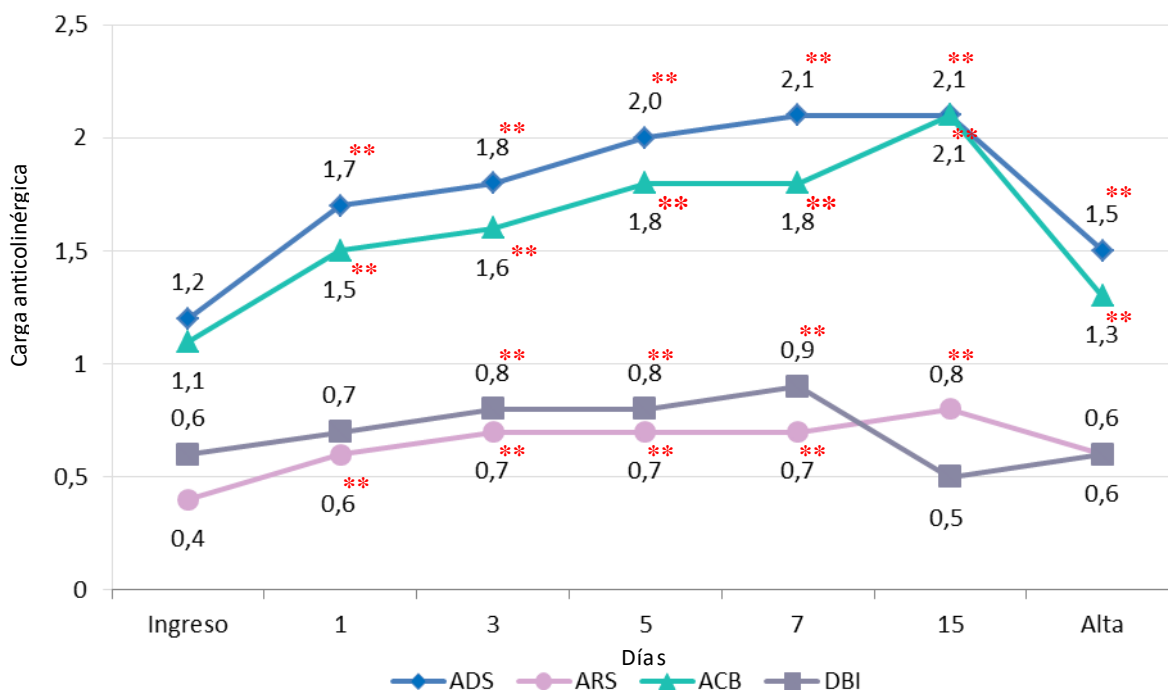
ADSi: carga según ADS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; DBLi: carga según DBi al ingreso.

7.4 EVOLUCIÓN DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

7.4.1 Evolución de la magnitud de carga anticolinérgica

7.4.1.1 General

La carga anticolinérgica en la hospitalización sufrió un aumento significativo con respecto al ingreso. Este aumento significativo se mantuvo durante la totalidad de días de la hospitalización según todas las escalas, a excepción de la escala DBI. La carga anticolinérgica al alta fue estadísticamente superior a la del ingreso según las escalas ADS y ACB.



* Mann Whitney $p < 0,05$; ** Mann Whitney; $p < 0,01$ con respecto a la carga anticolinérgica al ingreso

Figura 16. Evolución de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta

7.4.1.2 Por tipo de servicio de ingreso

La carga anticolinérgica al ingreso fue estadísticamente superior en los servicios médicos con respecto a los quirúrgicos según tres de las cuatro escalas evaluadas (Tabla 24).

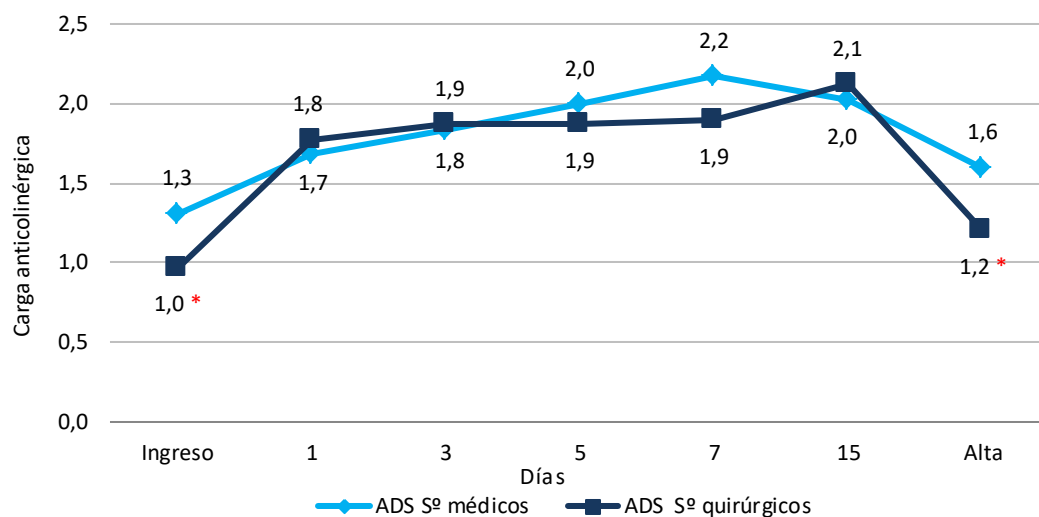
Tabla 24. Diferencias de carga anticolinérgica al ingreso entre servicios médicos y quirúrgicos

Variable	Servicios médicos	Servicios quirúrgicos	p^a
ADSi	1,31 (1,20-1,43)	0,97 (0,79-1,18)	0,005
ARSi	0,46 (0,43-0,56)	0,30 (0,20-0,42)	0,025
ACBi	1,18 (1,10-1,30)	0,90 (0,72-1,09)	0,004
DBIi	0,61 (0,54-0,69)	0,51 (0,38-0,66)	0,249

Datos de media (intervalo de confianza 95%); ^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

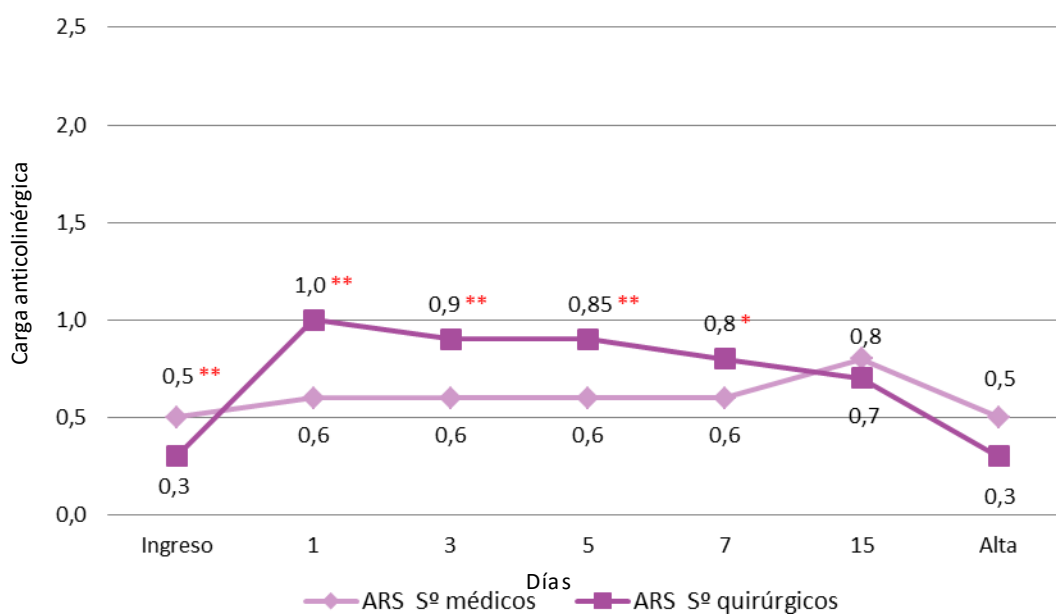
ADSi: carga según ADS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; DBIi: carga según DBI al ingreso.

En las Figura 17, Figura 18, Figura 19 y Figura 20 pueden observarse las diferencias en la evolución de la carga anticolinérgica en función del ingreso en servicios médicos o quirúrgicos para las escalas ADS, ARS, ACB y DBI, respectivamente.



*Mann Whitney $p < 0,05$ con respecto a la carga anticolinérgica en servicios médicos en el mismo periodo.

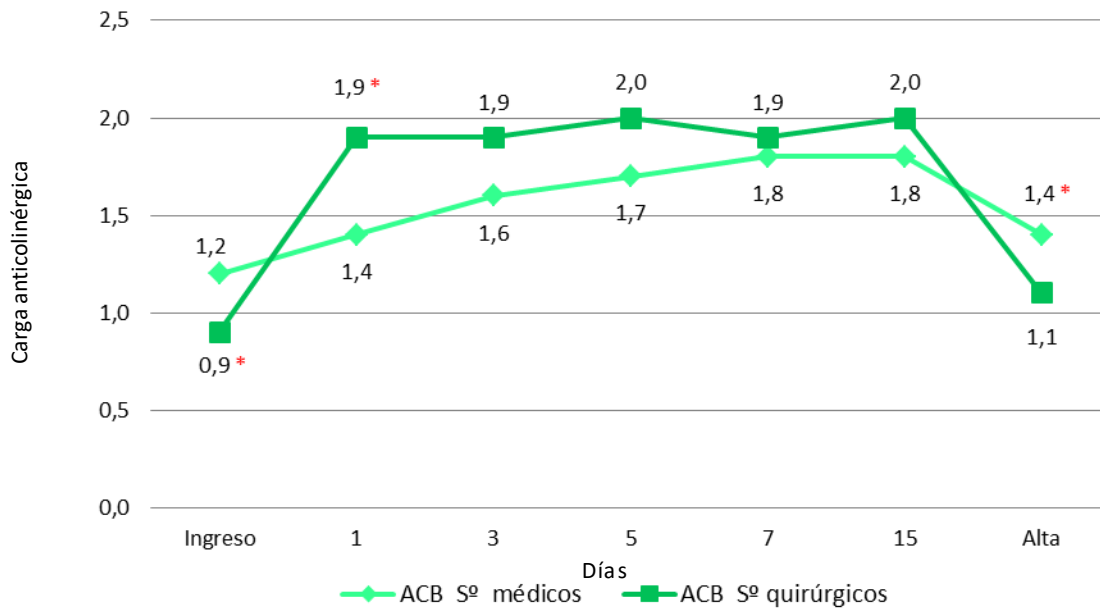
Figura 17. Evolución de la carga anticolinérgica según ADS a lo largo de la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos



*Mann Whitney $p < 0,05$; **Mann Whitney $p < 0,01$ con respecto a la carga anticolinérgica en servicios médicos en el mismo periodo.

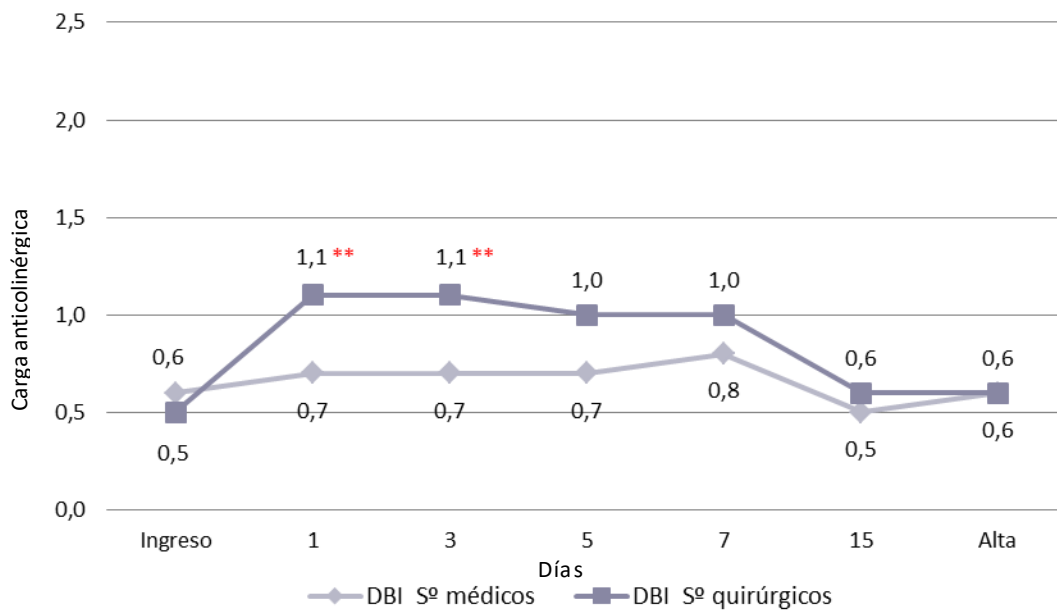
Figura 18. Evolución de la carga anticolinérgica según ARS a lo largo de la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos

Carga anticolinérgica



*Mann Whitney p <0,05 con respecto a la carga anticolinérgica en servicios médicos en el mismo periodo.

Figura 19. Evolución de la carga anticolinérgica según ACB a lo largo de la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos



*Mann Whitney p <0,05; **Mann Whitney p <0,01 con respecto a la carga anticolinérgica en servicios médicos en el mismo periodo.

Figura 20. Evolución de la carga anticolinérgica según DBI a lo largo de la hospitalización en servicios médicos y quirúrgicos

La carga anticolinérgica se incrementó durante el ingreso hospitalario tanto en los servicios quirúrgicos como en los servicios médicos. No obstante, es destacable la magnitud del incremento en el día 1 en servicios quirúrgicos. Este amplio incremento provocó que la carga anticolinérgica de los servicios quirúrgicos en el día 1 superara a la de los servicios médicos, a pesar de la menor carga anticolinérgica al ingreso de los servicios quirúrgicos. De esta manera, en el día 1 de la hospitalización, los servicios quirúrgicos presentaron una carga estadísticamente superior a la de los servicios médicos en todas las escalas a excepción de la ADS.

En el día 3, la carga anticolinérgica de los servicios quirúrgicos se mantuvo por encima de la descrita en servicios médicos de forma significativa para ARS y DBI. En el día 15 de hospitalización la carga anticolinérgica en servicios quirúrgicos y médicos fue similar. De esta forma la carga anticolinérgica al alta en los servicios médicos fue superior a la prescrita en servicios quirúrgicos en la mayoría de escalas.

7.4.1.3 Por servicio

En la Tabla 25 se encuentran recogidos todos los valores de carga anticolinérgica al ingreso según el servicio de hospitalización.

Tabla 25. Magnitud de la carga anticolinérgica al ingreso según el servicio de ingreso

Servicio	N (%)	ADSi	ARSi	ACBi	DBi
		media (IC 95%)	media (IC 95%)	media (IC 95%)	media (IC 95%)
Servicios médicos	416 (80,9)	1,31 (1,20-1,42)	0,46 (0,40-0,53)	1,18 (1,09-1,30)	0,61 (0,54-0,69)
Cardiología Adultos	35 (6,7)	1,43 (1,06-1,88)	0,31 (0,16-0,56)	1,11 (0,79-1,52)	0,54 (0,33-0,85)
Dermatología	2 (0,4)	0,50 (0,01-2,78)	0,00 (0,00-0,00)	0,50 (0,01-2,78)	0,00 (0,00-0,00)
Enfermedades Infecciosas	12 (2,3)	1,67 (1,01-2,57)	0,58 (0,23-1,20)	1,17 (0,64-1,95)	0,83 (0,40-1,53)
Endocrinología y Nutrición	2 (0,4)	1,00 (0,12-3,61)	0,00 (0,00-0,00)	1,00 (0,12-3,61)	0,00 (0,00-0,00)
Gastroenterología y Hepatología	29 (5,6)	1,07 (0,72-1,51)	0,31 (0,14-0,59)	0,96 (0,64-1,40)	0,44 (0,24-0,77)
Geriatría	64 (12,4)	1,32 (1,06-1,64)	0,61 (0,43-0,83)	1,48 (1,21-1,83)	0,61 (1,20-1,81)
Medicina Interna	199 (38,5)	1,36 (1,20-1,53)	0,51 (0,41-0,62)	1,29 (1,10-1,46)	0,65 (0,54-0,77)
Nefrología	14 (2,7)	1,14 (0,65-1,85)	0,07 (0,00-0,40)	1,0 (0,55-1,68)	0,71 (0,34-1,31)
Neumología	23 (4,5)	1,69 (1,20-2,31)	0,39 (0,18-0,74)	0,78 (0,46-1,24)	0,78 (0,46-1,24)
Neurología	32 (6,2)	0,78 (0,51-1,15)	0,31 (0,15-0,57)	0,59 (0,36-0,93)	0,44 (0,41-1,00)
Reumatología	4 (0,8)	1,51 (0,55-3,26)	0,5 (0,06-1,81)	1,25 (0,41-2,91)	0,75 (0,15-2,19)

Servicio	N (%)	ADSi media (IC 95%)	ARSi media (IC 95%)	ACBi media (IC 95%)	DBIi media (IC 95%)
Servicios quirúrgicos	101 (19,6)	0,97 (0,79-1,18)	0,30 (0,20-0,42)	0,90 (0,62-1,18)	0,51 (0,38-0,66)
Cirugía General y del Aparato Digestivo	18 (3,4)	1,05 (0,63-1,65)	0,22 (0,06-0,57)	0,88 (0,51-1,44)	0,61 (0,30-1,09)
Cirugía Torácica	1 (0,2)	1,00 (0,02-5,57)	0 (0,00-0,00)	1,00 (0,02-5,57)	1,00 (0,02-5,57)
Cirugía Oral y Maxilofacial	1 (0,2)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
Neurocirugía	2 (0,4)	1,50 (0,31-4,28)	1,50 (0,31-4,28)	3,00 (0,31-4,39)	0,00 (0,00-0,00)
Traumatología	69 (13,4)	0,96 (0,74-1,21)	0,32 (0,20-0,49)	0,81 (0,6-1,05)	0,49 (0,34-0,69)
Cirugía Vasculuar	4 (0,8)	0,25 (0,01-1,39)	0 (0,00-0,00)	0 (0,00-0,00)	0,25 (0,01-1,40)
Oftalmología	1 (0,2)	2,00 (0,24-7,22)	0 (0,00-0,00)	1,00 (0,25-5,57)	2,00 (0,24-7,22)
Otorrinolaringología	1 (0,2)	3,00 (0,61-8,77)	0 (0,00-0,00)	2,00 (0,23-7,22)	1,10 (0,02-5,57)
Urología	4 (0,8)	0,75 (0,15-2,19)	0,25 (0,01-1,40)	0,25 (0,01-1,40)	0,52 (0,06-1,81)

ADSi: carga según ADS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; DBIi: carga según DBI al ingreso; IC95%: intervalo de confianza del 95%; N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes).

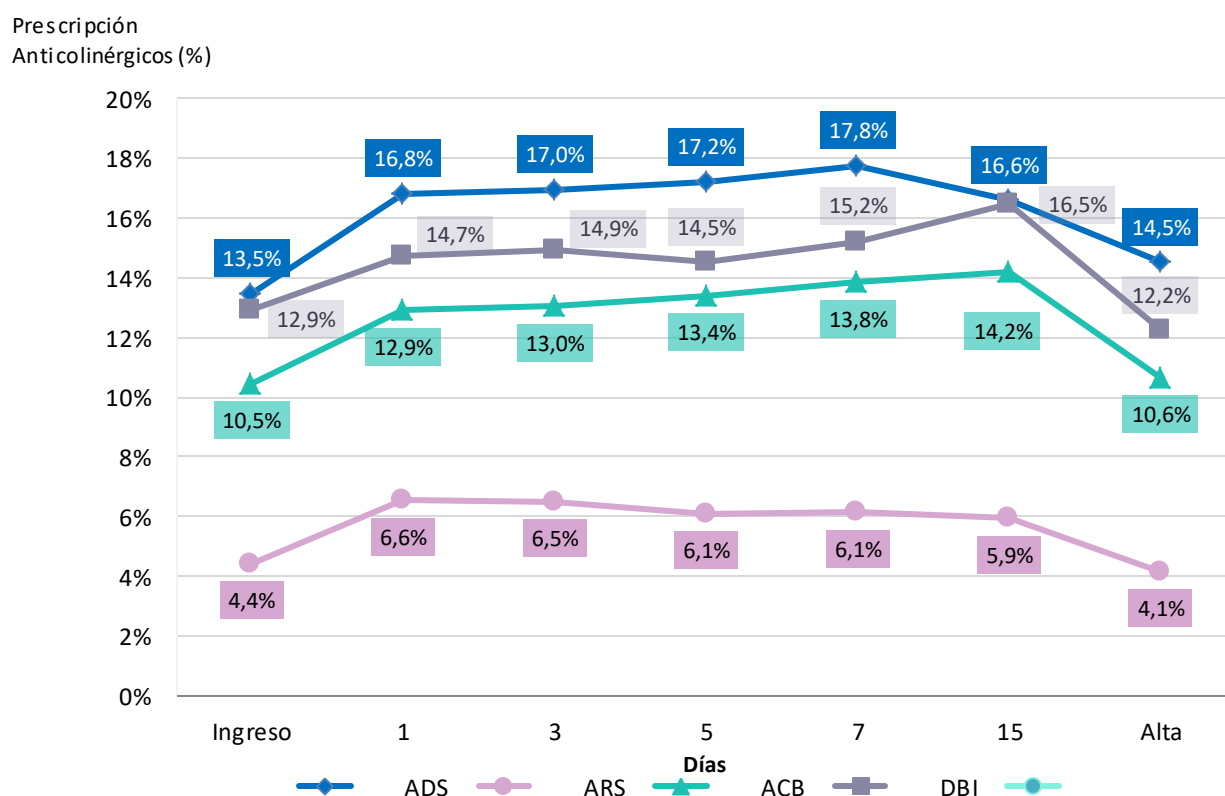
Puede observarse que la carga anticolinérgica media al ingreso en los servicios médicos fue superior a la de los servicios quirúrgicos. Los servicios médicos con mayor carga anticolinérgica en mayor número de escalas fueron los Servicios de Geriatría y Medicina Interna. En los Servicios de Neumología y Enfermedades Infecciosas se observa una desproporción entre las escalas ACB y ADS que no se observó en el resto de servicios. Entre los servicios quirúrgicos destacaron en magnitud de carga anticolinérgica los Servicios de Otorrinolaringología, Cirugía General y Aparato Digestivo y Traumatología.

7.4.2 Evolución de las prescripciones de anticolinérgicos

7.4.2.1 General

El porcentaje de prescripciones anticolinérgicas sufrió un incremento entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización según todas las escalas anticolinérgicas, lo que explicaría en parte el incremento en la magnitud de carga descrito en el apartado anterior. El porcentaje de prescripción entre el día 1 al día 15 de hospitalización se mantuvo constante en todas las escalas. Al alta, las prescripciones de anticolinérgicos según la escala ADS fueron superiores a las del ingreso. El porcentaje de prescripción fue similar entre el ingreso y el alta para el resto de escalas (Figura 21).

Figura 21. Evolución del porcentaje de prescripciones anticolinérgicos entre el ingreso, la hospitalización y el alta



7.4.2.2 Por tipo de servicio

No se identificaron diferencias significativas entre servicios quirúrgicos y servicios médicos en relación al porcentaje de pacientes que sufrieron un incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta, ni en relación a la magnitud de la modificación de carga.

7.4.2.3 Por servicio

De forma similar a lo descrito en el apartado anterior, no se identificaron diferencias significativas entre la carga anticolinérgica al ingreso y al alta en el análisis por servicios. En la Tabla 26 puede observarse el signo de la modificación de la carga según servicio y escala. En el Servicio de Geriátrica y Cirugía General y Digestivo, en los que se identificó una reducción de la carga al alta según un mayor número de escalas.

Tabla 26. Signo de la modificación de carga anticolinérgica por escala y servicio de hospitalización

Servicio de hospitalización	ADS a-i	ARS a-i	ACB a-i	DBI a-i
Servicios médicos	+	+	+	+
Cardiología Adultos	+	-	+	-
Dermatología	+	+	+	+
Enfermedades Infecciosas	+	+	+	+
Endocrinología y Nutrición	=	=	=	=
Gastroenterología y Hepatología	+	-	-	+
Geriatría	+	-	-	-
Medicina Interna	+	+	+	+
Nefrología	+	+	+	-
Neumología	+	+	+	+
Neurología	+	-	+	-
Reumatología	+	+	+	+
Servicios quirúrgicos	+	+	+	+
Cirugía General y del Aparato Digestivo	-	-	+	-
Cirugía Torácica	=	=	=	=
Cirugía Oral y Maxilofacial	=	=	=	=
Neurocirugía	+	=	=	=
Traumatología	+	+	+	+
Cirugía Vasculat	-	=	=	-
Oftalmología	=	=	=	+
Otorrinolaringología	-	=	=	-
Urología	=	=	=	=

ADS a-i: diferencia de carga entre alta e ingreso según ADS; ARS a-i: diferencia de carga entre alta e ingreso según ARS; ACB a-i: diferencia de carga entre alta e ingreso según ACB; DBI a-i: diferencia de carga entre alta e ingreso según DBI; -: disminución de la media de carga al alta; + aumento de la media de carga al alta; = mantenimiento de la media de carga al alta.

7.4.3 Evolución de la carga anticolinérgica correspondiente a medicación no PRN

En la Tabla 27 se ha recogido la comparativa entre la carga anticolinérgica total y aquella aportada por la medicación no prescrita PRN. Sólo se encontraron diferencias significativas en los días 1 y 3 de hospitalización, que en ningún caso afectaron a la totalidad de las escalas.

Tabla 27. Carga anticolinérgica total y no PRN al ingreso, durante la hospitalización y al alta: comparativa

Variable	Con prescripciones PRN	Sin prescripciones PRN	p^a
ADSi	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	0,692
ARSi	0,4 (0,4-0,5)	0,4 (0,4-0,5)	0,972
ACBi	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	0,694
DBIi	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,6)	0,809
ADS1	1,7 (1,6-1,8)	1,6 (1,5-1,7)	0,114
ARS1	0,6 (0,6-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,009
ACB1	1,5 (1,4-1,6)	1,3 (1,2-1,4)	0,023
DBI1	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,5-0,7)	0,018
ADS3	1,8 (1,7-2,0)	1,7 (1,6-1,8)	0,168
ARS3	0,7 (0,6-0,8)	0,5 (0,5-0,6)	0,010
ACB3	1,6 (1,5-1,7)	1,4 (1,3-1,5)	0,068
DBI3	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,7-0,8)	0,005
ADS5	2,0 (1,8-2,1)	1,8 (1,7-2,0)	0,559
ARS5	0,7 (0,6-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,051
ACB5	1,8 (1,6-1,9)	1,5 (1,4-1,5)	0,354
DBI5	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,266
ADS7	2,1 (1,9-2,3)	1,9 (1,7-2,1)	0,478
ARS7	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,5-0,7)	0,329
ACB7	1,8 (1,7-2,0)	1,6 (1,4-1,7)	0,462
DBI7	0,9 (0,8-1,0)	0,7 (0,6-0,8)	0,274
ADS15	2,1 (1,7-2,4)	1,8 (1,5-2,2)	0,136
ARS15	0,8 (0,6-1,0)	0,7 (0,5-0,9)	0,465
ACB15	1,3 (1,2-1,4)	1,6 (1,4-2,0)	0,383
DBI15	1,9 (1,6-2,3)	0,9 (0,7-1,2)	0,208
ADSa	1,5 (1,4-1,6)	1,5 (1,4-1,6)	0,228
ARSa	0,4 (0,3-0,5)	0,4 (0,4-0,5)	0,568
ACBa	1,3 (1,2-1,4)	1,3 (1,2-1,4)	0,307
DBIa	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,353

Datos de media (intervalo de confianza 95%); ^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

ADSi: carga según ADS al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; DBIi: carga según DBI al ingreso; ADS1: carga según ADS en el día 1 de hospitalización; ARS1: carga según ARS en el día 1 de hospitalización; ACB1: carga según ACB en el día 1 de hospitalización; DBI1: carga según DBI1 en el día 1 de hospitalización; ADS3: carga según ADS en el día 3 de hospitalización; ARS3: carga según ARS en el día 3 de hospitalización; ACB3: carga según ACB en el día 3 de hospitalización; DBI3: carga según DBI en el día 3 de hospitalización; ADS5: carga según ADS en el día 5 de hospitalización; ARS5: carga según ARS en el día 5 de hospitalización; ACB5: carga según ACB en el día 5 de hospitalización; DBI5: carga según DBI5 en el día 5 de hospitalización; ADS7: carga según ADS en el día 7 de hospitalización; ARS7: carga según ARS en el día 7 de hospitalización; ACB7: carga según ACB en el día 7 de hospitalización; DBI7: carga según DBI5 en el día 7 de hospitalización; ADS15: carga según ADS en el día 15 de hospitalización; ARS15: carga según ARS en el día 15 de hospitalización; ACB15: carga según ACB en el día 15 de hospitalización; DBI15: carga según DBI15 en el día 15 de hospitalización; ADSa: carga según ADS al alta; ARSa: carga según ARS al alta; ACBa: carga según ACB al alta; DBI15: carga según DBI5 al alta; PRN: prescripción por razón necesaria.

Los anticolinérgicos pautados PRN en el tratamiento domiciliario supusieron el 2,2% de las prescripciones totales de anticolinérgicos, mientras que durante la hospitalización osciló en torno al 10% de las prescripciones. El medicamento más prescrito en pauta PRN en la medicación domiciliar fue tramadol, mientras que durante la hospitalización fue risperidona.

7.4.4 Evolución del perfil de anticolinérgicos

7.4.4.1 Evolución entre el ingreso y la hospitalización

Para el análisis de los anticolinérgicos más prescritos se consideraron todos los incluidos en alguna de las escalas anticolinérgicas evaluadas. La furosemida fue el medicamento anticolinérgico más prescrito tanto en el tratamiento domiciliario como en el hospitalario y al alta. El segundo más prescrito en el tratamiento domiciliario fue el lorazepam, mientras que a partir del día 1 de hospitalización fue la risperidona (Tabla 28).

Tabla 28. Fármacos anticolinérgicos más prescritos durante el ingreso y la hospitalización

Ingreso	Total 994 N (%)	Día 1	Total 1.281 N (%)	Día 3	Total 1.266 N (%)
Furosemida	167 (16,8)	Furosemida	176 (12,7)	Furosemida	176 (13,9)
Lorazepam	78 (7,8)	Risperidona	99 (7,7)	Risperidona	93 (7,3)
Tamsulosina	65 (6,5)	Metilprednisolona	95 (7,4)	Metilprednisolona	85 (6,7)
Tramadol	64 (6,4)	Lorazepam	84 (6,6)	Lorazepam	78 (6,2)
Trazodona	55 (3,8)	Tramadol	64 (5,1)	Tramadol	64 (5,1)
Salmeterol/fluticasona	38 (3,8)	Trazodona	56 (4,9)	Trazodona	56 (4,4)
Mirtazapina	35 (3,5)	Salmeterol/fluticasona	45 (3,5)	Salmeterol/fluticasona	45 (3,6)
Quetiapina	34 (3,4)	Piperacilina/tazobactam	42 (3,3)	Piperacilina/tazobactam	42 (3,3)
Atenolol	31 (3,1)	Quetiapina	42 (3,3)	Quetiapina	42 (3,3)
Diltiazem	31 (3,1)	Morfina intravenosa	41 (3,2)	Morfina intravenosa	41 (3,2)
Día 5	Total 1.203 N (%)	Día 7	Total 756 N (%)	Día 15	Total 233 N (%)
Furosemida	149 (12,4)	Furosemida	102 (13,5)	Furosemida	31 (13,3)
Risperidona	76 (6,3)	Risperidona	53 (7,0)	Risperidona	19 (8,2)
Metilprednisolona	67 (5,6)	Metilprednisolona	49 (6,5)	Lorazepam	17 (7,3)
Lorazepam	59 (4,9)	Lorazepam	45 (6,0)	Tramadol	14 (6,0)
Tramadol	51 (4,2)	Tramadol	43 (5,7)	Morfina intravenosa	14 (6,0)
Morfina intravenosa	40 (3,3)	Morfina intravenosa	41 (5,4)	Metoclopramida	11 (4,7)
Salmeterol/fluticasona	40 (3,3)	Quetiapina	27 (3,6)	Piperacilina/tazobactam	10 (4,3)
Trazodona	39 (3,2)	Metoclopramida	27 (3,6)	Trazodona	10 (4,3)
Piperacilina/tazobactam	38 (3,2)	Trazodona	27 (3,6)	Metilprednisolona	10 (4,3)
Quetiapina	36 (3,0)	Piperacilina/tazobactam	26 (3,4)	Doxazosina	7 (3,0)

En azul: Fármacos que no se encontraban entre los diez más prescritos el día anterior. N (%): número (porcentaje de prescripción del anticolinérgico con respecto al total de prescripciones de anticolinérgicos. Se consideró anticolinérgico cualquiera de los fármacos incluidos en las escalas de estudio).

7.4.4.2 Evolución entre el ingreso y el alta

La furosemida mantuvo el primer puesto como anticolinérgico más prescrito al alta. Entre el ingreso y el alta se observó una inversión entre los puestos de trazodona y tramadol, así como una disminución de prescripción de mirtazapina. La metilpredisolona fue el séptimo medicamento más prescrito al alta y no figuraba entre los diez más prescritos al ingreso (Tabla 29).

Tabla 29. Fármacos anticolinérgicos más prescritos en el ingreso y el alta hospitalaria

Ingreso	Total 994	Alta	Total 1.070
	N (%)		N (%)
Furosemida	167 (16,8)	Furosemida	189 (17,7)
Lorazepam	78 (7,8)	Lorazepam	72 (6,7)
Tamsulosina	65 (6,5)	Tamsulosina	61 (5,7)
Tramadol	64 (6,4)	Trazodona	60 (5,6)
Trazodona	55 (3,8)	Tramadol	57 (5,3)
Salmeterol/fluticasona	38 (3,8)	Salmeterol/fluticasona	52 (4,9)
Mirtazapina	35 (3,5)	Metilprednisolona	51 (4,8)
Quetiapina	34 (3,4)	Quetiapina	41 (3,8)
Atenolol	31 (3,1)	Mirtazapina	34 (3,2)
Diltiazem	31 (3,1)	Sertralina	32 (3,0)

En azul: Fármacos que no se encontraban entre los diez más prescritos el día anterior. N (%): número (porcentaje de prescripción del anticolinérgico con respecto al total de prescripciones de anticolinérgicos. Se consideró anticolinérgico cualquiera de los fármacos incluidos en las escalas de estudio

7.4.4.3 Análisis de las escalas por subgrupo terapéutico

Durante el ingreso, la hospitalización y el alta se identificaron prescripciones de un total de 50 anticolinérgicos según la escala ADS, 19 según la escala ARS, 39 según la escala ACB y 48 según la escala DBI.

En la Tabla 30 se recogen el número de fármacos por subgrupo que fueron prescritos en el ingreso, la hospitalización y que se encuentran incluidos en las distintas escalas. Las principales diferencias entre escalas en la inclusión de fármacos son los siguientes: los subgrupos de R03A-adrenérgicos, inhalatorios, J01G-aminoglucósidos antibacterianos, J01C-antibacterianos betalactámicos, J01F-macrólidos, lincosamidas y estreptograminas y J01X-

otros antibacterianos, están considerados exclusivamente en la escala ADS. Por otra parte, los subgrupos N02A-fármacos opioides y los H02A-corticosteroides para uso sistémico se encuentran representados de manera similar en las escalas ADS y ACB, mientras que la escala ARS no clasifica como anticolinérgicos ninguno de los fármacos de los mencionados subgrupos. De manera similar, los fármacos N05B-ansiolíticos están ampliamente representados en las escalas ADS, ACB y DBI, mientras que la escala ARS sólo considera anticolinérgico uno de los fármacos del subgrupo. Por último, en relación a la escala DBI, puede destacarse la elevada representación de los fármacos N06A-antidepresivos y N03A-antiepilépticos (Tabla 30).

Tabla 30. Número de fármacos prescritos por subgrupo incluidos en las distintas escalas

Descripción subgrupo ATC	ADS	ARS	ACB	DBI
Adrenérgicos, inhalatorios	1			
Agentes antiadrenérgicos de acción periférica				1
Agentes antitrombóticos	1		1	
Agentes beta-bloqueantes			2	
Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico	1	1	1	
Agentes dopaminérgicos	1	3	1	
Agentes que actúan sobre el músculo liso arteriolar	1		1	
Agentes relajantes musculares de acción central		1		1
Aminoglucósidos antibacterianos	1			
Ansiolíticos	5	1	4	5
Antibacterianos betalactámicos, penicilinas	1			
Antidepresivos	4	5	5	9
Antieméticos y antinauseosos	1		1	
Antiepilépticos	3		1	9
Antihistamínicos para uso sistémico		1		2
Antipropulsivos	1	1	1	1
Antipsicóticos	3	3	5	5
Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos cardíacos directos	1			
Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos principalmente vasculares	1		1	
Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos	5		2	
Diuréticos de techo alto	1		1	
Diuréticos de techo bajo, excluyendo tiazidas	1		1	
Fármacos para alteraciones funcionales intestinales	1	1	1	1
Fármacos usados en la hipertrofia prostática benigna				2
Glucósidos cardíacos	1		1	
Hipnóticos y sedantes	1			1
Inhibidores de la ECA, monofármacos	1		1	
Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	1			

Descripción subgrupo ATC	ADS	ARS	ACB	DBI
Inmunosupresores	1			
Opioides	5		3	5
Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	2		1	
Otros antibacterianos	1			
Otros productos de uso urológico, incluyendo antiespasmódicos	1	1	1	3
Preparados antigotosos			1	
Propulsivos		1		1
Supresores de la tos, excluyendo combinaciones expectorantes	1		1	2
Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas	1		1	
TOTAL	50	19	39	48

7.5 MORTALIDAD HOSPITALARIA

Un total de 35 pacientes fallecieron durante la hospitalización, lo que supone un 6,8% de mortalidad hospitalaria. El 22,8% de los pacientes fallecidos durante la hospitalización presentaron infección respiratoria, no obstante, el diagnóstico al ingreso con mayor mortalidad fue la sepsis de origen abdominal y la enfermedad reumatológica (Tabla 31).

Tabla 31. Datos de mortalidad hospitalaria clasificados por diagnóstico el ingreso

Diagnóstico de ingreso	Total N (%)	Mortalidad hospitalaria por diagnóstico N (%)
Infección respiratoria	90 (17,4)	8 (8,9)
Insuficiencia cardíaca descompensada	72 (13,9)	2 (2,8)
Fractura de cadera	66 (12,8)	2 (3,0)
Infección del tracto urinario	28 (5,4)	2 (7,1)
Accidente cerebrovascular	22 (4,2)	1 (4,5)
Arritmia	21 (4,1)	0 (0,0)
Colangitis, coledocolitiasis, colecistitis	21 (4,1)	2 (9,5)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18 (3,5)	1 (5,6)
Infección de partes blandas	16 (3,1)	0 (0,0)
Hemorragia digestiva	15 (2,9)	2 (13,3)
Sepsis origen urinario	13 (2,5)	2 (15,4)
Gastroenteritis	12 (2,3)	0 (0,0)
Sepsis origen respiratorio	11 (2,1)	3 (27,3)
Fracaso renal agudo	10 (1,9)	0 (0,0)
Descompensación renal aguda sobre crónica	9 (1,7)	0 (0,0)
Pancreatitis	9 (1,7)	0 (0,0)
<i>Delirium</i>	8 (1,5)	1 (5,6)
Suboclusión intestinal/colitis isquémica	8 (1,5)	2 (25,0)
Tromboembolismo pulmonar	7 (1,3)	1 (14,3)
Enfermedad hepática	6 (1,1)	1 (16,7)
Sepsis origen abdominal	6 (1,1)	2 (33,3)
Traumatismo craneoencefálico con hematoma cerebral	6 (1,1)	1 (16,7)
Trastornos convulsivos	5 (0,9)	1 (20,0)
Accidente isquémico transitorio	4 (0,7)	0 (0,0)
Debut diabético	4 (0,7)	0 (0,0)
Sepsis de origen desconocido	4 (0,7)	0 (0,0)
Enfermedad reumatológica	3 (0,6)	1 (33,3)

Diagnóstico de ingreso	Total N (%)	Mortalidad hospitalaria por diagnóstico N (%)
Trastorno hidroelectrolítico	3 (0,6)	0 (0,0)
Otras fracturas (miembro superior)	2 (0,4)	0 (0,0)
Otros	18 (3,5)	1 (12,5)

N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes).

De los 35 pacientes fallecidos durante la hospitalización, 32 (91,4%) habían ingresado en servicios médicos. Concretamente 19 de los pacientes fallecidos (54,3%) se encontraba ingresado en el Servicio de Medicina Interna. La mortalidad hospitalaria más elevada por servicio, (recogida en la Tabla 32) correspondió a Reumatología y a Medicina Interna, ya que el 25,0% y el 9,5% de los pacientes ingresados en dichos servicios, respectivamente, falleció durante la hospitalización.

Tabla 32. Datos de mortalidad hospitalaria clasificados por servicio

Servicio de ingreso	N (%)	Edad Mediana (IC95%)	Índice de Charlson Mediana (RIQ)	Índice CIRS-G Mediana (RIQ)	Mortalidad hospitalaria N (%)
Servicios médicos	416 (80,9)	96,9 (3,2)	6,0 (2,0)	16,0 (8,0)	32 (7,7)
Cardiología Adultos	35 (6,7)	84,9 (5,8)	6,0 (2,0)	13,0 (7,0)	0 (0)
Dermatología	2 (0,4)	87,1 (1,1)	4,5 (1,0)	11,0 (0,0)	0 (0)
Enfermedades Infecciosas	12 (2,3)	83,6 (4,6)	5,0 (3,0)	13,0 (7,5)	0 (0)
Endocrinología y Nutrición	2 (0,4)	84,8 (4,4)	8,5 (3,0)	18,5 (5,0)	0 (0)
Gastroenterología y Hepatología	29 (5,6)	85,7 (5,1)	6,0 (2,0)	13,0 (7,0)	2 (6,9)
Geriatría	64 (12,4)	93,7 (4,6)	6,0 (2,0)	18,5 (5,0)	5 (7,8)
Medicina Interna	199 (38,5)	86,6 (5,9)	6,0 (3,0)	18,0 (7,0)	19 (9,5)
Nefrología	14 (2,7)	83,2 (6,7)	7,5 (3,0)	18,0 (3,0)	0 (0)
Neumología	23 (4,5)	85,4 (4,8)	5,0 (2,0)	12,0 (6,0)	2 (8,7)
Neurología	32 (6,2)	86,5 (5,8)	6,0 (1,5)	13,0 (6,5)	3 (9,4)
Reumatología	4 (0,8)	84,9 (6,5)	6,5 (2,5)	18,0 (7,5)	1 (25,0)
Servicios quirúrgicos	101 (19,6)	86,9 (6,0)	6,0 (2,0)	14,0 (4,0)	3 (3,0)
Cirugía General y del Aparato Digestivo	18 (3,4)	84,6 (4,9)	6,0 (2,0)	14,0 (3,0)	1 (5,5)
Cirugía Torácica	1 (0,2)	86,0 (0,0)	5,0 (0,0)	13,0 (0,0)	0 (0)
Cirugía Oral y Maxilofacial	1 (0,2)	82,3 (0,0)	5,0 (0,0)	8,0 (0,0)	0 (0)
Neurocirugía	2 (0,4)	83,8 (5,5)	5,5 (1,0)	15,5 (1,0)	0 (0)
Traumatología	69 (13,4)	88,6 (5,8)	5,0 (1,0)	15,0 (7,0)	2 (2,9)
Cirugía Vasкуляр	4 (0,8)	84,3 (9,5)	7,0 (1,5)	14,5 (10,5)	0 (0)
Oftalmología	1 (0,2)	88,0 (0,0)	6,0 (0,0)	13,0 (0,0)	0 (0)
Otorrinolaringología	1 (0,2)	91,0 (0,0)	6,0 (0,0)	13,0 (0,0)	0 (0)
Urología	4 (0,8)	84,7 (10,3)	5,5 (0,0)	12,0 (1,5)	0 (0)

N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes).

7.5.1 Análisis univariante

7.5.1.1 Variables relacionadas con la farmacoterapia

7.5.1.1.1 Análisis de la exposición a carga anticolinérgica en el ingreso y durante la hospitalización

La relación entre la exposición a anticolinérgicos según las determinaciones establecidas y la mortalidad hospitalaria se recoge en la Tabla 33. Sólo la exposición a anticolinérgicos según la última determinación disponible previa al *éxitus* o alta de los pacientes mostró una relación significativa con la mortalidad hospitalaria en tres de las cuatro escalas estudiadas.

Tabla 33. Mortalidad hospitalaria y exposición a carga anticolinérgica: análisis univariante

Variables	Fallecidos durante la hospitalización	No fallecidos durante la hospitalización	OR (IC95%) ^a	p
N (%)	35 (6,8)	482 (93,2)	-	-
Relacionadas con la farmacoterapia				
Medicamentos al ingreso, media (IC95%)	8,9 (7,9-9,9)	8,5 (8,2-8,7)	1,02 (0,94-1,12)	0,584
ADSi>0	22 (62,9)	321 (66,6)	0,85 (0,42-1,73)	0,651
ARSi>0	16 (45,7)	146 (30,3)	1,94 (0,99-3,89)	0,061
ACBi>0	21 (60,0)	279 (57,9)	1,09 (0,50-2,19)	0,807
DBI>0	23 (65,7)	307 (64,7)	1,09 (0,53-2,25)	0,810
ADS1>0	30 (85,7)	383 (79,5)	1,55 (0,59-4,10)	0,376
ARS1>0	16 (45,7)	221 (45,8)	1,03 (0,50-1,98)	0,988
ACB1>0	28 (80,0)	347 (72,0)	1,56 (0,66-3,65)	0,309
DBI>0	26 (74,3)	347 (72,0)	1,12 (0,51-2,46)	0,770
Duración Hospitalización >=3 días (n=475)				
ADS3>0	31 (91,2)	365 (82,8)	2,15 (0,64-7,28)	0,215
ARS3>0	11 (32,3)	215 (48,7)	0,50 (2,39-1,06)	0,069
ACB3>0	31 (91,2)	332 (75,3)	2,15 (0,64-7,22)	0,215
DBI3>0	29 (85,3)	333 (75,5)	1,88 (0,71-4,98)	0,203
Duración Hospitalización >=5 días (n=370)				
ADS5>0	24 (100)	286 (82,7)	NC	NC
ARS5>0	8 (33,3)	172 (49,7)	0,51 (0,21-1,21)	0,127
ACB5>0	22 (91,7)	270 (78,0)	3,10 (0,71-13,46)	0,132
DBI5>0	20 (83,3)	258 (74,6)	1,70 (0,57-5,13)	0,342
Duración Hospitalización >=7 días (n=258)				
ADS7>0	18 (100)	200 (83,3)	NC	NC
ARS7>0	6 (33,3)	124 (51,7)	0,47 (0,17-1,29)	0,141
ACB7>0	17 (94,4)	186 (77,5)	4,93 (0,6-37,9)	0,125
DBI7>0	16 (88,9)	191 (79,6)	2,05 (0,46-9,23)	0,348
Duración Hospitalización >=15 días (n=75)				
ADS15>0	3 (100)	63 (87,5)	NC	NC
ARS15>0	2 (66,7)	41 (56,9)	1,51 (0,13-17,44)	0,740
ACB15>0	3 (100)	62 (86,1)	-	-
DBI15>0	1 (33,3)	31 (43,1)	0,67 (0,05-7,62)	0,749
Última carga anticolinérgica durante el ingreso				
ADS último >0	34 (97,1)	394 (81,7)	7,59 (1,02-56,22)	0,047

Variables	Fallecidos durante la hospitalización	No fallecidos durante la hospitalización	OR (IC95%) ^a	p
ARS último >0	14 (40,0)	236 (49,0)	0,69 (0,34-1,40)	0,308
ACB último >0	34 (97,1)	371 (77,0)	10,17 (1,38-75,15)	0,023
DBI último >0	31 (88,6)	338 (70,1)	3,30 (1,14-9,52)	0,027

Datos de N^o de medicamentos al ingreso de media (intervalo de confianza 95%); resto N (%);^a regresión logística

ADSi: carga según ADS al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; DBIi: carga según DBI al ingreso; ADS1: carga según ADS en el día 1 de hospitalización; ARS1: carga según ARS en el día 1 de hospitalización; ACB1: carga según ACB en el día 1 de hospitalización; DBI1: carga según DBI1 en el día 1 de hospitalización; ADS3: carga según ADS en el día 3 de hospitalización; ARS3: carga según ARS en el día 3 de hospitalización; ACB3: carga según ACB en el día 3 de hospitalización; DBI3: carga según DBI en el día 3 de hospitalización; ADS5: carga según ADS en el día 5 de hospitalización; ARS5: carga según ARS en el día 5 de hospitalización; ACB5: carga según ACB en el día 5 de hospitalización; DBI5: carga según DBI5 en el día 5 de hospitalización; ADS7: carga según ADS en el día 7 de hospitalización; ARS7: carga según ARS en el día 7 de hospitalización; ACB7: carga según ACB en el día 7 de hospitalización; DBI7: carga según DBI5 en el día 7 de hospitalización; ADS15: carga según ADS en el día 15 de hospitalización; ARS15: carga según ARS en el día 15 de hospitalización; ACB15: carga según ACB en el día 15 de hospitalización; DBI15: carga según DBI15 en el día 15 de hospitalización; ADSa: carga según ADS al alta; ARSa: carga según ARS al alta; ACBa: carga según ACB al alta; DBIa: carga según DBI al alta; ADS último: última determinación de carga anticolinérgica previa al *éxitus*/alta según ADS; ARS último: última determinación de carga anticolinérgica previa al *éxitus*/alta según ARS; ACB último: última determinación de carga anticolinérgica previa al *éxitus*/alta según ACB; DBI último: última determinación de carga anticolinérgica previa al *éxitus*/alta según DBI; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NC: no calculable (colinearidad); OR: *Odds Ratio*; PRN: prescripción por razón necesaria.

7.5.1.1.2 Análisis de la magnitud de carga anticolinérgica al ingreso y durante la hospitalización

En el análisis se incluyeron los valores de carga anticolinérgica total al ingreso, en el día 1, 3, 5, 7 y 15 de la hospitalización, así como la última carga anticolinérgica disponible durante el ingreso, que en el grupo de pacientes que fallecieron durante el ingreso corresponde a la última carga disponible antes del *éxitus*, y en los pacientes que no fallecieron, la última carga disponible antes del alta. También se incluyeron en el análisis los valores de carga anticolinérgica crónica y la carga anticolinérgica procedente exclusivamente de medicación no PRN que fueron estadísticamente diferentes a los valores de carga anticolinérgica total: es decir, la carga anticolinérgica no PRN de los días 1, 3 y 5 de la hospitalización. Estos datos se mencionaron y explicaron en más detalle en el apartado 7.3 Exposición a carga anticolinérgica.

Los pacientes expuestos a una mayor carga anticolinérgica crónica al ingreso según ADS presentaron menor riesgo de fallecer durante el ingreso. Esta relación, no obstante, no se estableció para la carga anticolinérgica total al ingreso según ADS, ni en el resto de escalas anticolinérgicas.

Valores mayores de carga anticolinérgica en el día 1 según las escalas ADS, ACB y DBI se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Las cargas anticolinérgicas altas según la escala DBI y ADS, y DBI en los días 3 y 5 también se relacionaron con mayor mortalidad hospitalaria. De forma similar a lo descrito en el apartado anterior, la última carga anticolinérgica

disponible durante la hospitalización fue significativamente mayor en pacientes que fallecieron durante la hospitalización en todas las escalas excepto en la escala ARS (Tabla 34).

Tabla 34. Mortalidad hospitalaria y magnitud de carga anticolinérgica: análisis univariante

Variable	Fallecidos durante la hospitalización	No fallecidos durante la hospitalización	OR (IC95%)	p
N (%)	35 (6,8)	482 (93,2)	-	-
Relacionadas con la farmacoterapia				
Medicamentos al ingreso	8,9 (7,9-9,9)	8,5 (8,2-8,7)	1,02 (0,94-1,12)	0,584
ADSi	1,0 (0,7-1,5)	1,3 (1,1-1,3)	0,87 (0,64-1,17)	0,351
ADSi crónica	0,6 (0,3-0,8)	1,1 (1,0-1,2)	0,59 (0,39-0,89)	0,013
ARSi	0,6 (0,4-0,9)	0,4 (0,3-0,5)	1,37 (0,90-2,06)	0,139
ARSi crónica	0,3 (0,2-0,6)	0,3 (0,3-0,4)	0,98 (0,59-1,64)	0,933
ACBi	1,1 (0,7-1,5)	1,1 (1,0-1,2)	0,96 (0,73-1,25)	0,745
ACBi crónica	1,1 (0,7-1,4)	1,1 (1,0-1,2)	0,74 (0,51-1,06)	0,097
DBIi	0,6 (0,4-0,9)	0,6 (0,5-0,7)	1,13 (0,66-1,93)	0,654
DBIi crónica	0,5 (0,3-0,7)	0,6 (0,5-0,6)	1,37 (0,78-2,39)	0,272
ADS1	2,3 (1,8-2,9)	1,6 (1,5-1,8)	1,30 (1,16-1,59)	0,010
ADS1 sin PRN	2,1 (1,7-2,7)	1,5 (1,4-1,6)	1,31 (1,10-1,62)	0,013
ARS1	0,8 (0,5-1,1)	0,6 (0,5-0,7)	1,20 (0,82-1,76)	0,347
ARS1 sin PRN	0,6 (0,4-0,9)	0,5 (0,4-0,6)	1,22 (0,80-1,87)	0,350
ACB1	2,1 (1,6-2,6)	1,5 (1,4-1,6)	1,25 (1,03-1,51)	0,027
ACB1 sin PRN	1,8 (1,4-2,3)	1,2 (1,1-1,3)	1,31 (1,03-1,61)	0,021
DBI1	1,0 (0,7-1,4)	0,7 (0,6-0,8)	1,72 (1,11-2,65)	0,015
DBI1 sin PRN	0,9 (0,6-1,3)	0,6 (0,5-0,7)	1,93 (1,21-3,05)	0,005
Duración Hospitalización ≥ 3 días (n=475)				
ADS3	2,3 (1,8-2,9)	1,8 (1,7-1,9)	1,24 (1,00-1,53)	0,046
ARS3	0,6 (0,3-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,82 (0,52-1,28)	0,380
ARS3 sin PRN	0,4 (0,2-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,90 (0,50-1,42)	0,593
ACB3	1,9 (1,5-2,5)	1,6 (1,5-1,7)	1,14 (0,92-1,41)	0,218
DBI3	1,0 (0,7-1,4)	0,8 (0,7-0,9)	1,58 (1,02-2,44)	0,039
DBI 3 sin PRN	0,9 (0,6-1,3)	0,6 (0,5-0,7)	2,00 (1,31-3,12)	0,002
Duración Hospitalización ≥ 5 días (n=370)				
ADS5	2,7 (2,1-3,4)	1,9 (1,8-2,1)	1,31 (1,05-1,65)	0,018
ARS5	0,6 (0,3-1,0)	0,7 (0,6-0,8)	0,87 (0,50-1,49)	0,609
ACB5	2,3 (1,8-3,0)	1,7 (1,6-1,9)	1,22 (0,98-1,52)	0,078
ACB5 sin PRN	1,6 (1,1-2,1)	1,5 (1,4-1,6)	1,02 (0,79-1,31)	0,866
DBI5	1,2 (0,8-1,7)	0,8 (0,7-0,9)	2,07 (1,24-3,46)	0,005
Duración Hospitalización ≥ 7 días (n=258)				
ADS7	2,8 (2,1-3,7)	2,0 (1,8-2,2)	1,27 (0,99-1,62)	0,055
ARS7	0,5 (0,2-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,70 (0,35-1,48)	0,306
ACB7	2,4 (1,7-3,2)	1,8 (1,6-2,0)	1,20 (0,94-1,52)	0,150
DBI7	1,3 (0,8-1,9)	0,8 (0,7-1,0)	1,97 (1,13-3,41)	0,016
Duración Hospitalización ≥ 15 días (n=75)				
ADS15	2,3 (0,9-4,8)	2,1 (1,7-2,4)	1,16 (0,50-2,70)	0,726
ARS15	0,7 (0,1-2,4)	0,8 (0,6-1,0)	0,84 (0,17-4,07)	0,829
ACB15	1,7 (0,5-3,9)	1,9 (1,6-2,3)	0,88 (0,38-2,05)	0,769
DBI15	0,7 (0,1-2,4)	0,5 (0,4-0,7)	1,28 (0,39-4,14)	0,684
Última carga anticolinérgica durante el ingreso				
ADS ultimo	3,2 (2,7-3,9)	1,9 (1,8-2,0)	1,54 (1,28-1,85)	<0,001
ARS ultimo	0,7 (0,4-1,0)	0,7 (0,6-0,8)	0,99 (0,66-1,45)	0,983
ACB ultimo	2,5 (2,0-3,2)	1,7 (1,6-1,8)	1,31 (1,09-1,57)	<0,001

Variable	Fallecidos durante la hospitalización	No fallecidos durante la hospitalización	OR (IC95%)	p
DBI ultimo	1,2 (0,9-1,6)	0,7 (0,6-0,8)	2,15 (1,45-3,20)	<0,001

Datos de media (intervalo de confianza 95%); ^a regresión logística.

ADSi: carga según ADS al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; DBIi: carga según DBi al ingreso; ADS1: carga según ADS en el día 1 de hospitalización; ARS1: carga según ARS en el día 1 de hospitalización; ACB1: carga según ACB en el día 1 de hospitalización; DBI1: carga según DBI1 en el día 1 de hospitalización; ADS3: carga según ADS en el día 3 de hospitalización; ARS3: carga según ARS en el día 3 de hospitalización; ACB3: carga según ACB en el día 3 de hospitalización; DBI3: carga según DBi en el día 3 de hospitalización; ADS5: carga según ADS en el día 5 de hospitalización; ARS5: carga según ARS en el día 5 de hospitalización; ACB5: carga según ACB en el día 5 de hospitalización; DBI5: carga según DBI5 en el día 5 de hospitalización; ADS7: carga según ADS en el día 7 de hospitalización; ARS7: carga según ARS en el día 7 de hospitalización; ACB7: carga según ACB en el día 7 de hospitalización; DBI7: carga según DBI5 en el día 7 de hospitalización; ADS15: carga según ADS en el día 15 de hospitalización; ARS15: carga según ARS en el día 15 de hospitalización; ACB15: carga según ACB en el día 15 de hospitalización; DBI15: carga según DBI15 en el día 15 de hospitalización; ADSa: carga según ADS al alta; ARSa: carga según ARS al alta; ACBa: carga según ACB al alta; DBIa: carga según DBI5 al alta; ADS último: última determinación de carga anticolinérgica previa al *éxitus/alta* según ADS; ARS último: última determinación de carga anticolinérgica previa al *éxitus/alta* según ARS; ACB último: última determinación de carga anticolinérgica previa al *éxitus/alta* según ACB; DBI último: última determinación de carga anticolinérgica previa al *éxitus/alta* según DBI; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *Odds Ratio*; PRN: prescripción por razón necesaria.

7.5.1.1.3 Análisis del grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1

El análisis univariante mostró que la diferencia entre la carga anticolinérgica crónica del tratamiento domiciliario y la carga anticolinérgica en el día 1 de hospitalización según las escalas ADS y ACB fue un factor de riesgo en la mortalidad hospitalaria. La mortalidad hospitalaria en pacientes expuestos a un incremento de dos o más puntos de carga anticolinérgica según ADS y ACB fue del 13,5% y 15,1% frente al 5,1% y del 6,1% de los pacientes no expuestos a incremento de carga según estas escalas respectivamente. Dichas relaciones se encuentran recogidas en la Tabla 35.

Tabla 35. Mortalidad hospitalaria y grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1: análisis univariante

Variable	Fallecidos durante la hospitalización	No fallecidos durante la hospitalización	Mortalidad hospitalaria (%)	OR (IC95%)	p
Relacionadas con la farmacoterapia					
Grado de variación de ADS entre el ingreso y el día 1					
- Incremento mayor o igual a 2	12 (34,3)	77 (26,6)	13,5	2,78 (1,29-6,40)	0,010
- Incremento igual a 1	8 (22,9)	128 (57,5)	5,9	1,15 (0,48-2,79)	0,750
- Sin cambios/disminución	15 (42,9)	277 (16,0)	5,1	1,00	-
Grado de variación ARS entre el ingreso y el día 1					
- Incremento mayor o igual a 2	3 (8,6)	15 (3,1)	16,7	2,57 (0,70-9,43)	0,155
- Incremento igual a 1	5 (14,3)	120 (24,9)	4,0	0,53 (0,20-1,42)	0,210
- Sin cambios/disminución	27 (77,1)	347 (72,0)	7,2	1,00	-
Grado de variación ACB entre el ingreso y el día 1					
- Incremento mayor o igual a 2	10 (28,6)	56 (11,6)	15,1	2,76 (1,22-6,26)	0,015
- Incremento igual a 1	6 (17,1)	132 (27,4)	4,3	0,70 (0,3-1,80)	0,463
- Sin cambios/disminución	19 (54,3)	294 (61,0)	6,1	1,00	-
Grado de variación DBI entre el ingreso y el día 1					
- Incremento mayor o igual a 1	5 (14,3)	29 (6,0)	14,7	2,69 (0,93-7,78)	0,068
- Incremento mayor que 0 y menor a 1	12 (34,3)	172 (35,6)	6,5	1,09 (0,51-2,32)	0,990
- Sin cambios/disminución	18 (51,4)	281 (58,3)	6,0	1,00	-

IC95%: intervalo de confianza del 95%; N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes), OR: *Odds Ratio*; -: categoría base.

En pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria las prescripciones de anticolinérgicos supusieron el 22% de las prescripciones del tratamiento domiciliario, mientras que durante el ingreso ascendieron al 35% de las prescripciones totales. En este grupo de pacientes los fármacos anticolinérgicos más frecuentemente prescritos fueron la metilprednisolona en el día 1 de hospitalización y la morfina intravenosa en el resto de días de ingreso. El segundo anticolinérgico más prescrito en el día 1 fue la morfina intravenosa y a partir del día 3 la metilprednisolona. En relación a la prescripción PRN de anticolinérgicos, alcanzó el 11,4% en pacientes que fallecieron durante el ingreso, y fue la morfina el medicamento anticolinérgico más prescrito según dicha pauta.

7.5.1.2 Variables no relacionadas con la farmacoterapia

Los pacientes con mayor comorbilidad, la presencia de deterioro cognitivo y demencia, los estados de inmovilización y marcha inestable, la existencia de caídas en el último año y de ingreso hospitalario en los 3 meses anteriores y en el último año, y la existencia de *delirium* prevalente al ingreso, mostraron un riesgo aumentado de fallecer durante la hospitalización. Los pacientes que presentaron valores de urea y sodio elevados y aquellos con valores bajos de albúmina presentaron mayor riesgo de fallecer durante la hospitalización.

Los resultados del análisis de las variables no farmacológicas comentadas y su relación con la mortalidad hospitalaria se recogen en la Tabla 36 .

Tabla 36. Mortalidad hospitalaria y variables no relacionadas con la farmacoterapia: análisis univariante

Variables	Fallecidos durante la hospitalización	No fallecidos durante la hospitalización	OR ^a (IC95%)	p
N (%)	35 (6,8)	482 (93,2)	-	-
Demográficas				
Edad (años), media (IC95%)	87,4 (8,6)	86,9 (6,7)	1,06 (0,99-1,14)	0,080
Sexo, n (% mujeres)	18 (51,4)	301 (62,4)	1,57 (0,79-3,13)	0,195
Relacionadas con la patología y el episodio de hospitalización				
Comorbilidad				
Índice de Charlson, mediana (RIQ)	6,9 (1,7)	6,3 (0,4)	1,21 (1,01-1,45)	0,041
Índice CIRS-G, mediana (RIQ)	20 (9)	15 (7)	1,16 (1,08-1,25)	<0,001
Índice de gravedad, mediana (RIQ)	2,6 (0,4)	2,4 (0,5)	2,03 (0,99-4,17)	0,051
Función mental MMSE, media (IC95%)	15,7 (4,0-35,4)	18,1 (13,4-22,7)	0,98 (0,89-1,08)	0,685
Deterioro cognitivo, n (%)	23 (65,7)	189 (39,2)	2,96 (1,44-6,08)	0,003
Demencia, n (%)	15 (42,9)	111 (23,0)	2,48 (1,23-5,01)	0,011
Delirium prevalente, n (%)	10 (28,6)	64 (13,3)	2,62 (1,20-5,70)	0,015
Actividades de la vida diaria Índice de Barthel, mediana (RIQ)	45,0 (65,0-0,0)	55,0 (10,0-90,0)	0,99 (0,97-1,01)	0,214
Movilidad, n (%)				
- Inestable	13 (37,1)	128 (26,6)	5,40 (2,14-13,64)	0,007
- Inmovilizado	15 (42,9)	99 (20,5)	3,66 (1,20-5,71)	<0,001
- Normal	7 (20,0)	252 (52,3)	1,00	-
- Desconocido	0	3 (0,6)	na	na
Caídas en los 3 meses previos, n (%)	11 (31,4)	118 (24,5)	1,39 (0,66-2,93)	0,381
Caídas en los 12 meses previos, n (%)	14 (40,0)	117 (24,3)	2,12 (1,49-5,72)	0,004
Número de caídas en los 12 meses previos, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-1)	1,29 (0,91-1,83)	0,150
Déficit sensorial, n (%)				
- Visual	7 (20,0)	87 (18,0)	1,39 (0,50-3,85)	0,532
- Auditivo	7 (20,0)	81 (16,8)	1,49 (0,54-4,14)	0,446

Variables	Fallecidos durante la hospitalización	No fallecidos durante la hospitalización	OR ^a (IC95%)	p
- Combinado	12 (34,3)	143 (29,7)	1,43 (0,59-3,51)	0,428
- Sin déficit	9 (25,7)	155 (32,2)	1,00	-
- Desconocido	0	16 (3,3)	na	na
Institucionalizado, n (%)				
- Sí	9 (25,7)	80 (16,6)	2,51 (1,56-4,04)	<0,001
- No	26 (74,3)	402 (83,4)	1,00	-
Ingresos en los 3 meses previos, n (%)	19 (54,3)	91 (18,9)	4,81 (2,50-9,26)	<0,001
Ingresos en los 12 meses previos, n (%)	21 (60,0)	166 (34,4)	2,84 (1,40-5,72)	0,004
Número de ingresos en los 12 meses previos, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-2)	1,53 (1,20-1,94)	0,001
Hemoglobina, n (%)				
- Mayor 17,5 g/dL (hombres) y 14,8 g/dL (mujeres)	2 (5,7)	29 (6,0)	1,02 (0,22-4,60)	0,979
- De 12,0 a 17,5 g/dL (hombres) y de 11,8 a 14,8 g/dL (mujeres)	19 (54,3)	281 (58,3)	1,00	-
- Menor a 12,0 g/dL (hombres) y 11,8 g/dL (mujeres)	14 (40,0)	167 (34,6)	1,24 (0,27-4,60)	0,556
- Desconocido	0	5 (1,0)	na	na
Leucocitos, n (%)				
- Menor a 4,0 x 10 ³ /μL	0 (0)	4 (0,8)	nc	nc
- De 4,0 a 11 x 10 ³ /μL	16 (45,7)	281 (58,3)	1,00	-
- Mayor a 11 x 10 ³ /μL	19 (54,3)	192 (39,8)	1,74 (0,87-3,46)	0,116
- Desconocido	0 (0)	5 (1,0)	na	na
Proteína C Reactiva, n (%)				
- Mayor a 5 mg/L	24 (68,6)	258 (53,5)	2,19 (0,50-9,56)	0,299
- Menor o igual a 5 mg/L	2 (5,7)	47 (9,7)	1,00	-
- Desconocido	9 (25,7)	177 (36,7)	na	na
Albúmina, n (%)				
- Menor a 3,4 mg/dL	17 (48,6)	71 (14,7)	3,62 (1,02-12,82)	0,046
- De 3,4 a 4,8 mg/dL	3 (8,6)	111 (23,0)	1,00	-
- Desconocido	15 (42,9)	300 (62,2)	na	na
Urea, n (%)				
- Mayor a 50 mg/dL	4 (11,4)	116 (24,1)	3,06 (1,05-8,93)	0,040
- De 15 a 50 mg/dL	28 (80,0)	265 (55,0)	1,00	-

Variables	Fallecidos durante la hospitalización	No fallecidos durante la hospitalización	OR ^a (IC95%)	p
- Desconocido	3 (8,6)	101 (20,9)	na	na
Creatinina, n (%)				
- Mayor a 1,2 mg/dL	15 (42,9)	180 (37,3)	1,24 (0,62-2,48)	0,541
- De 0,3 a 1,2 mg/dL	20 (57,1)	298 (61,8)	1,00	-
- Desconocido	0 (0)	4 (0,8)	na	na
Sodio, n (%)				
- Menor a 135 mmol/L	4 (11,4)	71 (14,7)	0,83 (0,28-2,45)	0,736
- De 135 a 148 mmol/L	26 (74,3)	383 (79,5)	1,00	-
- Mayor a 148 mmol/L	5 (14,3)	25 (5,2)	2,94 (1,04-8,33)	0,042
- Desconocido	0 (0)	3 (0,6)	na	na
Relacionadas con el ingreso, el alta y el seguimiento				
Servicio quirúrgico, n (%)	3 (8,6)	98 (20,3)	0,37 (0,11-1,22)	0,103
Delirium incidente, n (%)	3 (8,6)	32 (6,6)	0,90 (0,30-3,04)	0,850

^a Regresión logística

IC95%: intervalo de confianza del 95%; N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes); na: no aplicable; nc: no calculable; OR: *Odds Ratio*.

7.5.2 Análisis multivariante

En el análisis multivariante se incluyeron las variables relacionadas con la carga anticolinérgica del ingreso y el día 1 de la hospitalización que mostraron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad hospitalaria en el análisis univariante. Este mostró que una mayor carga anticolinérgica crónica al ingreso según ADS fue un factor protector para la mortalidad hospitalaria. Por otra parte, tanto una mayor carga anticolinérgica en el día 1 según ADS, ACB y DBI como un mayor incremento de carga entre el ingreso y el día 1 según ADS y ACB fueron factores de riesgo.

Además de estas variables relacionadas con la farmacoterapia, trece variables relacionadas con la patología y el episodio de hospitalización obtuvieron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad hospitalaria. El número de covariables incluidas en el análisis multivariante está limitado por el número de eventos identificados, por lo que no fue posible incluir la totalidad de variables identificadas, por ello, además de las variables de carga anticolinérgica, se seleccionaron por su relevancia clínica las variables de: comorbilidad medida según CIRS-G e ingreso tres meses antes del episodio de hospitalización.

En la Tabla 37 se han recogido los resultados de dos modelos de análisis multivariante en los que la carga anticolinérgica fue corregida por la presencia de ingresos en los 3 meses anteriores y los valores de CIRS-G, según dos modelos propuestos.

Tabla 37. Mortalidad hospitalaria: Análisis multivariante

Variable	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Carga anticolinérgica al ingreso				
ADSi crónico	0,49 (0,31-0,76)	0,002	0,50 (0,32-0,79)	0,003
Carga anticolinérgica en el día 1				
ADS1	1,28 (1,04-1,59)	0,022	1,28 (1,02-1,59)	0,029
ACB1	1,18 (0,96-1,46)	0,109	1,22 (0,98-1,51)	0,074
DBI1	1,55 (1,01-2,44)	0,045	1,66 (1,05-2,62)	0,031
Grado de variación ADS entre el ingreso y el día 1				
- Incremento mayor o igual a 2	3,68 (1,59-8,51)	0,002	4,07 (1,71-9,68)	0,002
- Incremento igual a 1	1,16 (0,47-2,87)	0,743	1,03 (0,39-2,71)	0,945
- Sin cambios/disminución	1,00	-	1,00	-
Grado de variación ACB entre el ingreso y el día 1				
- Incremento mayor o igual a 2	3,08 (1,31-7,25)	0,010	3,34 (1,39-8,09)	0,007
- Incremento igual a 1	0,76 (0,29-1,97)	0,572	0,81 (0,30-2,17)	0,678
- Sin cambios/disminución	1,00	-	1,00	-

Regresión de logística corregido por ^a CIRS-G; ^b CIRS-G, ingresos 3 meses previos.

ADSi: carga según ADS en el día 1 de hospitalización; ACB1: carga según ACB en el día 1 de hospitalización; DBI1: carga según DBI1 en el día 1 de hospitalización; IC95%: intervalo de confianza del 95%; N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes), OR: *Odds Ratio*; -: categoría base.

Una mayor carga anticolinérgica según ADS al ingreso (procedente únicamente de la medicación domiciliar crónica) mantuvo su relación de factor protector con la mortalidad hospitalaria tras corregir por CIRS-G y presencia de ingresos en los tres meses previos. No obstante, el aumento de 2 o más puntos en la carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 según las escalas ADS y ACB fue un factor de riesgo para la mortalidad hospitalaria. Del mismo modo, la carga anticolinérgica en el día 1 de hospitalización según ADS y DBI fue un factor de riesgo tras corregir por CIRS-G e ingresos en los tres meses previos.

7.6 DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

La mediana de duración de la estancia fue de 6,0 días. En la Tabla 38 pueden observarse las amplias diferencias en la duración de la estancia hospitalaria que se detectaron en función del diagnóstico de ingreso. Los pacientes con enfermedad reumatológica presentaron la máxima duración de estancia hospitalaria, seguidos por los pacientes con enfermedad hepática y fractura de cadera.

Tabla 38. Datos de estancia hospitalaria clasificados por diagnóstico

Diagnóstico de ingreso	Total N (%)	Estancia hospitalaria (días) Mediana (RIQ)
Infección respiratoria	90 (17,4)	5,5 (4,0)
Insuficiencia cardíaca descompensada	72 (13,9)	7,0 (5,5)
Fractura de cadera	66 (12,8)	12,0 (7,0)
Infección del tracto urinario	28 (5,4)	5,0 (4,0)
Accidente cerebrovascular	22 (4,2)	5,5 (6,0)
Arritmia	21 (4,1)	3,0 (3,0)
Colangitis, coledocolitiasis, colecistitis	21 (4,1)	11,0 (7,0)
Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica	18 (3,5)	6,5 (5,0)
Infección de partes blandas	16 (3,1)	9,0 (12,5)
Hemorragia digestiva	15 (2,9)	4,0 (5,0)
Sepsis origen urinario	13 (2,5)	6,0 (5,0)
Gastroenteritis	12 (2,3)	5,5 (3,5)
Sepsis origen respiratorio	11 (2,1)	6,0 (4,0)
Fracaso renal agudo	10 (1,9)	7,0 (4,0)
Descompensación renal aguda sobre crónica	9 (1,7)	10,0 (15,0)
Pancreatitis	9 (1,7)	7,0 (3,0)
<i>Delirium</i>	8 (1,5)	6,0 (4,5)
Suboclusión intestinal/colitis isquémica	8 (1,5)	5,0 (4,0)
Tromboembolismo pulmonar	7 (1,3)	5,0 (2,0)
Enfermedad hepática	6 (1,1)	12,5 (3,0)
Sepsis origen abdominal	6 (1,1)	10,0 (7,0)
Traumatismo Craneoencefálico con hematoma cerebral	6 (1,1)	5,0 (3,0)
Trastornos convulsivos	5 (0,9)	12,0 (10,0)
Accidente Isquémico Transitorio	4 (0,7)	3,0 (9,0)
Debut diabético	4 (0,7)	7,5 (10,5)
Sepsis de origen desconocido	4 (0,7)	10,0 (14,5)
Enfermedad reumatológica	3 (0,6)	14,0 (28,0)
Trastorno hidroelectrolítico	3 (0,6)	3,0 (5,0)
Otras fracturas (miembro superior)	2 (0,4)	8,5 (11,0)
Otros	18 (3,6)	8,5 (15,0)

Diagnóstico de ingreso	Total N (%)	Estancia hospitalaria (días) Mediana (RIQ)
Total	517 (100)	6,0 (4,0-11,0)

N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes).

Del mismo modo, se detectaron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria en función del servicio donde se produjo la hospitalización. Los pacientes quirúrgicos mostraron una estancia hospitalaria superior a la de los pacientes ingresados en servicios médicos. De entre los primeros, destacaron por la duración de su hospitalización, los servicios de Cirugía Torácica y Cirugía Vascul ar (Tabla 39).

Tabla 39. Datos de estancia hospitalaria clasificados por servicio de hospitalización

Servicio de ingreso	N (%)	Edad Mediana (RIQ)	Índice de Charlson Mediana (RIQ)	Índice CIRS-G Mediana (RIQ)	Estancia hospitalaria (días) Mediana (RIQ)
Servicios médicos	416 (80,9)	96,9 (3,2)	6,0 (2,0)	16,0 (8,0)	6,0 (5,0)
Cardiología Adultos	35 (6,7)	84,9 (5,8)	6,0 (2,0)	13,0 (7,0)	4,0 (5,0)
Dermatología	2 (0,4)	87,1 (1,1)	4,5 (1,0)	11,0 (0,0)	4,5 (1,0)
Enfermedades Infecciosas	12 (2,3)	83,6 (4,6)	5,0 (3,0)	13,0 (7,5)	7,0 (12,5)
Endocrinología y Nutrición	2 (0,4)	84,8 (4,4)	8,5 (3,0)	18,5 (5,0)	10,0 (14,0)
Gastroenterología y Hepatología	29 (5,6)	85,7 (5,1)	6,0 (2,0)	13,0 (7,0)	7,0 (4,0)
Geriatría	64 (12,4)	93,7 (4,6)	6,0 (2,0)	18,5 (5,0)	5,0 (4,5)
Medicina Interna	199 (38,5)	86,6 (5,9)	6,0 (3,0)	18,0 (7,0)	6,0 (7,0)
Nefrología	14 (2,7)	83,2 (6,7)	7,5 (3,0)	18,0 (3,0)	7,5 (8,0)
Neumología	23 (4,5)	85,4 (4,8)	5,0 (2,0)	12,0 (6,0)	6,0 (8,0)
Neurología	32 (6,2)	86,5 (5,8)	6,0 (1,5)	13,0 (6,5)	4,0 (6,0)
Reumatología	4 (0,8)	84,9 (6,5)	6,5 (2,5)	18,0 (7,5)	10,0 (12,5)
Servicios quirúrgicos	101 (19,6)	86,9 (6,0)	6,0 (2,0)	14,0 (4,0)	11,0 (8,0)
Cirugía General y del Aparato Digestivo	18 (3,4)	84,6 (4,9)	6,0 (2,0)	14,0 (3,0)	9,0 (9,0)
Cirugía Torácica	1 (0,2)	86,0 (0,0)	5,0 (0,0)	13,0 (0,0)	26,0 (0,0)
Cirugía Oral y Maxilofacial	1 (0,2)	82,3 (0,0)	5,0 (0,0)	8,0 (0,0)	3,0 (0,0)
Neurocirugía	2 (0,4)	83,8 (5,5)	5,5 (1,0)	15,5 (1,0)	6,0 (0,0)
Traumatología	69 (13,4)	88,6 (5,8)	5,0 (1,0)	15,0 (7,0)	12,0 (7,0)
Cirugía Vascul ar	4 (0,8)	84,3 (9,5)	7,0 (1,5)	14,5 (10,5)	25,0 (23,5)
Oftalmología	1 (0,2)	88,0 (0,0)	6,0 (0,0)	13,0 (0,0)	1,0 (0,0)
Otorrinolaringología	1 (0,2)	91,0 (0,0)	6,0 (0,0)	13,0 (0,0)	8,0 (0,0)
Urología	4 (0,8)	84,7 (10,3)	5,5 (0,0)	12,0 (1,5)	7,0 (6,5)

N (%): Número de pacientes, (porcentaje de pacientes)

7.6.1 Análisis univariante

7.6.1.1 Variables relacionadas con la farmacoterapia

7.6.1.1.1 Análisis de la exposición a fármacos anticolinérgicos en el ingreso y la hospitalización

La relación entre la exposición a anticolinérgicos en el ingreso y la hospitalización y la duración de la estancia hospitalaria se recoge en la Tabla 40. La exposición a ARS y ACB al ingreso mostró asociación con la duración de la estancia ya que fueron factores protectores para estancias más prolongadas. La exposición a carga anticolinérgica según ACB en la última determinación de carga de la hospitalización previa al *éxitus* o el alta, fue sin embargo, un factor de riesgo para una estancia hospitalaria más prolongada.

Tabla 40. Estancia hospitalaria y exposición a carga anticolinérgica: análisis univariante

Variables	Superior a 7 días	Inferior o igual a 7 días	IRR ^a (IC95%) ^b	p
Relacionadas con la farmacoterapia				
Medicamentos al ingreso, media (IC95%)	8,3 (7,8-8,8)	8,7 (8,2-9,1)	0,97 (0,93-1,02)	0,266
ADSi>0	144 (62,9)	199 (69,1)	0,76 (0,51-1,12)	0,138
ARSi>0	16 (45,7)	146 (30,3)	0,62 (0,42-0,91)	0,015
ACBi>0	121 (60,0)	279 (57,9)	0,68 (0,48-0,98)	0,033
DBIi>0	23 (65,7)	307 (63,7)	0,84 (0,58-1,20)	0,341
ADS1>0	183 (79,9)	230 (79,9)	1,00 (0,65-1,55)	0,988
ARS1>0	102 (44,5)	135 (46,9)	0,91 (0,64-1,29)	0,597
ACB1>0	166 (72,5)	209 (72,6)	0,99 (0,67-1,47)	0,984
DBI1>0	161 (70,3)	212 (73,6)	0,85 (0,58-1,25)	0,405
Estancia hospitalaria ≥ 3 días (n=475)				
ADS3>0	194 (84,7)	202 (82,1)	1,21 (0,74-1,96)	0,447
ARS3>0	107 (46,7)	119 (48,4)	0,94 (0,65-1,34)	0,719
ACB3>0	175 (76,4)	188 (76,4)	0,99 (0,65-1,53)	0,999
DBI3>0	175 (76,4)	187 (76,0)	1,02 (0,67-1,56)	0,918
Estancia hospitalaria ≥ 5 días (n=370)				
ADS5>0	195 (85,1)	115 (81,6)	1,30 (0,74-2,27)	0,363
ARS5>0	112 (48,9)	68 (48,2)	1,03 (0,67-1,56)	0,899
ACB5>0	184 (80,3)	108 (76,6)	1,25 (0,75-2,08)	0,390
DBI5>0	175 (76,4)	103 (73,0)	1,19 (0,74-1,93)	0,467
Estancia hospitalaria ≥ 7 días (n=258)				
ADS7>0	196 (85,6)	22 (75,9)	1,89 (0,75-4,78)	0,178
ARS7>0	115 (50,2)	15 (51,7)	0,94 (0,43-2,04)	0,879
ACB7>0	182 (70,5)	21 (72,4)	1,47 (0,61-3,53)	0,384
DBI7>0	185 (80,8)	22 (75,9)	1,33 (0,54-3,32)	0,532
Estancia hospitalaria ≥ 15 días (n=75)				

Variables	Superior a 7 días	Inferior o igual a 7 días	IRR ^a (IC95%) ^b	p
ADS15>0	66 (88,0)	0 (0)	nc	nc
ARS15>0	43 (57,3)	0 (0)	nc	nc
ACB15>0	65 (86,7)	0 (0)	nc	nc
DBI15>0	32 (42,7)	0 (0)	nc	nc
Última carga anticolinérgica durante el ingreso				
ADS último>0	196 (85,6)	232 (80,5)	1,43 (0,89-2,29)	0,133
ARS último>0	113 (49,3)	137 (47,6)	1,07 (0,76-1,51)	0,688
ACB último>0	189 (82,5)	216 (75,0)	1,57 (1,02-2,43)	0,040
DBI último>0	153 (66,8)	216 (75,0)	0,67 (0,45-1,02)	0,056

Datos de N^o de medicamentos al ingreso de media (intervalo de confianza 95%); resto N (%); ^a Regresión binomial negativa. ADSi: carga según ADS al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; DBIi: carga según DBI al ingreso; ADS1: carga según ADS en el día 1 de hospitalización; ARS1: carga según ARS en el día 1 de hospitalización; ACB1: carga según ACB en el día 1 de hospitalización; DBI1: carga según DBI1 en el día 1 de hospitalización; ADS3: carga según ADS en el día 3 de hospitalización; ARS3: carga según ARS en el día 3 de hospitalización; ACB3: carga según ACB en el día 3 de hospitalización; DBI3: carga según DBI en el día 3 de hospitalización; ADS5: carga según ADS en el día 5 de hospitalización; ARS5: carga según ARS en el día 5 de hospitalización; ACB5: carga según ACB en el día 5 de hospitalización; DBI5: carga según DBI5 en el día 5 de hospitalización; ADS7: carga según ADS en el día 7 de hospitalización; ARS7: carga según ARS en el día 7 de hospitalización; ACB7: carga según ACB en el día 7 de hospitalización; DBI7: carga según DBI7 en el día 7 de hospitalización; ADS15: carga según ADS en el día 15 de hospitalización; ARS15: carga según ARS en el día 15 de hospitalización; ACB15: carga según ACB en el día 15 de hospitalización; DBI15: carga según DBI15 en el día 15 de hospitalización; ADS último: última determinación de carga anticolinérgica previa al éxitus/alta según ADS; ARS último: última determinación de carga anticolinérgica previa al éxitus/alta según ARS; ACB último: última determinación de carga anticolinérgica previa al éxitus/alta según ACB; DBI último: última determinación de carga anticolinérgica previa al éxitus/alta según DBI; IRR: *Incidence Rate Ratio* b: IC95%: intervalo de confianza del 95, N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes); nc: no calculable.

7.6.1.1.2 Análisis de la magnitud de carga anticolinérgica al ingreso y durante la hospitalización

En la Tabla 41 se han incluido los resultados con respecto a la magnitud de la carga anticolinérgica según todas las escalas durante la totalidad de la hospitalización, así como la magnitud de la carga anticolinérgica crónica o no PRN que mostraron diferencias significativas con respecto a sus respectivas cargas anticolinérgicas totales.

Tabla 41. Estancia hospitalaria y magnitud de la carga anticolinérgica: análisis univariante

Variables	Superior a 7 días	Inferior o igual a 7 días	IRR ^a (IC95%) ^b	p
Relacionadas con la farmacoterapia				
Medicamentos al ingreso, media (IC95%)	8,3 (7,8-8,8)	8,7 (8,2-9,1)	0,97 (0,93-1,02)	0,266
ADSi	1,1 (0,9-1,3)	1,3 (1,2-1,5)	0,87 (0,75-1,01)	0,061
ADSi crónico	0,9 (0,8-1,0)	1,1 (1,0-1,3)	0,84 (0,7-0,98)	0,032
ARSi	0,3 (0,3-0,4)	0,5 (0,4-0,6)	0,74 (0,58-0,96)	0,024
ARSi crónico	0,3 (0,2-0,4)	0,4 (0,3-0,5)	0,7 (0,6-1,0)	0,030
ACBi	0,9 (0,8-1,1)	1,3 (1,1-1,4)	0,83 (0,72-0,95)	0,008
ACBi crónico	0,8 (0,7-0,9)	1,1 (1,0-1,2)	0,8 (0,7-0,9)	0,005
DBIi	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,5-0,7)	0,79 (0,59-1,06)	0,112
DBIi crónico	0,5 (0,4-0,6)	0,4 (0,4-0,5)	1,10 (0,81-1,51)	0,517
ADS1	1,5 (1,3-1,6)	1,5 (1,4-1,7)	0,95 (0,84-1,07)	0,427
ADS1 sin PRN	1,5 (1,3-1,7)	1,6 (1,5-1,8)	0,93 (0,82-1,05)	0,259
ARS1	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,90 (0,72-1,11)	0,311
ARS1 sin PRN	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,89 (0,71-1,13)	0,353

Variables	Superior a 7 días	Inferior o igual a 7 días	IRR ^a (IC95%) ^b	p
ACB1	1,5 (1,3-1,6)	1,5 (1,4-1,7)	0,96 (0,85-1,08)	0,495
ACB1 sin PRN	1,3 (1,1-1,42)	1,3 (1,1-1,5)	0,96 (0,85-1,08)	0,967
DBI1	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	1,03 (0,80-1,32)	0,815
DBI1 sin PRN	0,7 (0,6-0,7)	0,7 (0,6-0,7)	0,92 (0,71-1,19)	0,557
Estancia hospitalaria ≥ 3 días (n=475)				
ADS3	1,9 (1,7-2,1)	1,8 (1,6-2,0)	1,03 (0,91-1,16)	0,653
ARS3	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,94 (0,76-1,16)	0,573
ARS3 sin PRN	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,5)	1,10 (0,87-1,40)	0,400
ACB3	1,8 (1,6-2,0)	1,6 (1,4-1,7)	1,06 (0,94-1,19)	0,364
DBI3	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	1,14 (0,88-1,47)	0,326
DBI3 sin PRN	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,5-0,7)	1,28 (0,99-1,65)	0,053
Estancia hospitalaria ≥ 5 días (n=370)				
ADS5	2,1 (1,9-2,3)	1,9 (1,7-2,2)	1,01 (0,89-1,16)	0,834
ARS5	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,99 (0,77-1,29)	0,973
ACB5	1,8 (1,7-2,0)	1,7 (1,5-1,9)	1,06 (0,93-1,21)	0,395
DBI5	0,9 (0,8-1,0)	0,7 (0,6-0,9)	1,19 (0,88-1,60)	0,257
Estancia hospitalaria ≥ 7 días (n=258)				
ADS7	2,1 (1,9-2,3)	1,8 (1,3-2,3)	1,16 (0,90-1,50)	0,259
ARS7	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,4-1,0)	1,13 (0,69-1,86)	0,625
ACB7	1,8 (1,6-2,0)	1,6 (1,2-2,1)	1,09 (0,85-1,40)	0,481
DBI7	0,9 (0,8-1,0)	0,6 (0,4-1,0)	1,78 (0,95-3,35)	0,074
Estancia hospitalaria ≥ 15 días (n=75)				
ADS15	66 (88,0)	0 (0)	nc	nc
ARS15	43 (57,3)	0 (0)	nc	nc
ACB15	65 (86,7)	0 (0)	nc	nc
DBI15	32 (42,7)	0 (0)	nc	nc
Última carga anticolinérgica durante el ingreso				
ADS ultimo	2,1 (1,9-2,4)	1,8 (1,6-2,0)	1,02 (1,14-1,28)	0,020
ARS ultimo	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	1,00 (0,82-1,23)	0,974
ACB ultimo	1,9 (1,7-2,1)	1,6 (1,4-1,8)	1,12 (1,01-1,25)	0,036
DBI ultimo	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,7-0,8)	1,03 (0,81-1,31)	0,769

Datos de media (intervalo de confianza 95%); a Regresión binomial negativa.

ADSi: carga según ADS al ingreso; ARSi: carga según ARS al ingreso; ACBi: carga según ACB al ingreso; DBIi: carga según DBi al ingreso; ADS1: carga según ADS en el día 1 de hospitalización; ARS1: carga según ARS en el día 1 de hospitalización; ACB1: carga según ACB en el día 1 de hospitalización; DBI1: carga según DBI1 en el día 1 de hospitalización; ADS3: carga según ADS en el día 3 de hospitalización; ARS3: carga según ARS en el día 3 de hospitalización; ACB3: carga según ACB en el día 3 de hospitalización; DBI3: carga según DBI en el día 3 de hospitalización; ADS5: carga según ADS en el día 5 de hospitalización; ARS5: carga según ARS en el día 5 de hospitalización; ACB5: carga según ACB en el día 5 de hospitalización; DBI5: carga según DBI5 en el día 5 de hospitalización; ADS7: carga según ADS en el día 7 de hospitalización; ARS7: carga según ARS en el día 7 de hospitalización; ACB7: carga según ACB en el día 7 de hospitalización; DBI7: carga según DBI5 en el día 7 de hospitalización; ADS15: carga según ADS en el día 15 de hospitalización; ARS15: carga según ARS en el día 15 de hospitalización; ACB15: carga según ACB en el día 15 de hospitalización; DBI15: carga según DBI15 en el día 15 de hospitalización; ADS último: última determinación de carga anticolinérgica previa al éxitus/alta según ADS; ARS último: última determinación de carga anticolinérgica previa al éxitus/alta según ARS; ACB último: última determinación de carga anticolinérgica previa al éxitus/alta según ACB; DBI último: última determinación de carga anticolinérgica previa al éxitus/alta según DBI; IRR: *Incidence Rate Ratio* b: IC95%: intervalo de confianza del 95, N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes); nc: no calculable; PRN: prescripción por razón necesaria.

Una carga anticolinérgica más elevada al ingreso, mostró ser un factor protector de una estancia hospitalaria más prolongada según las escalas ARS y ACB. Esta misma relación se estableció para la carga anticolinérgica crónica de las mencionadas escalas, además de para la escala ADS. No obstante, un valor mayor de última carga anticolinérgica determinada se relacionó con hospitalizaciones más prolongadas (según ADS y ACB).

7.6.1.1.3 Análisis del grado de variación de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1

El incremento de 2 punto de la carga anticolinérgica según ACB y de 1 punto según DBI fue un factor de riesgo para sufrir una duración de hospitalización más prolongada (Tabla 42).

Tabla 42. Estancia hospitalaria y grado de variación de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1: análisis univariante

Variables	Estancia superior a 7 días	Estancia inferior o igual a 7 días	IRR ^a (IC95%)	p
Variables relacionadas con la farmacoterapia				
Grado de variación de ADS entre el ingreso y el día 1				
- Incremento mayor o igual a 2	43 (18,8)	71 (15,9)	1,05 (0,90-1,23)	0,534
- Incremento igual a 1	65 (28,4)	46 (24,6)	1,10 (0,96-1,27)	0,156
- Sin cambios/disminución	121 (52,8)	171 (59,4)	1,00	-
Grado de variación de ARS entre el ingreso y el día 1				
- Incremento mayor o igual a 2	9 (3,9)	9 (3,9)	0,73 (1,39-1,39)	0,964
- Incremento igual a 1	63 (27,5)	62 (21,5)	1,12 (0,97-1,28)	0,107
- Sin cambios/disminución	157 (68,6)	217 (75,3)	1,00	-
Grado de variación de ACB entre el ingreso y el día 1				
- Incremento mayor o igual a 2	75 (32,8)	63 (21,9)	1,20 (1,05-1,37)	0,008
- Incremento igual a 1	33 (14,4)	33 (11,5)	1,17 (0,98-1,40)	0,084
- Sin cambios/disminución	121 (52,8)	192 (66,7)	1,00	-
Grado de variación de DBI entre el día 1 y el ingreso				
- Incremento mayor o igual a 1	20 (8,7)	14 (4,9)	1,37 (1,09-1,73)	0,007
- Incremento mayor que 0 y menor a 1	85 (37,1)	99 (34,4)	1,10 (0,97-1,25)	0,117
- Sin cambios/disminución	124 (54,1)	175 (60,8)	1,00	-

a Regresión binomial negativa

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IRR: *Incidence Rate Ratio*; N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes); -: categoría base

7.6.1.2 Variables no relacionadas con la farmacoterapia

Con el objetivo de facilitar la visualización de las posibles diferencias de las variables de estudio en relación a la duración de hospitalización se categorizó esta variable en dos grupos; duración de hospitalización inferior o igual a siete días y duración de hospitalización mayor a siete días. Para el análisis estadístico se realizó una regresión binomial negativa.

La presencia de inestabilidad, caídas en los tres y en los doce meses previos, mayor funcionalidad según el índice de Barthel y el ingreso en servicios quirúrgicos fueron factores de riesgo para una duración de estancia prolongada. Lo mismo se observó para los niveles

bajos de hemoglobina y albúmina. Por otra parte, la presencia de demencia y mayor edad fueron factores protectores. Todo ello ha quedado reflejado en la Tabla 43.

Tabla 43. Estancia hospitalaria y factores no relacionados con la farmacoterapia: análisis univariante

Variables	Estancia superior a 7 días	Estancia inferior o igual a 7 días	IRR (IC95%) ^a	p
N (%)	229 (44,3)	288 (55,7)	-	-
Demográficas				
Edad (años), media (IC95%)	86,6 (6,3)	87,4 (7,4)	0,98 (0,97-0,99)	0,001
Sexo, n (% mujeres)	141 (61,6)	178 (61,8)	1,01 (0,89-1,14)	0,827
Relacionadas con la patología y el episodio de hospitalización				
Comorbilidad				
Índice de Charlson, mediana (RIQ)	6,0 (2,0)	6 (2,0)	1,02 (0,98-1,06)	0,198
Índice CIRS-G, mediana (RIQ)	16,0 (7,0)	15 (7,5)	1,01 (0,99-1,01)	0,199
Índice de gravedad, mediana (RIQ)	2,4 (0,5)	2,4 (0,5)	0,92 (0,82-1,04)	0,209
Función mental				
MMSE, media (IC95%)	21,6 (18,8-24,7)	15,5 (13,6-17,5)	1,06 (0,98-1,15)	0,159
Deterioro cognitivo, n (%)	87 (38,0)	124 (43,1)	0,82 (0,58-1,18)	0,288
Demencia, n (%)	47 (20,5)	79 (27,4)	0,80 (0,69-0,91)	0,001
Delirium prevalente, n (%)	28 (12,2)	46 (16,0)	0,73 (0,44-1,21)	0,228
Actividades de la vida diaria				
Índice de Barthel, mediana (RIQ)	65 (50)	20 (72,5)	1,01 (1,01-1,02)	<0,001
Movilidad, n (%)				
- Inestable	78 (34,1)	63 (21,9)	1,20 (1,03-1,36)	0,015
- Inmovilizado	40 (17,5)	74 (25,7)	1,05 (0,91-1,22)	0,181
- Normal	110 (48,0)	149 (51,7)	1,00	-
- Desconocido	1 (0,4)	2 (0,7)	na	na
Caídas en los 3 meses previos, n (%)	79 (34,5)	50 (17,4)	1,39 (1,22-1,58)	<0,001
Caídas en los 12 meses previos, n (%)	69 (30,1)	62 (21,5)	1,18 (1,04-1,35)	0,012
Número de caídas en los 12 meses previos, mediana (RIQ)	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,3)	1,11 (1,03-1,20)	0,005
Pacientes con déficit sensorial, n (%)				
- Visual	39 (17,0)	55 (19,1)	1,08 (0,91-1,28)	0,375
- Auditivo	38 (16,6)	50 (17,4)	1,03 (0,86-1,23)	0,730
- Combinado	74 (32,3)	82 (28,5)	1,06 (0,92-1,27)	0,400

Variables	Estancia superior a 7 días	Estancia inferior o igual a 7 días	IRR (IC95%) ^a	p
N (%)	229 (44,3)	288 (55,7)	-	-
- Sin déficit	71 (31,0)	93 (32,3)	1,00	-
- Desconocido	7 (3,1)	9 (3,1)	na	na
Institucionalizado, n (%)				
- Sí	34 (14,9)	55 (19,1)	0,87 (0,73-1,01)	0,110
- No	195 (85,1)	233 (80,9)	1,00	-
Ingresos en los 3 meses previos, n (%)	44 (19,2)	66 (22,9)	0,95 (0,82-1,09)	0,458
Ingresos en los 12 meses previos, n (%)	62 (27,0)	69 (23,9)	0,93 (0,82-1,05)	0,239
Número de ingresos en los 12 meses previos, mediana (RIQ)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,97 (0,91-1,02)	0,213
Hemoglobina, n (%)				
- Mayor 17,5 g/dL (hombres) y 14,8 g/dL (mujeres)	10 (4,4)	21 (7,3)	0,93 (0,66-1,33)	0,612
- De 12,0 a 17,5 g/dL (hombres) y de 11,8 a 14,8 g/dL (mujeres)	130 (56,8)	170 (59,0)	1,00	-
- Menor a 12,0 g/dL (hombres) y 11,8 g/dL (mujeres)	88 (38,4)	93 (32,3)	1,13 (1,02-1,29)	0,044
- Desconocido	1 (0,4)	4 (1,4)	na	na
Leucocitos, n (%)				
- Menor a $4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$	3 (1,3)	1 (0,3)	1,11 (0,58-2,15)	0,744
- De $4,0$ a $11 \times 10^3/\mu\text{L}$	131 (57,2)	166 (57,6)	1,00	-
- Mayor a $11 \times 10^3/\mu\text{L}$	94 (41,0)	117 (40,6)	1,01 (0,89-1,13)	0,889
- Desconocido	1 (0,4)	4 (1,4)	na	na
Proteína C Reactiva, n (%)				
- Mayor a 5 mg/L	105 (45,8)	177 (61,5)	0,92 (0,75-1,13)	0,423
- Menor o igual a 5 mg/L	22 (9,6)	27 (9,4)	1,00	-
- Desconocido	102 (44,5)	84 (29,2)	na	na
Albúmina, n (%)				
- Menor a 3,4 mg/dL	61 (26,6)	67 (23,3)	1,29 (1,07-1,57)	0,008
- De 3,4 a 4,8 mg/dL	21 (9,2)	53 (18,4)	1,00	-
- Desconocido	147 (64,2)	168 (58,3)	na	na
Urea, n (%)				
- Mayor a 50 mg/dL	56 (24,4)	64 (22,2)	0,95 (0,82-1,09)	0,487
- De 15 a 50 mg/dL	106 (46,3)	187 (64,9)	1,00	-

Variables	Estancia superior a 7 días	Estancia inferior o igual a 7 días	IRR (IC95%) ^a	p
N (%)	229 (44,3)	288 (55,7)	-	-
- Desconocido	67 (29,3)	37 (12,8)	na	na
Creatinina, n (%)				
- Mayor a 1,2 mg/dL	88 (38,4)	107 (37,1)	1,02 (0,90-1,15)	0,748
- De 0,3 a 1,2 mg/dL	140 (61,1)	178 (61,8)	1,00	-
- Desconocido	1 (0,4)	3 (1,0)	na	na
Sodio, n (%)				
- Menor a 135 mmol/L	32 (14,0)	43 (14,9)	0,98 (0,83-1,15)	0,828
- De 135 a 148 mmol/L	185 (80,8)	224 (77,8)	1,00	-
- Mayor a 148 mmol/L	11 (4,8)	19 (6,6)	0,91 (0,71-1,18)	0,491
- Desconocido	1 (0,4)	2 (0,7)	na	na
Relacionadas con el ingreso, el alta y el seguimiento				
Servicio quirúrgico, n (%)	74 (32,3)	27 (9,4)	1,60 (1,40-1,83)	<0,001
Delirium incidente, n (%)	24 (10,5)	25 (8,7)	1,10 (0,90-1,34)	0,340
Mortalidad hospitalaria, n (%)	14 (6,1)	21 (7,3)	0,92 (0,73-1,17)	0,515

^a Regresión binomial negativa.

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRR: *Incidence Rate Ratio*; N (%) Número de pacientes (porcentaje de pacientes); nc: no calculable

7.6.2 Análisis multivariante

En el análisis multivariante se incluyeron las variables relacionadas con la farmacoterapia que mostraron relación con la duración de la hospitalización en el análisis univariante: ARS y ACB al ingreso, ADS crónico al ingreso y diferencia de carga entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización según las escalas ACB y DBI.

Debido a la elevada influencia del tipo de servicio de hospitalización sobre la duración de hospitalización se han realizado también análisis multivariantes independientes para los servicios médicos y quirúrgicos. Los modelos propuestos se han corregido por edad, índice CIRS-G, inestabilidad en la marcha, caídas en los tres meses previos y demencia. En la Tabla 44 se muestran tres modelos multivariantes diseñados para evaluar la relación entre la carga anticolinérgica y la duración de la estancia hospitalaria.

Tras el análisis multivariante por tipo de servicio, sólo una mayor carga anticolinérgica al ingreso, según ACB, mantuvo la relación, como factor protector, con la duración de hospitalización, aunque exclusivamente en servicios médicos.

Tabla 44. Duración de la estancia hospitalaria y magnitud de carga anticolinérgica: análisis multivariante

Variable	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c		Modelo 4 ^c	
	IRR (IC95%)	p	IRR (IC95%)	p	IRR (IC95%)	p	IRR (IC95%)	p
Carga anticolinérgica al ingreso								
ADSi crónico	0,95 (0,90-1,00)	0,066	0,95 (0,90-1,01)	0,068	0,95 (0,90-1,01)	0,084	0,95 (0,90-1,01)	0,088
ARSi	0,90 (0,83-0,98)	0,017	0,92 (0,84-0,99)	0,029	0,91 (0,84-0,99)	0,038	0,92 (0,84-0,99)	0,041
ACBi	0,91 (0,87-0,96)	<0,001	0,92 (0,88-0,96)	<0,001	0,92 (0,88-0,96)	0,001	0,93 (0,89-0,97)	0,001
Según carga anticolinérgica al ingreso y servicio de hospitalización								
ADSi crónico y servicio médico	0,97 (0,92-1,03)	0,372	0,96 (0,91-1,02)	0,201	0,97 (0,91-1,02)	0,283	0,96 (0,91-1,02)	0,232
ARSi y servicio médico	0,93 (0,85-1,01)	0,121	0,95 (0,87-1,03)	0,242	0,81 (0,60-1,10)	0,255	0,96 (0,88-1,05)	0,557
ACBi y servicio médico	0,90 (0,86-0,95)	<0,001	0,91 (0,86-0,96)	<0,001	0,91 (0,86-0,96)	0,001	0,93 (0,89-0,98)	0,003
ADSi crónico y servicio quirúrgico	0,94 (0,84-1,03)	0,150	0,93 (0,84-1,03)	0,147	0,91 (0,82-1,01)	0,069	0,91 (0,82-1,01)	0,068
ARSi y servicio quirúrgico	0,86 (0,72-1,02)	0,097	0,89 (0,72-1,02)	0,093	0,88 (0,74-1,04)	0,150	0,92 (0,78-1,08)	0,153
ACBi y servicio quirúrgico	0,96 (0,88-1,04)	0,299	0,96 (0,88-1,03)	0,285	0,95 (0,88-1,03)	0,195	0,96 (0,88-1,04)	0,311

Regresión binomial negativa corregida ^a por CirsG; ^b edad, CirsG; ^c CirsG, edad, inestabilidad, caídas 3 meses antes; ^d CirsG por edad, inestabilidad, caídas en los 3 meses anteriores, demencia.
 IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IRR: *Incidence Rate Ratio*.

Tabla 45. Duración de la estancia hospitalaria y grado de variación de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1: análisis multivariante

Variable	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c		Modelo 4 ^c	
	IRR (IC95%)	p	IRR (IC95%)	p	IRR (IC95%)	p	IRR (IC95%)	p
Grado de variación de ACB entre el ingreso y el día 1								
Incremento mayor o igual a 2	1,20 (1,05-1,37)	0,007	1,27 (1,11-1,45)	0,001	1,16 (1,01-1,34)	0,028	1,17 (1,02-1,33)	0,021
Incremento igual a 1	1,17 (0,98-1,40)	0,077	1,19 (1,00-1,42)	0,043	1,16 (0,96-1,40)	0,112	1,14 (0,96-1,35)	0,129
Sin cambios/disminución	1,00		1,00		1,00		1,00	
Grado de incremento de DBI entre el ingreso y el día 1								
Incremento mayor o igual a 1	1,38 (1,09-1,74)	0,007	1,43 (1,13-1,79)	0,002	1,30 (1,03-1,63)	0,024	1,33 (1,06-1,66)	0,012
Incremento mayor que 0 y menor que 1	1,11 (0,98-1,26)	0,095	1,13 (0,99-1,27)	0,059	1,03 (0,91-1,17)	0,614	1,05 (0,93-1,18)	0,455
Sin cambios/disminución	1,00		1,00		1,00		1,00	
Grado de variación de ACB entre el ingreso y el día 1 y tipo de servicio								
Incremento mayor o igual a 2 y servicio médico	0,96 (0,77-1,209)	0,714	0,99 (0,80-1,23)	0,937	0,98 (0,76-1,25)	0,862	1,00 (0,81-1,25)	0,957
Incremento igual a 1 y servicio médico	1,04 (0,89-1,22)	0,609	1,09 (0,93-1,27)	0,277	1,07 (0,92-1,27)	0,358	1,09 (0,94-1,27)	0,259
Sin cambios/disminución y servicio médico	1,00		1,00		1,00		1,00	
Incremento mayor o igual a 2 y servicio quirúrgico	1,14 (0,87-1,50)	0,540	1,14 (0,86-1,50)	0,361	1,15 (0,86-1,54)	0,344	1,23 (0,94-1,62)	0,145
Incremento igual a 1 y servicio quirúrgico	1,19 (0,94-1,52)	0,155	1,18 (0,92-1,53)	0,185	1,19 (0,92-1,54)	0,184	1,30 (0,99-1,69)	0,060
Sin cambios/disminución y servicio quirúrgico	1,00		1,00		1,00		1,00	
Grado de variación de DBI entre el ingreso y el día 1 y tipo de servicio								
Incremento mayor o igual a 1 y servicio médico	1,20 (0,85-1,66)	0,298	1,29 (0,93-1,79)	0,125	1,30 (0,93-1,79)	0,116	1,06 (0,76-1,43)	0,781
Incremento mayor que 0 y menor a 1 y servicio médico	0,97 (0,84-1,12)	0,663	0,98 (0,85-1,13)	0,807	0,95 (0,82-1,09)	0,462	1,01 (0,79-1,30)	0,913
Sin cambios/disminución y servicio médico	1,00		1,00		1,00		1,00	
Incremento mayor o igual a 1 y servicio quirúrgico	1,10 (0,80-1,50)	0,553	1,09 (0,80-1,49)	0,568	1,05 (0,76-1,44)	0,781	1,07 (0,87-1,46)	0,677
Incremento mayor que 0 y menor a 1 y servicio quirúrgico	1,04 (0,82-1,32)	0,728	1,04 (0,81-1,32)	0,77	1,01 (0,79-1,30)	0,913	1,03 (0,80-1,32)	0,817
Sin cambios/disminución y servicio quirúrgico	1,00		1,00		1,00		1,00	

Regresión binomial negativa corregida ^a por CirsG; ^b edad, CirsG; ^c CirsG, edad, inestabilidad, caídas 3 meses antes; ^d CirsG por edad, inestabilidad, caídas en los 3 meses anteriores, demencia.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IRR: *Incidence Rate Ratio*.

DISCUSIÓN

8 DISCUSION

Con objeto de facilitar la lectura de la discusión, y a modo de pequeño resumen, hemos redactado este párrafo con los principales resultados que hemos encontrado. Como resultado principal se identificó un mayor riesgo de fallecer en los seis meses posteriores al alta hospitalaria en pacientes expuestos a mayor anticolinérgica al alta según la escala ACB y ARS, así como a un mayor incremento de carga durante la hospitalización según ACB. Este riesgo fue mayor en pacientes con deterioro cognitivo. Asimismo, se identificaron importantes diferencias entre escalas que afectaron tanto al porcentaje de exposición general a fármacos anticolinérgicos como a las covariables de estudio. Además, durante la hospitalización se produjeron incrementos significativos de carga anticolinérgica en todas las escalas, que se mantuvieron al alta según ADS y ACB. Por último, consideramos que la relación identificada entre carga anticolinérgica al ingreso y en los primeros días de la hospitalización con la mortalidad hospitalaria y con la duración de la estancia hospitalaria puede ser consecuencia de la influencia de diversos factores de confusión.

8.1 MORTALIDAD A LOS SEIS MESES TRAS EL ALTA

Este trabajo de Tesis Doctoral ha permitido determinar la mortalidad a los seis meses en un grupo de pacientes mayores de 80 años, ingresados en un hospital de tercer nivel debido a un episodio agudo. La mortalidad a los seis meses tras el alta en nuestros pacientes fue del 16,4%. Este dato es similar al 13,2% y 15,3% descrito en los estudios internacionales de hospitalización de pacientes mayores de Cohen et al.³⁶⁰. No obstante, es ligeramente inferior a la descrita por otros autores de nuestro ámbito. En España, la mortalidad en los seis meses posteriores al alta hospitalaria es superior, y se sitúa entre el 26,1%¹⁰⁸ y el 29,1%^{107,109}. Esto puede deberse a que, a diferencia de nuestro estudio, los pacientes incluidos en los mencionados estudios nacionales no excluyen población con enfermedad onco-hematológica. Por ejemplo, el citado estudio de Gallego González et al. presenta un 14% de pacientes con diagnóstico de neoplasia¹⁰⁷. La presencia de enfermedad onco-hematológica es un factor de riesgo para la supervivencia y la mortalidad hospitalaria^{46,107,361}, lo que explicaría una supervivencia a los seis meses inferior a la descrita

en nuestro estudio. Otros estudios nacionales, como el de Chivite et al. describe una mortalidad del 26% a los doce meses tras el alta³⁶². Esta mortalidad es inferior a la descrita a los seis meses por Gallego González et al. y Espauella et al. y más similar a la observada en nuestro estudio^{107,109}.

El análisis de los **diagnósticos** mayoritarios de nuestros pacientes al ingreso permite observar una mortalidad más comparable con la de otros autores. Los diagnósticos principales en nuestro estudio fueron la infección respiratoria (17,4%) y la insuficiencia cardíaca descompensada en servicios médicos (13,9%) y la fractura de cadera en servicios quirúrgicos (12,8%). La distribución de los diagnósticos principales al ingreso descritos por Sevilla-Sánchez et al., es similar a la de nuestro estudio: el primer lugar lo ocupan los ingresos debidos a infecciones respiratorias (19,1%), mientras que el segundo lugar lo ocupan los eventos cardiovasculares (13,9%). Resultados similares pueden encontrarse también en el estudio de López Pardo et al., que identifican como los diagnósticos más frecuentes la infección respiratoria (neumonía) con un 14,9%, y la insuficiencia cardíaca, con un 21,9%¹⁰⁸. En el análisis **por diagnóstico** de la **mortalidad al alta** en nuestro estudio, encontramos igualmente similitudes con los resultados de otros autores. En nuestro estudio el 28,6% de los pacientes que ingresaron por infección respiratoria fallecieron en los seis meses posteriores al alta. Esto es similar a la mortalidad del 22% a los seis meses tras el alta en hospitalizaciones por neumonía descrito por Pilotto et al.⁸⁵, así como con los datos de mortalidad a los doce meses del 20,8% descrito por Yende et al.³⁶³ y del 27,8% descrito por Carriere et al.¹²⁶. Asimismo, la mortalidad al alta de los pacientes hospitalizados por fractura de cadera de nuestro estudio alcanzó el 18,7%, por lo que es similar a la mortalidad de entre el 15,9%³⁶⁴ y el 16,4%³⁶⁵ descrita en estudios europeos. También en el ámbito nacional, pueden encontrarse resultados de mortalidad a los seis meses en pacientes con fractura de cadera que fueron similares a los nuestros. Duaso et al. describen una mortalidad 22% en los seis meses posteriores a una hospitalización por fractura de cadera³⁶⁶.

Es difícil realizar una comparación de nuestro estudio con otros que han evaluado la influencia de la carga anticolinérgica sobre la mortalidad al alta debido a los siguientes motivos:

1) La mayor parte de estos estudios presentan un periodo de seguimiento mayor a los seis meses de nuestro estudio. Lattanzio et al., Corsonello et al. y Gutiérrez-Valencia et al. identifican una mortalidad a los doce meses tras el alta de entre el 15%²⁹⁶ y el 21,9%^{296,297,303}. Del mismo modo, en el ámbito nacional, Sevilla-Sánchez et al. describen una mortalidad del 14,4% a los doce meses¹⁷⁸. Por ello, si tenemos en cuenta nuestro inferior periodo de seguimiento podemos estimar que nuestra muestra presentó una menor supervivencia que los mencionados estudios. Es destacable que en algunos de los citados estudios este seguimiento prolongado va acompañado con la actualización periódica de la medicación domiciliaria, que se reevalúa a los tres, seis y doce meses tras el alta^{296-298,303}. No obstante, ni el estudio de Mangoni et al., ni el de Sevilla-Sánchez et al., que también realizan un seguimiento de doce meses, abordan la actualización de la farmacoterapia durante el periodo de estudio^{178,273}. En este sentido, es necesario destacar que Gutiérrez-Valencia et al. muestran que, en los tres primeros meses de seguimiento, el 92,2% de los pacientes presentan la misma carga anticolinérgica que la prescrita al alta hospitalaria (según la escala ARS). Si bien a los seis meses, este porcentaje de pacientes desciende ligeramente hasta el 90,6%, sigue siendo elevado³⁰³. Nuestro estudio consideró limitar el seguimiento a seis meses, ya que la probabilidad de que la carga se hubiera visto modificada en ese periodo sería menor que en un seguimiento de doce meses. El equipo investigador decidió categorizar la variable de carga anticolinérgica al alta, en lugar de utilizar la magnitud de carga en sí misma. Esto se debe a que se consideró que la categorización de carga se modificaría menos que la magnitud de carga en un periodo de seis meses, por lo que podría reducirse el posible sesgo asociado a la modificación de carga tras el alta.

2) La medida de la comorbilidad en los diferentes estudios es muy variable. No es posible realizar una comparación de la comorbilidad de nuestros pacientes con respecto a algunos de los estudios. En concreto Lattanzio et al., Corsonello et al. y McIsaac et al. no miden comorbilidad a través de índices sino que identifican la presencia de ciertas enfermedades como hipertensión, diabetes, fibrilación auricular, ictus, enfermedad obstructiva crónica^{296-298,321}. Nuestra muestra presentó una comorbilidad de 6,0 según índice de Charlson. De forma similar el estudio de Sevilla-Sánchez et al., describe valores de 6,2 en pacientes expuestos a anticolinérgicos y 6,1 en no expuestos¹⁷⁸.

3) Nuestro estudio incluyó pacientes que cursaron con hospitalizaciones en distintos servicios de ingreso, tanto médicos como quirúrgicos. La inclusión de pacientes ingresados en varios servicios es infrecuente en estudios que evalúan carga anticolinérgica. La mayor parte de ellos incluyen pacientes ingresados en Servicios de Geriátrica, y sólo algunos estudios incorporan además Servicios de Medicina Interna^{296–298,309}. Es necesario destacar que, tal y como establece el metanálisis de Ellis et al. y su revisión sistemática Cochrane, la evaluación geriátrica integral durante el ingreso hospitalario aumenta la probabilidad de supervivencia tras el alta de un episodio agudo de hospitalización^{367,368}, lo que podría traducirse en diferencias entre nuestro estudio y otros de evaluación de carga anticolinérgica^{353,369}. La justificación de la decisión de incluir pacientes de distintos servicios se basa en el deseo de abarcar una muestra lo más representativa posible de la población mayor de 80 años que sufre hospitalización en nuestro país. Se ha descrito que en España, gran parte de los adultos hospitalizados no ingresan a cargo de servicios especializados en modelos de intervención geriátrica³⁷⁰. Además, se consideró que la inclusión de pacientes de distintos servicios permitiría estudiar un perfil más variado de anticolinérgicos.

A pesar de estas diferencias, los resultados obtenidos con respecto a las escalas anticolinérgicas evaluadas coinciden con los de la mayoría de estudios discutidos.

8.1.1 Variables relacionadas con la farmacoterapia

8.1.1.1 Análisis del grado de exposición a carga anticolinérgica al alta

8.1.1.1.1 Exposición a carga anticolinérgica al alta según la escala ACB

Nuestro estudio estableció una relación entre la exposición a la carga anticolinérgica según la escala ACB y un mayor riesgo de fallecer en los seis meses tras el alta hospitalaria. En pacientes ingresados en servicios quirúrgicos se estableció para una carga anticolinérgica superior o igual a 2 (HR = 4,80), mientras que en servicios médicos lo hizo para una carga anticolinérgica mayor o igual a 1 (HR = 2,30). Los únicos estudios que evalúan la relación entre la escala ACB y la mortalidad son los de Lattanzio et al., Corsonello et al. y Mangoni et al.^{273,296–298}. El primer estudio publicado por Lattanzio et al. identifica, de manera similar a lo descrito en nuestro estudio, un riesgo incrementado de fallecer en los doce meses

posteriores al alta en pacientes expuestos a ACB mayor o igual a 2 (HR = 1,69) en la totalidad de los pacientes incluidos²⁹⁷. Además de este análisis general, el estudio de Lattanzio et al. realiza un desglose de los pacientes en función de la presencia de deterioro cognitivo, donde también podemos encontrar similitudes²⁹⁷.

En nuestro estudio, los pacientes sin deterioro cognitivo expuestos a carga anticolinérgica tuvieron un riesgo tres veces mayor de fallecer que aquellos pacientes sin deterioro cognitivo no expuestos a carga anticolinérgica (HR = 3,43 en pacientes expuestos a una carga ACB igual a 1 y HR = 3,21 en pacientes expuestos a ACB mayor o igual a 2). El estudio de Lattanzio et al. describe igualmente un riesgo significativamente superior en pacientes con ACB mayor o igual a 2, en dos de los tres modelos propuestos (HR=1,95 en el modelo corregido por más covariables), aunque no en pacientes expuestos a ACB igual a 1²⁹⁷. De manera similar, nuestros resultados mostraron que los pacientes sin deterioro cognitivo expuestos a una carga anticolinérgica ACB igual a 1 (HR = 3,43), y los pacientes con deterioro cognitivo no expuestos a carga anticolinérgica, presentaron un riesgo similar de fallecer en el periodo de estudio (HR = 3,94). Esto no se observa en el estudio de Lattanzio et al., puesto que los riesgos descritos no alcanzan significación estadística, aunque muestran la misma tendencia (HR = 1,45 (0,75-2,82) vs. HR = 1,35 (0,72-2,53))²⁹⁷. Por último, nuestros resultados mostraron que los pacientes con deterioro cognitivo expuestos a carga anticolinérgica (ACB mayor a 1), presentaron el doble de incremento del riesgo de fallecer que aquellos pacientes con deterioro cognitivo no expuestos a anticolinérgicos (HR = 6,74 y 6,14 para ACB igual a 1 y mayor o igual a 2 respectivamente frente a HR = 3,94). Lattanzio et al. sólo describen este riesgo incrementado en pacientes con ACB mayor o igual a 2 (HR = 2,04), pero no en exposiciones a ACB igual a 1²⁹⁷. Así, a diferencia de lo descrito por otros autores, nuestro estudio detectó un mayor un riesgo de fallecer en los seis meses posteriores al alta en pacientes expuestos incluso a carga anticolinérgica baja. Esto sería compatible con las conclusiones de otros autores que señalan la importancia de atender a los fármacos con carga anticolinérgica baja, especialmente en pacientes con demencia^{303,371}.

Por otra parte, tanto el estudio de Corsonello et al. como un estudio posterior de Lattanzio et al. también muestran asociaciones entre la escala ACB y una menor supervivencia al alta^{296,298}. Corsonello et al. describen un mayor riesgo de fallecer en los seis

meses posteriores al alta, en pacientes expuestos a ACB mayor o igual a 2 en pacientes con síntomas de depresión (HR = 3,7)²⁹⁶.

En nuestro estudio no fue posible realizar un análisis en función de la dependencia debido al escaso número de datos de funcionalidad (índice de Barthel) disponibles. Lattanzio et al. realizan un desglose en función de la presencia de dependencia y encuentran un mayor riesgo en pacientes expuestos a ACB mayor o igual a 2 en estos pacientes (HR = 2,25)²⁹⁸.

A pesar de las coincidencias identificadas entre nuestros resultados y los de Lattanzio et al. y Corsonello et al., es destacable que la magnitud del riesgo en nuestro análisis fue superior a la descrita en los citados estudios²⁹⁶⁻²⁹⁸. Las diferencias en la magnitud del riesgo podrían explicarse por la mayor media de edad en nuestros pacientes y la mayor susceptibilidad a los factores de riesgo en pacientes mayores. Además, como hemos mencionado, ambos estudios realizan un seguimiento de la carga anticolinérgica tras el alta. Dicha reevaluación se utiliza como covariable en análisis multivariante, lo que permite un ajuste que no pudo realizarse en nuestro estudio al carecer de estos datos²⁹⁶⁻²⁹⁸.

Por último, nuestros resultados difieren de los descritos por Mangoni et al., que no encuentran una relación entre la escala ACB y una mayor mortalidad al alta aunque sí entre las escalas ARS (HR = 1,6) y DBI (HR = 4,5)²⁷³, que se discutirá en los siguientes apartados. Dicho estudio, no obstante, incluye un bajo número de pacientes y evalúa la mortalidad a los doce meses sin actualizar el tratamiento farmacológico durante este periodo. Además, la carga anticolinérgica se evalúa en magnitud y no según grados de exposición, por lo que el impacto de la ausencia de actualización del tratamiento al alta sería de mayor importancia.

8.1.1.1.2 Exposición a carga anticolinérgica al alta según la escala ARS

Nuestro estudio identificó un mayor riesgo de fallecer tras el alta en pacientes expuestos a valores de ARS iguales 1 (HR = 1,69) que no se identificó para cargas anticolinérgicas elevadas (ARS mayores o iguales a 2), ni en el total de la muestra, ni cuando se realizó un desglose por tipo de servicio. Estos resultados son similares a los estudios de Gutiérrez-Valencia et al., que no logran identificar una relación entre la mortalidad al alta con

respecto a la carga anticolinérgica según la escala ARS^{303,319}, pero que sí describen dicha asociación entre la mortalidad y los anticolinérgicos de baja actividad incluidos en la escala anticolinérgica de Durán³⁰³.

Nuestros resultados difieren tanto de los resultados de Mangoni et al., que incluye pacientes de servicios médicos²⁷³, como de los resultados del estudio de Mclsaac et al., que incluye pacientes quirúrgicos³²¹. El estudio de Mangoni et al., cuyas limitaciones ya se han discutido, muestra un pequeño aumento del riesgo de mortalidad asociado a la magnitud de carga según ARS tanto a los tres meses (HR = 1,4) como a los doce tras el alta (HR = 1,6)²⁷³. El estudio de Mclsaac et al., describe, de manera similar, una relación entre una mayor carga anticolinérgica al alta según la escala ARS y una menor supervivencia a los tres meses³²¹. Como hemos comentado, este estudio incluye exclusivamente pacientes quirúrgicos, principalmente representados por pacientes ingresados por cirugía de cadera (23,5%) y de rodilla (39,3%). En los pacientes quirúrgicos de nuestro estudio, la carga anticolinérgica superior a 1, según ARS, mostró una asociación con mayor mortalidad en modelos corregidos por edad y comorbilidad y una tendencia en el resto de modelos. El estudio de Mclsaac et al. cuenta con una muestra de pacientes quirúrgicos muy superior a la de nuestro estudio, ya que incluye casi 245.000 pacientes, lo que supone una elevada potencia y puede explicar las diferencias con nuestros resultados³²¹.

Por último, nuestros resultados sí identificaron una relación significativa entre la exposición a ARS y la mortalidad tras el alta cuando se realizó un desglose por presencia de deterioro cognitivo. Los pacientes con deterioro cognitivo expuestos a ARS presentaron mayor riesgo que los pacientes no expuestos sin deterioro cognitivo (HR = 3,22 en ARS mayor o igual a 2 y HR = 3,38 en ARS mayor o igual a 1). De manera similar a lo descrito en la escala ACB, el riesgo de mortalidad en los seis meses posteriores al alta fue similar en el grupo de pacientes sin deterioro cognitivo expuestos a ARS igual a 1 (HR = 2,37) y los pacientes con deterioro cognitivo no expuestos a carga (HR = 2,77). Los estudios de Mangoni et al. y Mclsaac et al. no realizan esta clasificación, por lo que no es posible realizar una comparativa a este nivel^{273,321}.

8.1.1.1.3 Exposición a carga anticolinérgica al alta según las escalas ADS y DBI

El resto de escalas evaluadas en nuestro estudio no mostraron relación con la mortalidad al alta. Esto es similar a la ausencia de asociación descrita por Sevilla-Sánchez et al., con respecto a las escalas ADS y DBI¹⁷⁸. Nuestros resultados difirieron en cambio con los publicados en el estudio de Mangoni et al., en que describen una relación entre la mortalidad al alta, no sólo con la escala ARS, sino también con la escala DBI²⁷³. Es destacable que el riesgo descrito con la escala DBI se asocia tanto con la mortalidad a los tres (HR = 3,2) como a los doce meses (HR = 4,5). En este caso, para el análisis de los resultados del índice DBI, es necesario destacar que el estudio de Mangoni et al. utiliza exclusivamente el componente anticolinérgico del índice para identificar la relación²⁷³, mientras que en nuestro estudio se utilizaron los dos componentes (anticolinérgico y sedante). En nuestro caso, no fue posible utilizar únicamente el componente anticolinérgico porque no existe en España una adaptación completa de la escala que permita diferenciar qué medicamentos deben considerarse exclusivamente anticolinérgicos o exclusivamente sedantes para la totalidad de medicamentos incluidos en la escala DBI. En este sentido, es necesario destacar que el estudio de Villalba-Moreno et al. establece el valor de δ , es decir la dosis mínima recomendada definida en nuestro país, no obstante, no diferencia en la clasificación el componente anticolinérgico del sedante²⁷⁴. Si bien podría utilizarse la lista de consenso irlandesa publicada por Byrne et al., ésta deja sin clasificar fármacos que frecuentemente formaron parte del tratamiento domiciliario y/o hospitalario de los pacientes de nuestro estudio (concretamente silodosina, tranilcipromina y tamsulosina)²⁶². Además, la clasificación propuesta por Byrne et al., considera como exclusivamente sedantes, en lugar de como anticolinérgicos y sedantes, fármacos incluidos en otras de las escalas anticolinérgicas evaluadas, como fluoxetina (anticolinérgica según ADS), fentanilo (anticolinérgico según ADS y ACB), oxcarbamazepina (anticolinérgico según ADS y ACB) y haloperidol (anticolinérgico según ARS y ACB), entre otros²⁶² por lo que creemos que utilizarla podría suponer introducir un sesgo en nuestro estudio.

8.1.1.2 Análisis del grado de variación de carga entre el ingreso y el alta

8.1.1.2.1 Incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta según la escala ACB

Los resultados del análisis de supervivencia multivariante de nuestro estudio mostraron que un incremento de más de 2 puntos en la escala ACB entre el ingreso y el alta se relacionó con una mayor mortalidad al alta, tanto en servicios médicos (HR = 2,29) como en quirúrgicos (HR = 5,86). Del mismo modo, un incremento superior a 2 puntos de ACB se relacionó con mayor mortalidad tras el alta tanto en pacientes con deterioro cognitivo (HR = 2,58) como sin él (HR = 5,73). La elevada magnitud de los HR de pacientes quirúrgicos y los pacientes sin deterioro cognitivo puede deberse al escaso número de pacientes fallecidos dentro de los mencionados grupos, lo que es coherente con los amplios intervalos de confianza identificados 5,86 (1,12 - 30,42) en pacientes quirúrgicos y 5,73 (1,67 - 19,6) en pacientes sin deterioro cognitivo. El estudio de Lattanzio et al. también aborda el incremento de carga entre el ingreso y el alta según ACB y muestra un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo y un incremento de ACB mayor o igual a 2 en dos de los tres modelos de ajuste propuestos (HR = 1,64 en el modelo corregido por más covariables), concretamente en aquellos en los que no corrigen por la presencia de ciertas comorbilidades²⁹⁷.

El incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta puede ser reflejo de la gravedad del ingreso o el aumento de la complejidad del paciente. Si bien nuestro equipo ha tratado de controlar la gravedad del ingreso a través de algunos marcadores bioquímicos, la comorbilidad de los pacientes no fue reevaluada al alta en nuestro estudio. Por ello, no sería posible diferenciar en qué medida la carga anticolinérgica al alta depende de la nueva comorbilidad del paciente tras el alta.

Si consideramos que el incremento de carga anticolinérgica se ha relacionado con una mayor mortalidad tras el alta sólo para ACB, tanto en nuestro estudio como en otros²⁹⁷, debemos atender a las diferencias de clasificación entre las escalas estudiadas. Las escalas ADS y ACB contemplan como anticolinérgicos a fármacos del subgrupo H02A-corticoesteroides de uso sistémico, mientras que las escalas ARS y DBI no puntúan como

anticolinérgicos ninguno de estos fármacos. La escala ADS clasifica como anticolinérgicos a los corticoides como dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona, mientras que la escala ACB sólo considera a prednisona e hidrocortisona. Las prescripciones de corticoides incluidos en la escala ADS supusieron el 7,5% de las prescripciones de anticolinérgicos, cuyo principal representante fue la metilprednisolona, uno de los medicamentos más prescritos al alta, a diferencia de las prescripciones de corticoides incluidas en la escala ACB, que supusieron el 0,7%. Las prescripciones de corticoesteroides al alta suelen establecerse en pauta descendente hasta su completa retirada, por lo que se considera que el elevado número de corticoesteroides incluidos en la escala ADS podría reducir la utilidad de esta escala para la identificación de asociaciones entre la carga anticolinérgica al alta y la mortalidad o la aparición de otros eventos tras el alta hospitalaria.

Existen otros factores que permiten explicar los diferentes resultados entre ADS y ACB. Sólo la escala ADS, incluye como anticolinérgicos fármacos de los subgrupos: R03A-adrenérgicos inhalatorios (salmeterol-fluticasona), J01G-aminoglucósidos antibacterianos (gentamicina), J01C-antibacterianos betalactámicos (piperacilina), J01F-macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (clindamicina) y J01X-Otros antibacterianos (vancomicina). Se considera que estos grupos no sólo son altamente prescritos durante el ingreso, lo que podría tener implicaciones en la mortalidad hospitalaria y la duración de la estancia, sino que su administración oral puede mantenerse tras el alta, hasta fin de tratamiento (clindamicina). La prescripción de medicamentos al alta está, por tanto, condicionada por los medicamentos prescritos durante el ingreso. Por su parte, la prescripción de medicamentos durante el ingreso y la hospitalización depende a su vez de que se encuentren incluidos en la Guía farmacoterapéutica (GFT) del hospital en el que se produce el ingreso. En el HURYC, durante la hospitalización pueden prescribirse medicamentos fuera de GFT con objeto de mantener el tratamiento domiciliario del paciente durante la estancia hospitalaria, no obstante, la práctica habitual consiste en el intercambio de los tratamientos fuera de GFT por equivalentes farmacoterapéuticos incluidos en la misma. Como consecuencia de las diferencias de clasificación entre escalas anticolinérgicas, que se discutirán en detalle en los apartados 8.2 y 8.3, la carga anticolinérgica durante la hospitalización y el alta podría variar entre hospitales que presenten determinadas

diferencias en sus GFT. Así, los hospitales cuya guía incluya metilprednisolona, como nuestro hospital, presentarían menores valores de carga según ACB que otro hospital cuya GFT incluya únicamente prednisolona (considerada como anticolinérgica según dicha escala). Esto constituiría una limitación importante de las escalas, que sería necesario considerar para realizar comparaciones de carga anticolinérgica entre hospitales.

Además de lo anterior, se considera que la carga anticolinérgica al alta según ACB podría estar actuando como un factor de confusión con respecto a otras variables que no se evaluaron en nuestro estudio, pero cuya relación con la mortalidad al alta se encuentra identificada, como la malnutrición y la presencia de depresión. En primer lugar, pese a que otros autores muestran una asociación entre un peor estado nutricional en pacientes mayores y una mayor mortalidad tras el alta^{111,372}, consideramos que la malnutrición no se abordó con profundidad en nuestro estudio ya que sólo se realizó una pequeña aproximación a través de los valores de albúmina al ingreso. Esta limitación puede tener una elevada importancia, ya que Kose et al. describen una relación entre mayor carga anticolinérgica y un peor estado nutricional al alta³⁷³. Pese a lo anterior, los estudios de Corsonello et al.²⁹⁶, Lattanzio et al.^{297,298}, Gutiérrez-Valencia et al.³⁰³ y Mangoni et al.²⁷³, no determinan el estado nutricional de los pacientes incluidos, ni al ingreso ni al alta. Por el contrario, los estudios Gutiérrez-Valencia et al.¹⁷⁸ y Sevilla-Sánchez et al.³¹⁹ determinan la presencia de malnutrición en sus pacientes, aunque no incluyen este dato en el análisis de supervivencia al alta. Estos estudios identifican entre un 24,5%³¹⁹ y un 29,4%¹⁷⁸ de pacientes con malnutrición y no muestran una distribución de malnutrición estadísticamente diferente entre pacientes expuestos y no expuestos a anticolinérgicos, aunque sí una tendencia a una mayor malnutrición en pacientes expuestos a anticolinérgicos (30,0% vs. 20,0%)¹⁷⁸. En segundo lugar, y de manera similar a lo descrito para malnutrición, Reichardt et al. describen la presencia de depresión y de síntomas depresivos como factor de riesgo en la mortalidad tras el alta³⁷⁴. En el estudio de Corsonello et al. también se identifica la presencia de síntomas depresivos como otro de los factores que, combinados con una elevada carga anticolinérgica, aumentan el riesgo de mortalidad²⁹⁶. Consideramos que la presencia de depresión y sus síntomas puede encontrarse estrechamente ligada a la prescripción de antidepresivos y, por tanto, a una mayor carga anticolinérgica. Por todo lo

anterior, consideramos una limitación en nuestro estudio no haber recogido datos sobre la presencia de depresión y el estado nutricional.

8.1.1.2.2 Incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta según ADS, ARS y DBI

El incremento de carga anticolinérgica del resto de escalas no se asoció con una mayor mortalidad al alta, ni siquiera en el análisis univariante. Hasta donde se conoce ningún estudio evalúa el impacto del incremento de carga según las escalas ADS, ARS y DBI sobre la mortalidad tras el alta.

8.1.2 Variables no relacionadas con la farmacoterapia

Para abordar la relación entre mortalidad al alta y carga anticolinérgica es necesario atender a las covariables que mostraron relación significativa con la variable dependiente. El análisis univariante realizado sobre las covariables de estudio mostró que la edad avanzada, una mayor comorbilidad, la presencia de deterioro cognitivo o demencia, una menor funcionalidad según el índice de Barthel, la presencia de déficit sensorial combinado, la inmovilización e inestabilidad, la institucionalización, haber cursado ingresos en el último año y la presencia de *delirium* prevalente fueron factores de riesgo en la mortalidad en los seis meses posteriores al alta. Lo mismo ocurre con la presencia de leucocitosis, hipoalbuminemia, con niveles elevados de creatinina, urea y sodio al ingreso, así como con la aparición de *delirium* durante el ingreso, un destino distinto a domicilio y el ingreso hospitalario en los seis meses posteriores al alta fueron igualmente un factor de riesgo para una mayor mortalidad al alta. Este estudio estableció la existencia de diferencias en la exposición a anticolinérgicos en las mencionadas covariables de estudio. Además, la distribución de estas covariables varió en gran medida entre el grupo de pacientes expuestos y no expuestos a anticolinérgicos en función de la escala utilizada, por lo que se discutirá de forma independiente en el apartado 8.2 Exposición a carga anticolinérgica.

A continuación, se discutirán las relaciones identificadas entre la mortalidad al alta y las mencionadas covariables:

En nuestro estudio, la **edad** avanzada se relacionó con menor probabilidad de supervivencia a los seis meses tras el alta en el análisis univariante, de manera similar a lo descrito por y Brossa Torruella et al.³⁷⁵ y Petersen et al.³⁷⁶. La mediana de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio, de 86,9 años, fue similar a la de otros estudios que evalúan la carga anticolinérgica en pacientes hospitalizados. Los estudios internacionales de Han et al., Lowry et al. y Dauphinot et al. incluyen pacientes con una edad media de entre 83 años y 85,4 años^{235,246,272}. Del mismo modo, los estudios nacionales de Sevilla-Sánchez et al. y Gutiérrez-Valencia, Izquierdo et al., describen una edad media muy similar a la de nuestro estudio, 86,8 años¹⁷⁸ y 88,3 años³⁰³, respectivamente.

Los pacientes con mayor **comorbilidad**, medida tanto según Charlson como según CIRS-G, presentaron mayor riesgo de fallecer en los seis meses posteriores al alta, de manera similar a lo descrito, entre otros, por Gallego González et al., con respecto a índice de Charlson¹⁰⁷, y Zekry et al. y Salvi et al., con respecto al índice CIRS-G^{377,378}. La mayor parte de los estudios que evalúan la relación de la carga anticolinérgica y las variables dependientes de nuestro estudio miden la comorbilidad según el índice de Charlson^{3,178,272,273,276,277,307}. Los datos de comorbilidad detectada en nuestro estudio, una mediana de índice de Charlson de 6,0, son similares a la mediana de 5,0 de Koshedo et al.²⁷⁶ y Lowry et al.²⁷⁸ así como a las medias de 5,5 y 6,1 descritas por Mangoni et al.²⁷³ y Sevilla-Sánchez et al.¹⁷⁸, respectivamente. Lattanzio et al. y Corsonello et al.²⁹⁶⁻²⁹⁸, determinan la presencia de comorbilidades concretas como hipertensión, diabetes, fibrilación auricular, ictus, enfermedad obstructiva crónica. Pocos estudios de carga anticolinérgica evalúan la comorbilidad según el índice CIRS-G. No obstante, nuestro equipo considera que existen razones para la utilización de este índice, que podemos resumir en tres puntos. 1) Algunos autores consideran que el índice de Charlson otorga un elevado peso a patologías poco prevalentes en adultos mayores, y no considerarlo concede un escaso peso a patologías altamente prevalentes como la demencia³⁷⁹. En nuestro estudio encontramos una muestra de lo anterior, ya que los pacientes ingresados en el Servicio de Geriátrica no tienen una comorbilidad superior a la del resto de servicios médicos según el índice de Charlson, pero sí según CIRS-G. Estos pacientes presentan la comorbilidad más alta del grupo de servicios médicos según CIRS-G, lo que concuerda con la baja valoración de síndromes geriátricos por parte del índice de Charlson. 2) Zelada Rodríguez et al. describen que este índice cuenta con una concordancia

inter-observador aceptable³⁸⁰. 3) Tal y como discutiremos en el apartado 8.2, todas las escalas anticolinérgicas evaluadas en este estudio mostraron una relación significativa entre la carga anticolinérgica al ingreso y la comorbilidad respecto a la escala CIRS-G. Por contra, sólo las escalas ADS y ACB mostraron dicha relación con el índice de Charlson. Por este motivo, en los análisis multivariante en los que se ha evaluado la carga anticolinérgica se ha utilizado el CIRS-G y no el índice de Charlson.

La escala CIRS-G a diferencia del índice de Charlson no solo puntúa la presencia de ciertas comorbilidades, sino que también puntúa el nivel de gravedad con las que éstas cursan. Nuestro estudio estableció una relación entre un mayor **índice de gravedad** del índice CIRS-G y una mayor mortalidad al alta, como ya describen Salvi et al. en su validación de la escala en población mayor hospitalizada³⁷⁷. Una mayor puntuación del índice de gravedad del CIRS-G, que alcanzó en nuestros pacientes 2,4 puntos de media, se relacionó con un mayor riesgo de mortalidad a los seis meses. Entre los estudios de carga anticolinérgica que utilizan este índice podemos destacar los estudios de Mayer et al.³⁸¹ y Pasina et al.²⁷⁹. El primero describe una puntuación del índice de gravedad 0,56, inferior por tanto al de nuestro estudio³⁸¹. La diferencia en la gravedad con respecto a nuestro estudio puede deberse a que el estudio de Mayer et al. no incluye pacientes hospitalizados³⁸¹. Por otra parte, el estudio de Pasina et al.²⁷⁹, que sí incluye población hospitalizada, describe una puntuación más cercana a la nuestra, ya que asciende a 1,7 en pacientes expuestos a anticolinérgicos y 1,5 en los no expuestos²⁷⁹.

Los pacientes con **deterioro cognitivo y demencia** presentaron una mortalidad significativamente mayor a los seis meses tras el alta, de manera similar a lo descrito por otros autores^{110,375,376}. En nuestro estudio, la presencia de deterioro cognitivo fue significativamente mayor entre el grupo de pacientes que falleció en los seis meses posteriores al alta (65,8%), que entre los que no fallecieron (33,7%), lo que se tradujo en un HR = 3,42. Asimismo, el 43,0% de los pacientes que fallecieron presentaron demencia, frente al 18,6% de los pacientes que no fallecieron, con un HR = 2,89. Puede resultar sorprendente que se haya identificado una mayor magnitud de riesgo de mortalidad para deterioro cognitivo que para demencia, no obstante, es necesario tener en cuenta que los resultados proceden del análisis de supervivencia univariante, por lo que no se encuentran

ajustados por la presencia de otras variables que puedan estar modificando el resultado. En este estudio, los resultados del análisis univariante son útiles a nivel principalmente cualitativo, ya que permiten seleccionar las variables que se incluirán en el análisis multivariante. No obstante, podemos realizar una comparación con el riesgo incrementado de mortalidad al alta descrito por otros autores, tanto en servicios médicos¹¹⁰ como en servicios quirúrgicos^{375,376}. Así, los resultados de Pasina et al. identifican un mayor riesgo de fallecer en los tres meses posteriores al alta en pacientes demencia grave con un OR = 4,16¹¹⁰, mientras que en pacientes quirúrgicos, Petersen et al. muestran un HR = 2,46 y Brossa Torruela et al. describen un RR = 5,0³⁷⁵. Si atendemos al porcentaje de prevalencia de deterioro cognitivo y demencia en nuestro estudio, el 41,0% de los pacientes incluidos presentaron deterioro cognitivo y el 24,4% demencia, podemos observar similitudes con los descritos en estudios que evalúan la exposición a anticolinérgicos³⁷⁶. Si bien, en el ámbito nacional el estudio de Sevilla-Sánchez et al., presenta un porcentaje de deterioro cognitivo del 70,6% y de demencia del 52,8%, que son superiores a los de nuestro estudio¹⁷⁸. Esto se debe a que el citado estudio incluye únicamente pacientes con enfermedad crónica avanzada. Es por ello que, en este caso, encontramos mayores similitudes en los porcentajes de deterioro cognitivo y demencia descrita en estudios internacionales. Ejemplo de ello sería el 42,3% de deterioro cognitivo descrito por Mangoni et al.²⁷³ y el 20,2% y el 27,0% de pacientes con demencia descritos por Lowry et al.²⁷². y Weichert et al.¹⁹⁹ respectivamente. A pesar de lo anterior, los estudios de evaluación de carga anticolinérgica y supervivencia al alta describen prevalencias inferiores; Corsonello et al. muestran un 12,3% de pacientes afectados por demencia²⁹⁶.

La presencia de *delirium* al ingreso se relacionó en nuestro estudio con mayor mortalidad a los seis meses tras el alta. El 22,8% de los pacientes en los seis meses posteriores al alta presentaron *delirium* prevalente, frente al 11,3% de los pacientes que no fallecieron, lo que supuso un HR = 2,11. Otros autores describen esta relación entre *delirium* y mortalidad al alta^{113,382,383}, no obstante no ha sido evaluado en estudios de carga anticolinérgica y mortalidad al alta. Concretamente, el estudio de Eeles et al. describe un riesgo de mortalidad al año superior al identificado en nuestro estudio, ya que asciende a HR = 3,2, y se reduce a 2,0 entre el segundo y el quinto año tras la hospitalización³⁸². De entre los estudios de carga anticolinérgica y mortalidad al alta, sólo el de Mangoni et al., evalúa la

aparición de *delirium*, concretamente durante la hospitalización, y muestra un riesgo de fallecer en los tres meses posteriores al alta (HR = 3,6) en pacientes con *delirium* incidente y expuestos a mayor carga anticolinérgica²⁷³. En relación a los datos de prevalencia e incidencia de *delirium* en nuestra muestra: el 14,3% de los pacientes sufrieron *delirium* prevalente y el 9,5% *delirium* incidente. Éstos datos son similares a los descritos en nuestro estudio piloto, 8,1%³⁸⁴, aunque superiores al 5,4% descrito por Gutierrez-Valencia et al³⁰³. Por otra parte, el porcentaje de *delirium* prevalente detectado en nuestro estudio supone un valor muy inferior al de nuestro estudio piloto, en el que este diagnóstico alcanzó el 40,9%³⁸⁴. Esto puede deberse a que el estudio piloto se realizó exclusivamente con pacientes ingresados en el Servicio de Geriátrica. La evaluación de *delirium* como parte de la práctica clínica habitual es más frecuente en los Servicios de Geriátrica que en el resto de servicios, lo que favorece la detección del mismo, o al menos su registro protocolizado en los informes clínicos del paciente. De esta manera, los datos de *delirium* prevalente del estudio piloto, son más similares a los descritos por otros estudios que incluyen pacientes a los que se realiza una valoración geriátrica integral. Así, Gallego González et al. muestran una prevalencia de *delirium* del 39,0%¹⁰⁷. En cambio, nuestros resultados de incidencia actuales fueron más similares a los de estudios que incluyen pacientes de diferentes servicios de hospitalización, como al 12,5% descrito por Leslie et al.³⁸⁵. Esta observación es también válida y ampliable a estudios que evalúan la carga anticolinérgica, concretamente la incidencia de síntomas de *delirium* descrita por Naja et al. que alcanza el 51,7% el día 15 de la hospitalización³.

Una mayor **funcionalidad** según el índice de Barthel se relacionó en nuestro estudio con una menor mortalidad en los seis meses posteriores al alta hospitalaria, tal y como han descrito otros autores¹¹¹. La mediana de índice de Barthel en los pacientes que fallecieron en los seis meses posteriores al alta fue de 25, mientras que alcanzó los 65 puntos en los pacientes que no fallecieron. El análisis de supervivencia univariante mostró un HR = 0,98. De manera similar, el estudio de Ranieri et al., describe una media de 35,3 puntos en pacientes que fallecen seis meses tras el alta y de 57,2 en pacientes que sobrevivieron en dicho periodo, y con un HR = 0,98¹⁰¹. En nuestro estudio, no obstante, la puntuación de este índice sólo pudo recogerse en algunos pacientes, ya que su cuantificación no forma parte de

la práctica clínica habitual en servicios distintos al Servicio de Geriátrica, por lo que no es frecuente que quede reflejado en la historia clínica del paciente.

El análisis univariante de nuestro estudio mostró un riesgo incrementado de mortalidad a los seis meses en pacientes con **inestabilidad para la marcha e inmovilizados**. Gallego González et al. describen, de manera similar a lo detectado en nuestro estudio, la dependencia para la deambulaci3n al ingreso como un factor de riesgo para una mayor mortalidad a los seis y a los doce meses tras el alta^{107,386}. El 22% de los pacientes de nuestro estudio presentaron inmovilidad y el 27,3% inestabilidad. Este porcentaje es similar al 49,5% de pacientes con FAC menor o igual a 3 descrito por Gallego González et al¹⁰⁷. Del mismo modo, la media de FAC de 2,2 descrita por el mencionado estudio es similar a la media de 2,9 descrita en nuestro estudio piloto³⁵³. Hasta donde se conoce ninguno de los estudios de carga anticolinérgica y supervivencia al alta en poblaci3n mayor hospitalizada, evalúa el grado de movilidad del paciente. No obstante, el estudio de Corsonello et al. sí evalúa el impacto combinado de la exposici3n a carga anticolinérgica junto con el historial de caídas previas, y detecta una menor supervivencia en pacientes expuestos a carga elevada y caídas previas²⁹⁶. En nuestro estudio, la presencia de caídas previas no se asoció con mayor mortalidad al alta.

Los pacientes **institucionalizados** supusieron el 16,6% del total de pacientes incluidos, y presentaron un riesgo incrementado de fallecer en los seis meses posteriores al alta con respecto a los pacientes residentes en su domicilio. Al alta se observó un nivel de institucionalizaci3n menor, del 12,4% de los pacientes, que puede explicarse por el *éxito* hospitalario. Algunos estudios describen este riesgo incrementado de fallecer en los meses posteriores al alta cuando la procedencia o el destino del paciente es la residencia^{386,387}. Esto podría explicarse por las relaciones descritas entre la institucionalizaci3n y la presencia de edad avanzada, dependencia y fragilidad. No obstante, la institucionalizaci3n también se relaciona con mayor presencia de depresi3n³⁸⁸⁻³⁹⁰, cuya identificaci3n, como hemos comentado, no se incluy3 en nuestro estudio. Esta relaci3n con la depresi3n podría verse reflejada en la exposici3n a antidepresivos anticolinérgicos, tal y como discutiremos en el apartado 8.2.

La presencia de **déficit sensorial** combinado (auditivo y visual), se relacionó con un riesgo de mortalidad a los seis meses que duplicó al de los pacientes sin déficit (HR = 2,28), de forma que el 41,8% de los pacientes que fallecieron en los seis meses tras el alta presentaron déficit sensorial combinado, frente al 27,1% de los no fallecidos. Otros autores describen esta asociación entre el déficit auditivo y la mortalidad a los seis meses tras el alta hospitalaria³⁹¹. Esta relación con la mortalidad al alta puede deberse a que el déficit sensorial, no sólo puede tener impacto sobre la funcionalidad del paciente mayor, sino que se ha descrito como factor de riesgo en la aparición de *delirium* incidente en la hospitalización³⁹², que a su vez se relaciona con una menor supervivencia al alta^{382,385,393}. Nuestra muestra de pacientes recogió un 18,2% de pacientes con déficit auditivo, un 17,0% con déficit visual y un 30,0% con déficit combinado. El estudio de Gutiérrez-Valencia et al., identifica que el 14,0% de los pacientes incluidos presentaron déficit visual y el 22,0% déficit auditivo, lo que es similar a lo descrito en nuestro estudio³¹⁹. Los resultados de nuestro estudio piloto mostraron, no obstante, una mayor afectación sensorial que la descrita en el presente estudio, con un porcentaje del 66,7% de déficit combinado³⁵². Esto puede explicarse, una vez más, debido a que el estudio piloto incluyó exclusivamente pacientes ingresados en el Servicio de Geriátrica, y por ello pacientes seguramente más frágiles y con mayor afectación sensorial.

El análisis univariante de nuestro estudio mostró que los **ingresos previos** suponían un mayor riesgo de mortalidad a los seis meses tras el alta. El 44,3% de los pacientes que fallecieron en los seis meses posteriores al alta de la hospitalización en estudio, habían presentado ingresos en los doce meses previos, frente al 32,7% de los pacientes que no fallecieron (HR = 1,56). El reingreso en los 30 días siguientes al alta hospitalaria fue también un factor de riesgo para la mortalidad. El 25,3% de los pacientes que fallecieron presentaron reingresos, frente al 12,1% de los pacientes que no fallecieron, lo que supuso un HR = 2,33 en el análisis univariante. El estudio de Pasina et al. muestra un riesgo incrementado de mortalidad en los tres meses posteriores al alta en pacientes con ingresos en los seis meses previos (OR = 1,56)¹¹⁰, sin embargo, ninguno de los estudios de carga anticolinérgica y mortalidad al alta evalúa los ingresos previos y/o posteriores. El 36,2% de nuestros pacientes había cursado un ingreso previo en el último año, por lo que podemos considerarlo similar al 29,2% de los pacientes descrito por Pasina et al.¹¹⁰. Por otra parte, el

14,4% de los pacientes dados de alta en nuestro estudio reingresaron en los primeros treinta días y el 33,1% reingresaron en los seis meses siguientes tras el alta. Si bien este porcentaje es muy similar al 14,7% descrito en el estudio de Jones et al.³⁹⁴, es superior al 30,4% de reingresos en los doce meses siguientes al alta descrito por Gutiérrez-Valencia et al.³⁰³.

Los **marcadores bioquímicos** de PCR, leucocitos, urea, creatinina y sodio, se incluyeron con el objetivo de obtener información adicional relativa a la gravedad del ingreso. Los niveles elevados de leucocitos, urea, creatinina y sodio fueron factores de riesgo para una mayor mortalidad en los seis meses posteriores al alta, tal y como describen otros autores^{52,395,396}. Por otra parte, nuestro estudio evaluó la presencia de malnutrición a través de los niveles de albúmina y hemoglobina. En este sentido cabe destacar que la hipoalbuminemia al ingreso fue un factor de riesgo para la mortalidad al alta, de manera similar a lo descrito en otros estudios, que lo relacionan con la aparición de complicaciones de la hospitalización y una menor supervivencia^{53,397-401}. No obstante, actualmente se considera que los marcadores bioquímicos son insuficientes para la evaluación nutricional y deben complementarse con cuestionarios validados y/o exámenes físicos^{110,402}.

Tal y como hemos expuesto, otros autores describen las relaciones identificadas entre la mortalidad al alta y las mencionadas covariables de estudio, por lo que en ningún caso esta información sería novedosa. No obstante, consideramos que es reflejo de la coherencia de los resultados de nuestro estudio.

También se ha comentado a lo largo de este apartado, que nuestro estudio, no abordó o abordó superficialmente otros factores de riesgo descritos para la mortalidad a los seis meses tras el alta. A los ya mencionados factores, presencia de depresión y malnutrición, podemos añadirle la presencia de **úlceras por presión**. Los niveles de albúmina se utilizan como predictor en la aparición de úlceras por presión, y como marcador en su curación, ya que los niveles bajos de albúmina se han relacionado con una peor cicatrización de las mismas^{401,403}. Lo mismo ocurre con los valores incrementados de PCR⁴⁰⁴. No obstante, nuestro equipo considera insuficientes estos marcadores en la determinación de la presencia de úlceras por presión.

Nuestro estudio no realizó una actualización de la presencia de deterioro cognitivo o funcional, ni de otros factores modificadores de la supervivencia a los seis meses, como la comorbilidad, en el momento del alta. Es destacable que, a diferencia de nuestro estudio los de Corsonello et al. y Lattanzio et al. evalúan la presencia de las covariables de estudio en el momento del alta hospitalaria en lugar de en el ingreso²⁹⁶⁻²⁹⁸. Esto constituye una de las limitaciones de nuestro estudio, ya que la hospitalización no sólo es un factor de riesgo en mortalidad del paciente mayor^{110,405}, sino que se han descrito deterioro cognitivo y funcional asociados a la misma. Así, las hospitalizaciones en pacientes mayores pueden cursar con una pérdida acelerada de función la cognitiva⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸, que puede mantenerse incluso después del alta⁴⁰⁸. Además, se ha descrito que entre el 35% y el 50% de los pacientes mayores hospitalizados puede sufrir deterioro funcional, cuya aparición es más frecuente en pacientes quirúrgicos⁴⁰⁹⁻⁴¹¹ y que pueden permanecer en los doce meses posteriores al alta⁴¹².

8.2 EXPOSICIÓN A CARGA ANTICOLINÉRGICA

8.2.1 Análisis de la carga anticolinérgica total

Nuestro estudio mostró diferentes grados de exposición a anticolinérgicos al ingreso en función de la escala anticolinérgica utilizada. La escala ARS presentó el menor porcentaje de pacientes expuestos (31,3%), seguido por la escala DBI (56,7%), la escala ACB (58,0%) y la escala ADS (62,5%).

Existen varios estudios que describen estas diferencias en el nivel de exposición a anticolinérgicos en varias escalas. El estudio de Salahudeen et al. es un ejemplo de las diferencias de exposición observadas en población mayor hospitalizada, cuyo mínimo se alcanza con 26,4% según ARS, 31,8% según DBI, 55,9% según ACB y del 50,7% según la escala ADS¹⁸. Existen otros estudios que, si bien no incluyen pacientes hospitalizados, permiten observar un patrón similar de exposición en función de la escala^{413,414}. El estudio de Hanlon et al. identifica la exposición a anticolinérgicos en un total de diez escalas y asigna la menor exposición anticolinérgica, con un 8%, a la escala ARS⁴¹³. Este porcentaje es muy inferior al detectado en nuestro estudio, pero es necesario destacar que incluye pacientes menores de 65 años, lo que supondría un menor uso de farmacoterapia y de anticolinérgicos. En nuestro ámbito nacional, Turró-Garriga et al. observan resultados similares de exposición anual a carga anticolinérgica; 50,8% según la escala ARS, del 61,8% según ADS y del 66,7% según la escala ACB⁴¹⁴. Las mencionadas diferencias de exposición también fueron identificadas en nuestro estudio piloto, en el que se alcanzó una exposición del 71,6%, 50,7% y 79,1% según las escalas ADS, ARS y ACB, respectivamente⁴¹⁵. Si bien la exposición descrita en nuestro estudio actual fue inferior a la del estudio piloto, que únicamente incluyó pacientes del Servicio de Geriátrica, podemos explicar estas diferencias atendiendo a la elevada carga anticolinérgica al ingreso descrita en este estudio para el citado servicio. Podemos detectar ciertas similitudes entre nuestros resultados y los estudios mencionados. En todos ellos la escala anticolinérgica ARS clasifica como expuestos a un menor número de pacientes, mientras que las escalas ACB y ADS determinan que existen exposiciones más elevadas, que además son similares entre sí. Esto es fácilmente explicable si atendemos al número de fármacos que clasifica cada escala: 49 según la escala

ARS, 88 según ACB y 117 según ADS. Es, por tanto, más probable detectar la exposición a anticolinérgicos con las escalas que consideran como anticolinérgicos un mayor número de fármacos. Además de las similitudes encontradas, podemos atender a las diferencias de exposición detectadas entre las escalas ADS y ACB. Es destacable que mientras que en nuestro estudio piloto y en los estudios mencionados en el apartado anterior se describe una mayor exposición a anticolinérgicos según la escala ACB, en nuestro estudio actual la exposición máxima se observó en la escala ADS. En nuestro estudio piloto, a diferencia del actual, no se incluyeron medicamentos inhalados, lo que supondría una infraestimación de la exposición según la escala ADS que no afectaría al resto de escalas ya que no clasifican estos medicamentos como anticolinérgicos.

Las diferencias entre escalas no sólo afectaron a la exposición, sino también a la **magnitud** de la carga anticolinérgica. Es destacable que ésta fue similar entre las escalas ARS y DBI, cuyas medias fueron de 0,42 y 0,59 respectivamente. Lo mismo ocurrió entre ADS y ACB, que presentaron valores medios superiores; 1,25 y 1,13 respectivamente. Estos resultados son coherentes con las observaciones de otros autores, que describen que la concordancia entre ADS y ACB sería más elevada que con respecto a otras escalas^{13,416}. Por ello, es destacable que en nuestro estudio se observaron diferencias destacables asociadas especialmente a los Servicios de Neumología y Enfermedades Infecciosas. El ingreso en alguno de los dos servicios anteriores podría ser consecuencia de infecciones respiratorias que hubieran sido tratadas con anticolinérgicos inhalados y antibióticos antes del ingreso, lo que reflejaría un aumento de la puntuación en la escala ADS pero no en ACB. Como hemos comentado, en el estudio piloto excluimos los fármacos inhalados de la cuantificación; sin embargo, actualmente nuestro equipo considera que la inclusión de los mismos es un atributo diferencial de la escala ADS y por ello deben tenerse en cuenta, por lo que se incluyeron en este estudio. Además, a pesar de que la escala ADS no los incluye en su consideración como anticolinérgicos, actualmente existen estudios que han demostrado la relación entre anticolinérgicos inhalados y el aumento de efectos adversos respiratorios graves, por lo que actualmente existe controversia sobre su relación con la mortalidad^{212,417-419}.

Estas diferencias entre escalas se tradujeron en la aparición de distintas asociaciones entre carga anticolinérgica y las covariables de estudio, también descritas por otros

autores³⁸¹. En nuestro estudio estas diferencias afectaron al sexo, la edad, la comorbilidad, la presencia de deterioro cognitivo y demencia, índice de Barthel, institucionalización, caídas e ingresos previos, por lo que se discutirán a continuación.

La escala ARS fue la única que mostró diferencias significativas con respecto a la **edad** de los pacientes expuestos a anticolinérgicos, que presentaron una edad de 88,2 años, estadísticamente superior a la descrita en pacientes no expuestos, 86,2 años. El estudio de Turró-Garriga et al. describe igualmente un mayor riesgo de exposición en edades más avanzadas según la escala ARS y ACB⁴¹⁴.

Las escalas anticolinérgicas ADS y ACB detectaron en nuestro estudio una exposición a anticolinérgicos significativamente **mayor en mujeres** que en hombres; el 65,6% y el 66,3% de exposición en mujeres frente al 34,4% y el 33,7% de exposición en hombres según la escala ADS y ACB respectivamente. Este hecho concuerda con la mayor exposición a fármacos anticolinérgicos en mujeres, según la escala ACB, descrita en el estudio epidemiológico de Fox et al.¹⁷⁷. De manera similar a lo descrito en nuestro estudio, Turró-Garriga et al. encuentran un mayor riesgo de exposición a carga anticolinérgica a carga según ADS (OR = 1,13), aunque no según ACB ni ARS, asociado al sexo femenino⁴¹⁴. Este hallazgo puede explicarse debido a la mayor polifarmacia descrita en mujeres en otros estudios^{420,421}.

Todas las escalas anticolinérgicas evaluadas en este estudio mostraron una relación significativa entre la carga anticolinérgica al ingreso y la **comorbilidad** respecto a la escala CIRS-G. En pacientes expuestos se observó una mediana de entre 16,0 y 17,0 puntos, mientras que en pacientes no expuestos se situó entre los 14,0 y 15,0 puntos. No obstante, sólo las escalas ADS y ACB mostraron dicha relación con respecto al índice de Charlson, por ello en los análisis multivariantes de este estudio se ha utilizado CIRS-G. Una de las explicaciones de esta diferencia podría encontrarse en el estudio de Turró-Garriga et al., que muestra como factor de riesgo de exposición a anticolinérgicos una comorbilidad concreta: la presencia de depresión⁴¹⁴. Ésta es una comorbilidad no evaluada por el índice Charlson pero sí por CIRS-G, que podría explicar parte de las diferencias entre ellos⁴¹⁴, ya que los antidepresivos se encuentran ampliamente incluidos en las escalas evaluadas. De

este modo, la presencia de depresión tendría como consecuencia la posible prescripción de antidepresivos con actividad anticolinérgica, y con el incremento de carga anticolinérgica. Nuestros resultados son difícilmente comparables con otros estudios debido a la escasa utilización de la escala CIRS-G en estudios de carga anticolinérgica. Sí podemos señalar los estudios de Pasina et al. y Landi et al., que identifican una comorbilidad superior en pacientes expuestos a anticolinérgicos según todas las escalas evaluadas, ACB y ARS²⁷⁹ y ARS²⁷⁵, respectivamente.

El **índice de gravedad** de CIRS-G fue estadísticamente superior en pacientes expuestos a anticolinérgicos según la escala ACB, aunque no según el resto de escalas (2,4 vs. 2,3). Esto es coherente con los datos de Pasina et al., que identifican una mayor gravedad en pacientes expuestos según ACB (1,7 vs. 1,5)²⁷⁹. Dicho estudio identifica, no obstante, una mayor gravedad también en pacientes expuestos según ARS (1,7 vs. 1,6)²⁷⁹.

En nuestro estudio los pacientes expuestos a carga anticolinérgica según ARS y ACB presentaron significativamente mayor prevalencia de **deterioro cognitivo y demencia**. El 58,0% de los pacientes expuestos a ARS presentaron deterioro cognitivo, frente al 33,2% descrito en los no expuestos. Del mismo modo, el 36,0% de los pacientes expuestos a ARS presentaban demencia, frente al 18,9% de los pacientes no expuestos. Los expuestos según la escala ACB presentaron un 45,0% de deterioro cognitivo frente al 35,5% de los pacientes no expuestos, así como un 28,3% frente a un 18,9% de demencia. No obstante, esta asociación no se trasladó a las escalas ADS y DBI. Esto es similar a lo descrito por Pasina et al., quienes identifican mayores puntuaciones en el *Short Blessed Test* en pacientes hospitalizados expuestos a anticolinérgicos según ARS (9,7 vs. 8,3) y ACB (9,4 vs. 8,7)²⁷⁹, lo que implica mayor afectación debido a la presencia de demencia. Otros autores describen una relación con la exposición que no sólo incluye ARS y ACB, sino también ADS, no obstante ninguno de estos estudios incluye población hospitalizada^{381,413}. En este sentido, es necesario destacar que la escala ACB ha sido descrita como la más validada en población con demencia.¹⁹. Esta exposición incrementada, se explica porque el tratamiento de la demencia, incluye la prescripción de fármacos anticolinérgicos, por lo que la carga anticolinérgica podría ser el reflejo y no la causa de la presencia de demencia. No obstante, el reciente estudio de Coupland et al. describe que la exposición a anticolinérgicos de alta

actividad según la escala ACB es un factor de riesgo para la el desarrollo de demencia en pacientes mayores y pacientes adultos de mediana edad⁴²².

En nuestro estudio el **delirium** prevalente se relacionó exclusivamente con la exposición según la escala ARS. El 20,4% de los pacientes expuestos a ARS presentaron **delirium** al ingreso, frente al 11,5% de los pacientes no expuestos. Los datos de nuestro estudio piloto no identifican una presencia de **delirium** prevalente significativamente mayor en pacientes expuestos según ninguna de las escalas estudiadas. Sí muestran, no obstante, una mayor proporción de **delirium** incidente únicamente en pacientes expuestos a ARS (18,5 vs. 0%). Si bien en este nuevo estudio el **delirium** incidente no se relacionó con la exposición a anticolinérgicos en el ingreso, un análisis *post hoc* mostró una relación significativa con la exposición a anticolinérgicos en el día 1 de hospitalización. De forma análoga a lo descrito para **delirium** prevalente, dicha relación se estableció únicamente para ARS (OR = 2,2 (1,19-4,04); $p = 0,011$).

Nuestros resultados mostraron una asociación significativa entre la exposición a anticolinérgicos según ARS y un menor **índice de Barthel**, que alcanzó una media de 35 puntos en expuestos, frente a los 62,5 puntos de los pacientes no expuestos. En el resto de escalas se observó esta misma tendencia (52,5 vs. 56,0 según ADS; 50,0 vs. 55,0 según ACB; y 50,0 vs. 60,0 según DBI), aunque no se detectaron diferencias significativas. No obstante, como hemos mencionado, los datos del índice de Barthel se encontraban disponibles en un escaso número de pacientes, por lo que no sería adecuado realizar un análisis más profundo de estos datos. El estudio de Pasina et al. muestra menores puntuaciones de este índice en pacientes expuestos a ACB (82,4 vs. 87,8) y ARS (79,0 vs. a 85,2)²⁷⁹.

En todas las escalas evaluadas, los pacientes expuestos a anticolinérgicos presentaron en mayor proporción **alteraciones de la movilidad**. En los pacientes expuestos el porcentaje de pacientes con inmovilidad se situó entre el 24,8% y el 30,2% según la escala empleada, mientras que en no expuestos osciló entre el 16,0% y el 18,3%. En los datos de distribución de inestabilidad se observaron resultados similares: en el grupo de expuestos osciló entre el 30,6% y el 34,0%, mientras que se situó entre el 19,0% y el 24,2% en los no expuestos. Del mismo modo, nuestros pacientes expuestos a carga anticolinérgica según ARS y DBI

presentaron más **caídas** durante el año anterior a la hospitalización. Esta relación, no obstante, no se estableció para las escalas ADS y ACB. De manera similar, Mayer et al. describen un mayor riesgo de caídas asociado a la exposición según ARS, pero no según ADS y ACB³⁸¹. Todo ello concuerda con la evidencia relativa al riesgo incrementado de caídas descrito en distintas escalas anticolinérgicas^{18,254,265,288,289}, así como con la inclusión de fármacos anticolinérgicos en los fármacos FRIDS^{210,423}. No obstante, y de manera similar a lo descrito para demencia, es posible, que los pacientes que reciben prescripciones de fármacos FRIDS, presenten enfermedades relacionadas con el incremento en el número de caídas para las que se prescriben fármacos anticolinérgicos.

La exposición a anticolinérgicos fue significativamente mayor en pacientes **institucionalizados** según las escalas ARS y DBI, y una institucionalización al alta significativamente mayor en pacientes expuestos a anticolinérgicos según todas las escalas. Otros autores describen un mayor riesgo de institucionalización al alta en pacientes expuestos a carga según ARS (OR = 1,14³²¹ y OR = 2,43³⁰⁷), aunque no según ACB³⁰⁷. Esta asociación podría explicarse por la relación descrita entre institucionalización y depresión³⁸⁸⁻³⁹⁰, de forma que la prescripción de fármacos anticolinérgicos antidepresivos podría explicar la mayor exposición en estos pacientes. Todas las escalas evaluadas incluyen a los antidepresivos amitriptilina y nortriptilina, actualmente escasamente prescritos en población mayor, así como paroxetina. Las escalas ARS, ACB y DBI, incluyen además trazodona, mientras que tanto ADS como DBI incluyen sertralina. Por último, algunos antidepresivos se encuentran incluidos únicamente en una de las escalas. Mirtazapina en ARS, bupropion en ACB, y citalopram, escitalopram y venlafaxina únicamente en DBI. De este modo DBI puntuó 9 de los antidepresivos prescritos, mientras que la escala ARS y ACB incluyeron 5 de ellos y la escala ADS solamente 4.

En nuestros datos no se establecieron diferencias significativas en la presencia de **déficits sensoriales** entre pacientes expuestos y no expuestos a anticolinérgicos según ninguna de las escalas. De manera similar Sevilla-Sánchez et al., que describen un nivel de afectación visual y auditiva similar a los de nuestro estudio (25,1% y 33,6% respectivamente, frente al 18,2% y 17,0% de nuestro estudio), tampoco identifican diferencias en esta distribución en función de la exposición a anticolinérgicos¹⁷⁸.

Una mayor presencia de **ingresos previos** se relacionó con la exposición a carga anticolinérgica según las escalas ADS y ACB. El 39,6% de los pacientes expuestos a ADS y el 43,7% de los expuestos a ACB presentaron ingresos en los doce meses previos, frente al 28,7% y el 25,3% de los pacientes no expuestos según ADS y ACB, respectivamente. Asimismo, los pacientes expuestos a carga anticolinérgica según ACB reingresaron en una proporción estadísticamente superior que los no expuestos tanto a los 30 días (15,7% vs. 11,0%), como en los seis meses siguientes al alta (37,5% vs. 26,9%). Otros autores describen este riesgo incrementado de reingreso en pacientes expuestos a carga anticolinérgica según ARS y DBI¹¹. Se considera que los ingresos tras el alta podrían modificar la carga lo que podría invalidar las relaciones identificadas carga anticolinérgica al alta y mortalidad en los seis meses posteriores.

Las relaciones establecidas entre la exposición a carga anticolinérgica según diferentes escalas y los **parámetros bioquímicos** al ingreso son difícilmente interpretables. Sin embargo, constituyen un reflejo más de las diferencias entre escalas y las relaciones establecidas con las covariables de estudio. Los pacientes expuestos a ADS presentaron leucocitosis (42,3% vs. 37,9%), así como hipoalbuminemia (28,6% vs. 17,2%) en una proporción significativamente mayor. Estos resultados se repitieron para la distribución de los pacientes con hipoalbuminemia en pacientes expuestos a ACB (28,7% vs. 19,3%). Del mismo modo, los pacientes expuestos a ACB presentaron niveles elevados de creatinina con mayor frecuencia (56,7% vs. 31,8%). Por último, los pacientes expuestos a ARS presentaron hipernatremia en mayor proporción (9,9% vs. 3,9%). Existen pocos de estudios de carga anticolinérgica que consideren parámetros bioquímicos^{278,309}. El estudio de Lowry et al., también identifica una relación entre los niveles de sodio y la escala ARS²⁷⁸. Esta diferencia con respecto al resto de las escalas podría explicarse por la diferente consideración como anticolinérgicos de fármacos diuréticos como furosemida y clortalidona: ninguno de estos fármacos es considerado como anticolinérgico según la escala ARS, mientras que las escalas ACB y ADS, les asignan un valor de 1.

Por último, los pacientes expuestos a ADS, ARS y ACB ingresaron en una proporción significativamente menor en **servicios quirúrgicos** (entre el 13,6% y el 16,0%) que los no

expuestos (entre el 22,2% y 26,7%). Este hecho se discutirá con más detalle en el apartado 8.3.

8.2.2 Carga anticolinérgica crónica

Sólo las escalas ADS y ACB mostraron diferencias significativas entre la magnitud de carga de la medicación administrada de manera crónica y la carga anticolinérgica del total de medicamentos prescritos al momento del ingreso. La diferencia entre carga anticolinérgica total y crónica podría explicarse por el inicio de medicación anticolinérgica en los tres meses previos a la hospitalización de estudio, que conduciría a considerar esta medicación como no crónica por no encontrarse instaurada durante un periodo superior a tres meses. Esto implicaría que ADS y ACB se verían más afectadas que las escalas ARS y DBI por los cambios realizados en el tratamiento en los tres meses anteriores a la hospitalización. La escala ADS, especialmente, y ACB, en menor medida, incluyen como anticolinérgicos distintos subgrupos terapéuticos cuya duración de tratamiento es limitada, principalmente antibióticos y corticoides, como ya hemos discutido, cuya administración crónica no sólo no es habitual si no que podría constituir una PPI. Nuestros resultados parecen indicar que la consideración únicamente de la medicación crónica para el cálculo de carga anticolinérgica, supone una infraestimación de la misma, tal y como observan otros autores¹⁵. Las implicaciones de estas consideraciones se discutirán en el apartado 8.4 Mortalidad hospitalaria.

8.3 EVOLUCIÓN DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

8.3.1 Evolución de la magnitud y de las prescripciones de anticolinérgicos

8.3.1.1 Análisis de la evolución de carga entre el ingreso y la hospitalización

Nuestro estudio mostró que durante el episodio de hospitalización se produjo un incremento significativo de la carga anticolinérgica según la totalidad de las escalas evaluadas, hasta alcanzar el máximo de carga en el día 15 de hospitalización en el caso de las escalas ADS, ACB y DBI. El análisis por tipo de servicio mostró que este incremento se produjo tanto en servicios médicos como en servicios quirúrgicos según todas las escalas

evaluadas. Además de lo anterior, según la escala ARS, ACB y DBI se identificaron cargas anticolinérgicas estadísticamente superiores en servicios quirúrgicos en distintos días de la hospitalización. Esto puede deberse a que, según todas las escalas, la carga anticolinérgica al ingreso en servicios quirúrgicos fue estadísticamente inferior a la descrita en servicios médicos. Nuestro estudio observó además que durante el ingreso no aumentó sólo la carga anticolinérgica media sino también el porcentaje de prescripciones de anticolínicos en todas las escalas.

El análisis por servicio permitió detectar que este incremento no se produjo en todos ellos, sino que existieron diferencias llamativas entre los servicios de hospitalización implicados. De esta manera, puede considerarse que las diferencias entre escalas se debieron, seguramente, a las diferencias del perfil de medicamentos utilizados con más frecuencia en cada servicio y de las enfermedades atendidas en los mismos. A pesar de ello, es destacable que las diferencias de carga identificadas entre el alta y el ingreso también se observaron entre servicios cuyo perfil farmacológico podríamos considerar similar, como son los servicios de Geriatría y Medicina Interna. Mientras en Medicina Interna se describió un incremento de carga según todas las escalas anticolinérgicas, en el de Geriatría se observó una reducción de carga anticolinérgica según todas las escalas evaluadas, a excepción de la escala ADS. Ya que ningún otro servicio redujo la carga anticolinérgica en todas las escalas propuestas, consideramos que el Servicio de Geriatría obtuvo una de las reducciones de carga anticolinérgica al alta más consistentes de entre todos los servicios incluidos. Esto no sólo es coherente con la reducción significativa de carga anticolinérgica descrita en nuestro piloto³⁵³, sino con los resultados de otros estudios previos de nuestro hospital que muestran que el Servicio de Geriatría presenta la menor tasa de prescripción de PPI medidas con criterios de adecuación STOPP³⁶⁹. Consideramos que la aplicación multidisciplinar de los criterios STOPP/START realizada por geriatras y farmacéuticos como parte de la práctica clínica habitual en nuestro centro, podría haber contribuido a la reducción de carga anticolinérgica, tal y como hemos discutido en nuestro estudio piloto³⁵³.

Hasta donde se conoce sólo el equipo de Naja et al. evalúa el incremento de la carga anticolinérgica en medidas sucesivas en distintos días de la hospitalización, de manera similar a lo realizado en nuestro estudio³. Los resultados de ese estudio describen un

incremento de carga entre el día 1 y el día 8 de la hospitalización, en lugar de entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización detectado en nuestro estudio. De este modo, si bien el estudio de Naja et al. identifica un incremento de carga, éste se encuentra diferido con respecto al descrito en nuestro estudio. Así entre el ingreso y el día 1, Naja et al. identifican una reducción de carga, y un incremento similar al descrito en nuestro estudio, entre el día 1 y el día 8. Es necesario considerar que el estudio de Naja et al. cuantifica la carga anticolinérgica de un modo diferente al descrito en nuestro estudio; no sólo utiliza las escalas ADS y ACB de forma combinada para la cuantificación de la potencia anticolinérgica, sino que también pondera la dosis a la que se encuentran expuestos los pacientes para asignar la carga anticolinérgica. Ya que el estudio de Naja et al. incluye únicamente pacientes ingresados en el Servicio de Geriátrica, podemos considerar que la reducción inicial de carga, identificada entre el ingreso y el día 1, puede ser consecuencia de una optimización de la farmacoterapia realizada por geriatras, tanto en la selección de fármacos, como en sus dosis. En nuestro estudio no se detectó dicha reducción inicial de la carga, ni en la totalidad de servicios ni en el Servicio de Geriátrica. Esto podría explicarse porque en nuestro estudio no se ponderaron la dosis de los fármacos prescritos según las escalas ADS, ARS y ACB, por lo que la posible contribución de la posible reducción de carga asociada a la optimización de dosis, que podría contribuir a la reducción de carga descrita por Naja et al., sería invisible en nuestro estudio. Por último, debemos considerar que el objetivo de la monitorización de carga durante el ingreso realizado por Naja et al. es detectar una posible asociación con la presencia de *delirium*. Esto podría inducir una optimización de la farmacoterapia más dirigida que la que podríamos encontrar en práctica clínica habitual.

Para la comparación de la **magnitud** media de carga anticolinérgica durante el ingreso entre nuestro estudio y el de Naja et al., debemos seguir considerando que la influencia de la dosis no se consideró en nuestro estudio. Por ello, durante el ingreso hospitalario todas las determinaciones de carga anticolinérgica, incluso si consideramos sólo los servicios médicos, fueron superiores a las descritas por Naja et al.³ En servicios médicos nuestro estudio describió una carga según ACB de 1,5 en el día 1, mientras Naja et al. describen una carga de 0,9. Lo mismo ocurre con la carga en el día 7 y el día 15 de hospitalización, en los que nuestro estudio describió una carga de 1,8, mientras que Naja et al. describen una carga de 1,5.

8.3.1.2 Análisis de la evolución de carga entre el ingreso y el alta

Nuestro estudio describió un incremento significativo de la carga anticolinérgica media entre la medicación al ingreso y la medicación al alta según las escalas ADS y ACB. El incremento descrito en nuestro estudio concuerda con lo identificado por otros autores como Reinold et al.⁴²⁴.

Igualmente Dauphinot et al., describen un incremento de carga anticolinérgica que afecta al 31,8% de los pacientes según la escala DBI²⁴⁶, lo que es coherente con el 28,3% de pacientes que vieron incrementada su carga entre el ingreso y el alta según esta escala. Del mismo modo, Lattanzio et al. describen un incremento de la carga de 1 en el 20,1%, y de 2 o más puntos en el 17,0% de los pacientes²⁹⁷, mientras que Reinold et al. describen un incremento de ACB en el 38,4% de pacientes. En nuestro estudio, el incremento de ACB en 1 punto afectó al 6,1% de los pacientes que recibieron el alta, mientras que el 14,7% vio su carga ACB incrementada en 2 puntos o más. Estas pequeñas diferencias podrían explicarse por diferencias demográficas entre los estudios. Algunos autores describen factores de riesgo para el incremento de carga durante el ingreso hospitalario. El incremento a la exposición a carga anticolinérgica durante el ingreso es más frecuente en hombres, pacientes quirúrgicos, pacientes hospitalizados por accidentes cerebrovasculares, con diabetes o hipertensión^{341,424}. Un estudio *post hoc* realizado con nuestros pacientes no mostró las relaciones descritas entre sexo y tipo de ingreso. Por otro lado, nuestro tamaño muestral no permitió realizar una comparación con respecto a los diagnósticos al ingreso. En nuestro estudio, no obstante, el incremento de carga al alta fue más frecuente en pacientes que presentaron una estancia hospitalaria superior a siete días. De manera similar a esta observación de nuestro estudio, el equipo de Weichert et al., describe que en los pacientes cuya duración de hospitalización se ve incrementada como consecuencia de dificultades para regresar a sus domicilios, también es significativamente más frecuente el incremento de carga anticolinérgica¹⁹⁹. No obstante, el estudio de Weichert et al. muestra que entre el ingreso y el alta de un ingreso hospitalario no existe un incremento ni una reducción en la media de carga.

Numerosos estudios de intervención muestran que es posible reducir la carga anticolinérgica en pacientes mayores^{322,334,337,353}. No obstante, la utilidad de la reducción en la recuperación de la capacidad cognitiva o funcional, aún no está clara. Existen estudios que muestran la utilidad de la reducción de la exposición a anticolinérgicos sobre índices concretos, como MMSE y *Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale (ADAS-Cog)*^{344,345} y otros que no identifican mejoras en ellos tras la reducción de carga^{220,279,316,331,346}. A pesar de esto, consideramos que no reducir la carga anticolinérgica evitable puede mantener o empeorar el deterioro cognitivo y funcional o causar demencia en pacientes mayores^{110,111,375,376,422}. En relación con el incremento, posiblemente evitable, de la carga anticolinérgica al alta cabe destacar la relación entre un incremento de carga anticolinérgica mayor o igual a uno al alta y un peor estado cognitivo y funcional durante los doce meses siguientes a la hospitalización descrito por Brombo et al.²⁸¹.

8.3.2 Carga anticolinérgica de medicación no prescrita por razón necesaria

En la medicación domiciliaria no se encontraron diferencias significativas entre la carga anticolinérgica del total de medicación prescrita y aquella aportada por la medicación no prescrita PRN. Consideramos que es probable que las prescripciones PRN se hayan infradetectado en el ingreso, debido a la ausencia de conciliación a través de entrevista con pacientes y familiares. No es posible conocer la eficacia del procedimiento de conciliación en la detección de prescripciones PRN. Esto se debe a que, si bien el procedimiento se ha diseñado para intentar superar esta y otras limitaciones relacionadas con la ausencia de entrevista, éste no se encuentra validado. Durante la hospitalización, las prescripciones se identifican explícitamente como PRN, lo que reduce la probabilidad de identificar una prescripción PRN como una no PRN y por tanto su infradetección.

Nuestro estudio estableció diferencias significativas entre la magnitud de la carga anticolinérgica en función de los medicamentos PRN prescritos, así como una tendencia decreciente de las prescripciones PRN a lo largo de la hospitalización. La ausencia de entrevista con pacientes o familiares al ingreso provocó que no fuera posible conocer si los fármacos PRN se habían o no administrado los últimos días previos a la hospitalización. En el caso de la medicación al ingreso, podría haberse determinado su administración, a través de

la revisión de las hojas de administración de enfermería. No obstante, se considera que no puede eliminarse totalmente el efecto de la medicación anticolinérgica pautada PRN a la hora de establecer relaciones con las variables dependientes, ya que el diseño del estudio no hubiera permitido concluir inequívocamente si la pauta de administración irregular carece de efecto sobre las variables de estudio. Si bien las pautas PRN pueden afectar a la clasificación de un paciente como expuesto o no a anticolinérgicos, tanto al ingreso como en la hospitalización en el alta, consideramos que realizar un análisis más exhaustivo en este sentido generaría confusión, ya que sí se ha realizado un análisis del impacto de la magnitud de carga anticolinérgica de la medicación no PRN.

8.3.3 Evolución del perfil de anticolinérgicos

8.3.3.1 Evolución de carga entre el ingreso y la hospitalización

Las principales diferencias entre el perfil de anticolinérgicos más prescrito entre el ingreso y la hospitalización consistieron en la prescripción de risperidona, metilprednisolona, piperacilina/tazobactam y morfina intravenosa.

En primer lugar, el incremento en el porcentaje de prescripción de risperidona durante la hospitalización podría explicarse como parte del tratamiento de *delirium* prevalente presentada por los pacientes al ingreso, especialmente en pacientes con deterioro cognitivo previo o reserva cognitiva baja⁴²⁵. La risperidona se encuentra contemplada en las escalas ARS, ACB y DBI, como anticolinérgico de baja actividad, lo que constituiría otra diferencia con respecto a ADS, en la que no se encuentra incluida. En relación con el resto de antipsicóticos prescritos, las escalas ACB y DBI incluyeron hasta 5 de los fármacos prescritos (haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona y levomepromazina en el caso de ACB y de anesapina para DBI). Por otra parte, las escalas ARS y ADS clasifican de manera dispar este grupo de fármacos, mientras que la escala ADS sólo incluyó levomepromazina, olanzapina y quetiapina. La escala ARS consideró haloperidol, olanzapina y risperidona.

En segundo lugar, es destacable la elevada prescripción de metilprednisolona, que no sólo afectó a la hospitalización, sino que se mantuvo al alta, seguramente como parte de la pauta de retirada de los tratamientos iniciados durante el ingreso.

En tercer lugar, el tratamiento con piperacilina/tazobactam, puede ser reflejo de la elevada representación de las infecciones respiratorias en nuestra muestra.

Por último, la prescripción de morfina intravenosa, no sólo se incrementó entre el ingreso y los primeros días de la hospitalización, en los que alcanzó el 3,2%, sino que sufrió un incremento notable durante la misma, y alcanzó hasta el 6,0% de las prescripciones anticolinérgicas en el día 15 de la hospitalización. Consideramos que este incremento es reflejo de la prescripción de medicación de soporte y el control de síntomas, por lo que estaría estrechamente ligada con la mortalidad hospitalaria, como discutiremos en el apartado 8.4.

Además de lo anterior es destacable que, durante la hospitalización, tanto quetiapina como trazodona se mantuvieron entre los fármacos anticolinérgicos más prescritos, mientras que otros antidepresivos como mirtazapina y sertralina desaparecieron de esta lista. Esto se debe seguramente a que durante la hospitalización se prescribieron en mayor medida otros grupos de anticolinérgicos que no se mantuvieron al alta. De este modo sus prescripciones se mantuvieron en niveles similares entre el ingreso y el alta hospitalaria, a excepción de trazodona, que incrementó sus prescripciones del 3,8% al 5,6% de las prescripciones. Así, quetiapina incrementó ligeramente del 3,4% al 3,8%, mientras que mirtazapina y sertralina se redujeron del 3,5% al 3,2% y del 3,1% al 3,0%, respectivamente.

8.3.3.2 Evolución de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta

Las diferencias más notables entre el perfil de anticolinérgicos entre el ingreso y el alta, consistieron en la entrada de metilprednisolona y la salida de diltiazem y atenolol del grupo de altamente prescritos al alta, para ser sustituidos por antidepresivos, tal y como se discutió en el apartado anterior. Además de los cambios, consideramos importante discutir los siguientes puntos:

El anticolinérgico más prescrito durante el ingreso, la hospitalización y el alta fue furosemida, que mantuvo sus niveles de prescripción entre el 12,4% de las prescripciones de anticolinérgicos en el día 5 de la hospitalización y el 17,7% en el alta hospitalaria. Sólo las escalas ADS y ACB incluyen furosemida, y aunque le asignan una baja actividad

anticolinérgica, con una puntuación de 1, consideramos que el elevado número de veces que se encuentra prescrita durante el ingreso, la hospitalización y el alta, puede haber generado importantes diferencias entre escalas. De manera similar, otros autores describen a furosemida como el anticolinérgico más prescrito al alta⁴²⁴ o muestran elevadas tasas de prescripción²⁹⁸.

Lo mismo podría aplicarse a lorazepam, que fue el segundo anticolinérgico más prescrito tanto en el ingreso como en el alta. A pesar de que sólo las escalas ADS y DBI lo incluyen en su clasificación y de que la escala ADS lo considera como un fármaco de baja actividad anticolinérgica, se considera que el elevado número de prescripciones explicaría parte las diferencias con las escalas ARS y ACB.

En tercer lugar, encontramos tamsulosina, únicamente incluido en la escala DBI. El elevado número de prescripciones de este fármaco no considerado como anticolinérgico en el resto de escalas, podría suponer una mayor idoneidad de la utilización aislada del componente anticolinérgico de DBI una vez se encuentre claramente establecido en España. No obstante, consideramos que serían de mayor importancia las diferencias relativas a la clasificación de antiepilépticos, ya que de los 9 antiepilépticos incluidos en la escala DBI, sólo ácido valproico, clonazepam y oxcarbamazepina se encuentran clasificados como anticolinérgicos en alguna de las demás escalas de estudio, mientras que fenitoina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, primidona, se encuentran incluidos únicamente en DBI. La lista irlandesa de consenso del DBI, publicada Byrne et al., consideran estos fármacos como sedantes en lugar de como anticolinérgicos²⁶², lo que nos conduce de nuevo a considerar la mayor idoneidad de la utilización del componente anticolinérgico.

8.4 MORTALIDAD HOSPITALARIA

La mortalidad hospitalaria se situó en el 6,8% (35 pacientes) del total de la población incluida en el estudio, que es superior al 6,1% descrito en los datos de mortalidad general del HURYC descrito en el último informe de hospitales de la Comunidad de Madrid disponible, correspondiente a los años 2015-2017¹²⁵.

La incidencia de mortalidad hospitalaria descrita en otros estudios que evalúan la relación entre la carga anticolinérgica, oscila entre el 7,7%³⁰⁷ y el 18%³⁰⁹. El último *informe nacional de Hospitalización de personas mayores, publicado perteneciente al año 2010*, muestra una mortalidad hospitalaria total del 8% en mayores de 65 años³². A pesar de que han pasado años desde la publicación de este informe, no existen actualizaciones posteriores del mismo. El último Informe de Altas del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) disponible, pertenece al año 2014, y en él se establece una mortalidad hospitalaria del 13,5% en mayores de 85 años y del 8% en pacientes de entre 80 y 84 años⁴⁶. En nuestro estudio la mortalidad hospitalaria fue inferior, lo que puede explicarse al menos por dos motivos; en primer lugar, durante los últimos años se ha descrito una tendencia de reducción de la mortalidad hospitalaria en los hospitales de la Comunidad de Madrid¹²⁵, y en segundo lugar, debido a que la presencia de neoplasias y ser subsidiario de cuidados de soporte fueron criterios de exclusión en nuestro estudio, ya que éstas presentan una de las mayores tasas de mortalidad hospitalaria⁴⁶.

8.4.1 Variables relacionadas con la farmacoterapia

8.4.1.1 Análisis de la magnitud carga anticolinérgica al ingreso

8.4.1.1.1 Magnitud de carga anticolinérgica al ingreso según ADS

El análisis multivariante de nuestro estudio mostró que la carga anticolinérgica elevada al ingreso según ADS fue un factor protector para la mortalidad hospitalaria (OR = 0,50). Esto contrasta con el hecho de que el incremento de la carga anticolinérgica en el día 1 de hospitalización, mostró ser un factor de riesgo para una mayor mortalidad hospitalaria,

como discutiremos en el siguiente apartado. Es necesario considerar que la mencionada relación establecida respecto a ADS al ingreso, se identifica únicamente para la carga anticolinérgica procedente de la medicación crónica del tratamiento domiciliario al ingreso (ADS crónica al ingreso).

No se conoce ningún estudio que haya detectado una relación de tipo protector entre la carga anticolinérgica según ADS (u otras escalas anticolinérgicas) y la mortalidad hospitalaria. Del mismo modo, no existen estudios que exploren la relación de la carga anticolinérgica crónica con respecto a la mortalidad hospitalaria, pero sí con un mayor riesgo de mortalidad general y de hospitalización, concretamente empleando la escala MARANTE³²⁸, no evaluada en nuestro estudio. Como hemos comentado la carga anticolinérgica crónica al ingreso fue estadísticamente inferior a la carga anticolinérgica total al ingreso según la escala ADS. Puesto que sólo una mayor carga anticolinérgica ADS crónica al ingreso y no una mayor carga ADS total, se relacionó con menor mortalidad hospitalaria, nuestro equipo realiza las siguientes consideraciones:

- 1) Una mayor carga anticolinérgica crónica podría prevenir el aumento brusco de la carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1, y/o indicar que los medicamentos anticolinérgicos necesarios para el tratamiento del paciente ya se encontraban prescritos al momento del ingreso.
- 2) Una mayor carga anticolinérgica crónica podría implicar una menor diferencia con la carga anticolinérgica total, y por tanto una mayor estabilidad de la carga anticolinérgica en los tres últimos meses, o la concurrencia de menor número de eventos en el tiempo mencionado. Así, cuanto mayor fuera la diferencia entre la carga anticolinérgica crónica con respecto a la carga anticolinérgica total, más prescripciones de anticolinérgicos se habrían iniciado en los tres meses previos. En este estudio se han evaluado dos de los posibles desencadenantes de la modificación en el tratamiento domiciliario: la presencia de caídas o de ingresos en los tres meses previos a la hospitalización de estudio. Si bien, no se detectaron diferencias en la exposición a anticolinérgicos entre los pacientes en función de la presencia o ausencia de caídas, sí se identificó una mayor exposición a anticolinérgicos en

pacientes que sufrieron hospitalizaciones en los tres meses previos, pero únicamente con respecto a la escala ACB.

Consideramos probable que parte de las diferencias de las cargas total y crónica que observamos en nuestro estudio sean consecuencia de la prescripción de medicación anticolinérgica al alta en visitas a atención primaria u hospitalizaciones previas. La propia evolución de la carga anticolinérgica en nuestro estudio es muestra de ello, ya que se observó un incremento significativo de carga entre el ingreso y el alta que afectó a las escalas ADS y ACB, mientras que los valores al alta según las escalas ARS y DBI se mantuvieron en valores cercanos a los del ingreso. A pesar de lo anterior, consideramos que los motivos de la modificación del tratamiento son muy numerosos y estarían escasamente representados por las circunstancias anteriores.

A diferencia de lo identificado en escala ADS, la escala carga anticolinérgica al ingreso según ACB no se relacionó con la mortalidad hospitalaria tras el análisis multivariante. De nuevo, las diferencias de la escala ADS con respecto a ACB, relativas a la inclusión de antibióticos, cobran especial importancia cuando se considera que el principal diagnóstico al ingreso en pacientes fallecidos fue la infección respiratoria.

8.4.1.1.2 Magnitud de carga anticolinérgica al ingreso según ARS, ACB y DBI

En las escalas, ARS, ACB y DBI, no se observó ninguna asociación entre carga anticolinérgica al ingreso y la mortalidad hospitalaria, lo que es coherente con lo descrito por la mayor parte de estudios que han evaluado esta relación^{178,272,307,309}. Concretamente, el estudio de Kidd et al. no observa asociación entre la escala ACB y mortalidad hospitalaria³⁰⁹, Egberts et al. no la identifican para ARS ni ACB³⁰⁷, Sevilla-Sánchez et al. para ADS y DBI (incluso cuando se corrige por grupos de exposición a ACB)¹⁷⁸ y Lowry et al. con respecto a DBI²⁷².

El estudio de Lowry et al., es el único que encuentra una asociación de la carga anticolinérgica al ingreso, según la escala ARS, con la mortalidad hospitalaria²⁷⁸. Esta relación, no obstante, se circunscribe a un subgrupo de pacientes con natremias inferiores a 130 mmol/L. Con el objetivo de realizar una comparación con los citados resultados de

Lowry et al., nuestro equipo realizó un análisis *post hoc* en nuestra muestra. Los resultados de este estudio mostraron que sólo dos de los pacientes que fallecieron durante la hospitalización presentaron natremia inferior a 130 mmol/L, ninguno de los cuales se encontraba expuesto a fármacos anticolinérgicos en el día 1 de la hospitalización según la escala ARS. En el resto de escalas, tampoco se observó la relación descrita por Lowry et al. con respecto a la mortalidad en pacientes con niveles de sodio inferiores a 130 mmol/L. Nuestros resultados, por tanto, difieren de los mencionados resultados de Lowry et al.²⁷⁸ Es destacable que un estudio realizado en 2012 también por el equipo de Lowry et al. no logra reproducir estos resultados con respecto a la escala DBI al ingreso y la mortalidad hospitalaria, ni en el total de pacientes, ni en el subgrupo de pacientes con hiponatremia²⁷².

8.4.1.2 Análisis de la magnitud de carga anticolinérgica en el día 1 de la hospitalización

8.4.1.2.1 Magnitud de la carga anticolinérgica en el día 1 según ADS, ARS, ACB y DBI

El análisis univariante mostró que la **magnitud** de carga anticolinérgica en el día 1 de la hospitalización según ADS, ACB y DBI fue un factor de riesgo para la mortalidad hospitalaria en nuestro estudio. No obstante, tras el análisis multivariante, sólo la carga anticolinérgica en el día 1 según ADS y DBI mantuvo su asociación con una mayor mortalidad hospitalaria. Los pacientes que fallecieron durante la hospitalización presentaron una media de ADS de 2,3 (1,8-2,9), mientras que en los que no fallecieron fue de 1,6 (1,5-1,8). En el caso de ACB fue 2,1 (1,6-2,6) en los pacientes que fallecieron en el ingreso y 1,5 (1,4-1,6) en los que no fallecieron. En la escala DBI se observaron unas medias de 1,0 (0,7-1,4) y 0,7 (0,6-0,8), respectivamente. El estudio de Naja et al. describe igualmente una mayor mortalidad en pacientes expuestos a una mayor carga anticolinérgica en el día 1 de hospitalización, $2,0 \pm 2,2$ en pacientes que fallecieron y $0,7 \pm 1,1$ en aquellos que no fallecieron³. No obstante, es necesario mencionar que la escala utilizada por Naja et al., es una combinación de las escalas ADS y ACB.

Si bien puede resultar sorprendente que en nuestros resultados la carga anticolinérgica pase de ser un factor protector (en el ingreso) a ser un factor de riesgo (en el día 1 de hospitalización), consideramos que esta contradicción puede explicarse con los resultados obtenidos para la diferencia de la carga hospitalaria entre el día 1 del ingreso hospitalario.

8.4.1.3 Análisis del grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización

8.4.1.3.1 Incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 según ADS, ARS, ACB y DBI

Los pacientes que vieron incrementada su carga anticolinérgica en dos o más puntos entre el ingreso y el día 1 según ADS y ACB fallecieron en un 13,5% y un 15,1% respectivamente, mientras que en los pacientes en quienes la carga se mantuvo estable o disminuyó, la mortalidad hospitalaria se situó entre el 5,1% y 6,1%, respectivamente. Estos resultados no se observaron en las escalas ARS y DBI. De manera similar a lo descrito en nuestro estudio, Dauphinot et al. abordan las diferencias de carga existentes, según la escala DBI, aunque en su caso la diferencia de carga no se identifica entre el ingreso y el día 1, sino entre el ingreso y el final de la observación (por *éxitus* o por alta hospitalaria). Dauphinot et al., aunque identifican una mayor exposición a un incremento de carga entre los pacientes que fallecieron frente a los que no fallecieron durante el ingreso (11,3% vs. 4,3%), no observan un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria en los pacientes expuestos a este incremento²⁴⁶.

Tal y como se ha discutido en el apartado anterior, podría interpretarse que una mayor carga anticolinérgica al ingreso podría evitar grandes incrementos en la carga anticolinérgica del día 1 de hospitalización. No obstante, nuestro equipo considera que la influencia sobre la mortalidad hospitalaria de la carga anticolinérgica en el día 1 y de su incremento entre el ingreso y el alta, no está clara. Esto se debe a que la carga anticolinérgica en el día 1 de la hospitalización podría reflejar la prescripción de medicación de soporte previa al *éxitus*. Este hecho ya se había considerado durante el diseño de la metodología de esta tesis doctoral, ya que Agar et al. muestran que en pacientes subsidiarios de cuidados de soporte se produce un incremento de carga anticolinérgica (medido por la escala Cr-AS) a medida que se acerca el fallecimiento del paciente³⁰². Asimismo, señalan que este incremento se debe principalmente a la prescripción de medicamentos para el control de síntomas como oxicodona, morfina, dexametasona, fentanilo y clonazepam³⁰². Durante el planteamiento de nuestra metodología se consideró que la probabilidad de la prescripción de este tipo de

fármacos se incrementaría a medida que avanzara la hospitalización. Es por ello que la evaluación de la relación entre la carga anticolinérgica durante el ingreso a partir del día 3 y la mortalidad hospitalaria sólo se abordó de manera descriptiva. El análisis de los medicamentos más prescritos en los momentos de la hospitalización permite evaluar la mencionada suposición: en los pacientes fallecidos durante la hospitalización los medicamentos más prescritos en el día 1 de hospitalización fueron la metilprednisolona en primer lugar y la morfina intravenosa en segundo lugar, mientras que en pacientes que no fallecieron la furosemida fue el anticolinérgico más prescrito. A partir del día 3 de hospitalización, la morfina intravenosa fue el anticolinérgico más prescrito entre los pacientes que fallecieron durante el ingreso, mientras que furosemida fue el más prescrito entre los no fallecidos. De este modo, la asociación de la carga anticolinérgica durante la hospitalización y la mortalidad hospitalaria sería consecuente a la influencia un factor de confusión: la prescripción de medicación de soporte.

Cabe destacar, no obstante, que la carga anticolinérgica medida según la escala ARS durante la hospitalización no mostró la relación con respecto a la mortalidad hospitalaria detectada por el resto de escalas, por lo que podría ser menos dependiente del aumento de carga anticolinérgica procedente de la medicación de soporte, lo que podría constituir un atributo diferencial de esta escala. Esto se debería, sin duda, a la falta de puntuación de fármacos como morfina o fentanilo, por parte de la escala ARS a diferencia del resto de las escalas.

8.4.2 Variables no relacionadas con la farmacoterapia

El análisis univariante de nuestro estudio mostró que la comorbilidad, el deterioro cognitivo, la demencia, el *delirium* prevalente, las alteraciones de la movilidad, las caídas, la institucionalización, los ingresos previos, la hipoalbuminemia, hiperazoemia e hipernatremia al ingreso, mostraron una asociación independiente con la mortalidad hospitalaria. Otros autores también han identificado estas relaciones^{47,49-53,55,74}. No obstante, el diseño de este estudio de tesis doctoral permitió controlar por un escaso número de covariables como consecuencia de la baja representación en nuestra muestra de los pacientes que fallecieron durante la hospitalización. Los diagnósticos al ingreso con mayor mortalidad hospitalaria fueron la sepsis de origen abdominal y la enfermedad reumatológica. No obstante, ambos

diagnósticos están representados por un bajo número de pacientes en nuestro estudio. La principal causa de mortalidad hospitalaria fueron las infecciones respiratorias, padecidas por el 22,8% de los pacientes que fallecieron durante el ingreso.

8.5 DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

La mediana de la estancia en nuestro estudio de 6,0 días fue inferior a los 9,1 días de media del territorio nacional para pacientes mayores descrita en *Informe nacional de Hospitalización de personas mayores del año 2010*³². No obstante, debemos considerar que desde la publicación de dicho informe se ha descrito una reducción en la estancia media en pacientes mayores se ha visto reducida^{123,125}. Esto puede observarse también en la reducción de la estancia media global del HURYC entre 2016 y 2018, que descendió de 7,28⁴²⁶ a 7,02 días³⁴⁸ respectivamente. En este sentido, podemos también destacar que en estudios internacionales de evaluación de carga anticolinérgica encontramos que la mediana de la hospitalización de nuestro estudio fue muy similar a la descrita por McIsaac et al. (5,0 días)³²¹ y en estudios nacionales, a la descrita por Sevilla-Sánchez et al. (6,0 días)¹⁷⁸. Otros estudios describen estancias ligeramente superiores, de entre 8,0³⁰⁷ y 11,0 días^{278,309}.

8.5.1 Variables relacionadas con la farmacoterapia

8.5.1.1 Análisis de la magnitud de carga anticolinérgica al ingreso

8.5.1.1.1 Magnitud de carga anticolinérgica al ingreso según ACB

Los resultados del análisis multivariante de nuestro estudio mostraron que la carga anticolinérgica al ingreso, según ARS y ACB, fue un factor protector en la duración de hospitalización. No obstante, tras el análisis por tipo de servicio, sólo la carga anticolinérgica al ingreso según **ACB** mostró dicha asociación, y lo hizo exclusivamente en pacientes hospitalizados en **servicios médicos**. En estos pacientes el IRR para una duración de estancia más prolongada fue de 0,93. Hasta donde se conoce, no existe ningún estudio que describa la carga anticolinérgica al ingreso como factor protector en la estancia hospitalaria según ninguna de las escalas evaluadas. El estudio de Kidd et al. no muestra ninguna relación, ni

protectora ni de riesgo, entre la carga anticolinérgica según la escala ACB y la duración de hospitalización³⁰⁹. Es destacable que el citado estudio incluye pacientes de tres hospitales diferentes, lo que se refleja en una elevada variabilidad de la duración de la estancia, que se manifiesta en una mediana de 8,5 con un rango intercuartílico de 15 días (4,0-19,0). Consideramos que esto puede ser un reflejo de la heterogeneidad en el manejo clínico de los pacientes³⁰⁹.

Nuestro equipo considera que la relación entre una mayor carga anticolinérgica según ACB al ingreso y una menor estancia hospitalaria apunta a los pacientes ingresados en el Servicio de Geriátrica, ya que estos presentaron una de las cargas anticolinérgicas más elevadas al ingreso y una de las estancias hospitalarias más cortas (5 días). Además de lo anterior, el Servicio de Geriátrica, destacó por presentar los pacientes de edad más avanzada de nuestro estudio (93,7 años). El análisis univariante de nuestro estudio mostró una relación significativa entre la edad avanzada y una menor duración de hospitalización. Puesto que los modelos de atención geriátrica han mostrado reducir la estancia hospitalaria en pacientes mayores así como una mayor calidad asistencial con menores costes y menor estancia hospitalaria que la atención hospitalaria general^{367,427,428}, podríamos considerar que la baja estancia descrita en este servicio, sería consecuencia de un manejo clínico centrado, entre otros en la reducción de las complicaciones y la estancia hospitalaria en pacientes vulnerables. Dicha hipótesis se ve reforzada por un análisis *post hoc* realizado en nuestro estudio: al excluir al Servicio de Geriátrica del análisis multivariante, la carga anticolinérgica al ingreso según ACB dejó de ser un factor protector para la estancia hospitalaria.

8.5.1.1.2 Magnitud de la carga anticolinérgica al ingreso según ADS, ARS y DBI

Las escalas anticolinérgicas ADS, ARS y DBI no mostraron asociación con la duración de la estancia hospitalaria (como hemos comentado en el caso de ARS no se mantuvo al realizar un análisis por tipo de servicio). Esto coincide con lo descrito por Lowry et al., Sevilla-Sánchez et al. y Koshoedo et al. para ARS²⁷⁸, ARS y ADS¹⁷⁸ y DBI²⁷⁶ respectivamente. Existen, no obstante, otros estudios que identifican la relación entre carga anticolinérgica elevada con mayor duración de hospitalización según las escalas ADS, ARS y/o DBI. El estudio de

Lowry et al. de 2012 identifica un mayor riesgo de presentar una duración de hospitalización prolongada (HR = 1,23) en pacientes expuestos a más carga según DBI²⁷². El estudio de McIsaac et al. describe una asociación con una estancia menos prolongada en pacientes expuestos a una carga de ARS de entre 1 y 2 (HR = 0,94) y ARS mayor o igual a 3 que en pacientes no expuestos (HR = 0,93)³²¹. Por su parte, el estudio de Salahudeen et al. encuentra un mayor riesgo de hospitalización prolongada en pacientes expuestos a más carga según varias escalas anticolinérgicas ya que observa un IRR = 1,315 para ADS, un IRR = 1,308 para ARS, un IRR = 1,295 para ACB y un IRR = 1,500 para DBI¹⁸. Por último, el estudio de Gnjidic et al. identifica un mayor riesgo de hospitalización prolongada en pacientes expuestos a DBI mayor o igual a 1 (IRR = 1,41 en pacientes con enfermedad de Alzheimer e IRR = 1,64 en pacientes sin enfermedad de Alzheimer)²⁶³. Estos estudios presentan las siguientes diferencias con nuestro estudio: 1) La mayor parte no incluyen pacientes procedentes de servicios de hospitalización heterogéneos ni con pacientes hospitalizados tanto en servicios médicos y quirúrgicos^{272,321}. El estudio de Salahudeen et al. incluye concretamente pacientes hospitalizados por caídas¹⁸. 2) Los estudios mencionados presentan una exposición a anticolinérgicos inferior a la detectada en nuestro estudio. La exposición a DBI en estos estudios se sitúa entre el 31,8%¹⁸ y 51,4%²⁶³ (en nuestro estudio ascendió al 56,7%), de entre el 26,4%¹⁸ y 29,2%³²¹ para la escala ARS (31,3% de nuestro estudio) y el 55,9% descrito para ACB¹⁸ (58,0% de nuestro estudio). 3) Los estudios tienen un elevado tamaño muestral (entre 33.206 y 537.000)^{18,263,321}. Todos los elementos anteriores nos conducen a considerar que nuestro estudio carece tanto de una representación de pacientes no expuestos, como de una potencia suficiente como para demostrar la relación con respecto a la duración de hospitalización³²¹.

8.5.1.2 Análisis del grado de variación de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización

8.5.1.2.1 Incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 según ACB y DBI

El **incremento** de la carga anticolinérgica según ACB entre el ingreso y el día 1 se mantuvo como factor de riesgo para una mayor duración de hospitalización tras el ajuste según todos los modelos propuestos (IRR = 1,17 según el modelo ajustado por un mayor

número de covariables). Lo mismo ocurrió para el incremento de carga según DBI (IRR = 1,33). No obstante, dichas asociaciones no se mantuvieron tras considerar el tipo de servicio de hospitalización. Existen estudios que ofrecen explicaciones a la posible relación entre un aumento de carga anticolinérgica y mayor estancia hospitalaria^{429,430}. Esto se debe a que dichos estudios parecen reflejar una relación entre mayor carga anticolinérgica y mayor aparición de complicaciones, lo que explicaría una mayor estancia. Por ejemplo, el estudio de Kose et al. relaciona un incremento de carga anticolinérgica (según ARS) durante el ingreso hospitalario con un mayor riesgo de padecer neumonía por aspiración⁴³⁰. Por otra parte, el estudio de Sakel et al. muestra una correlación entre un incremento de carga, según ACB, durante la hospitalización, con una mayor discapacidad neurológica (en pacientes con lesión cerebral o medular) y mayor duración de estancia hospitalaria⁴²⁹. Estos datos nos llevan a considerar que la carga anticolinérgica durante el ingreso podría ser reflejo, en este caso, de la aparición de complicaciones que pueden explicar tanto una mayor duración de hospitalización como una mayor mortalidad hospitalaria. La desaparición de la relación con respecto al incremento de carga anticolinérgica al diferenciar los servicios quirúrgicos de los médicos, podría deberse al distinto tipo de complicaciones que les son inherentes a estos pacientes, aunque también a la utilización de los protocolos farmacoterapéuticos estandarizados definidos en nuestro hospital para distintas patologías, que se utilizan especialmente en servicios quirúrgicos. Nuestro estudio sólo consideró una posible complicación de la hospitalización, la aparición de *delirium*, lo que consideramos una limitación de nuestro estudio.

8.5.1.2.2 Incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 según ADS y ARS

Tras el análisis multivariante no se identificaron asociaciones entre la duración de la estancia hospitalaria y el incremento de carga según las escalas ADS y ARS. Hasta donde se conoce no existen estudios que evalúen dicha relación.

8.5.2 Variables no relacionadas con la farmacoterapia

El análisis univariante realizado en nuestro estudio identificó la asociación entre una menor edad, la presencia de demencia, de una menor funcionalidad según Barthel, la presencia de inestabilidad y caídas, la hipoalbuminemia y la anemia, y el ingreso en servicios

quirúrgicos con una mayor duración de hospitalización. Si bien la asociación entre menor edad y mayor estancia se ha discutido en el apartado 8.5.1 y se ha relacionado con el Servicio de Geriátrica, se considera que el resto de covariables podrían señalar la importancia de las hospitalizaciones motivadas por fractura de cadera en las estancias más prolongadas. Los diagnósticos que presentaron mayor duración de hospitalización fueron las enfermedades reumatológicas y hepáticas, que sin embargo representaron a una pequeña parte de la muestra, mientras que las fracturas de cadera provocaron las hospitalizaciones más prolongadas dentro del grupo de diagnósticos más frecuentes, con una mediana de 12,0 días. Esta duración, no sólo coincide con los resultados de otros estudios de carga anticolinérgica y duración de estancia hospitalaria, como la mediana de 11,0 días hospitalización descrita por Koshoedo et al²⁷⁶, sino también con los descritos en población general. El *Informe nacional de Hospitalización de personas mayores del año 2010*, señala que más allá de los ingresos motivados por trasplantes y los de grandes quemados (sin representación en este estudio) son los procesos que requieren rehabilitación los que cursan con las hospitalizaciones más prolongadas³².

La duración de hospitalización es una variable que, si bien en nuestro estudio no mostró una relación de dependencia con respecto a la gravedad de la hospitalización, sí puede depender de la variabilidad del manejo entre equipos clínicos de los diferentes servicios. Se considera que estas diferencias trascienden la categorización de los pacientes como clínicos o quirúrgicos, por lo que esta categorización en el análisis multivariante sería insuficiente. Por ello, consideramos que el análisis de la estancia hospitalaria requeriría considerar, si no el diagnóstico, al menos el servicio en el que cursó el ingreso. Sin embargo, el tamaño de la muestra en nuestro estudio no permitió realizar dicho análisis. Consideramos que el servicio de ingreso es una de las variables que más pueden modificar la duración de hospitalización, lo que constituye una de las limitaciones de nuestro estudio.

8.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones de este estudio son:

1. El diseño observacional retrospectivo del estudio, que ha provocado que no existiera una disponibilidad completa de la totalidad de las variables recogidas en todos los pacientes, como los índices geriátricos Barthel y MMSE, puesto que numerosos clínicos no recogen dichas variables en la historia clínica como parte de su práctica clínica habitual.
2. La pequeña muestra de pacientes y la escasa potencia que no ha permitido realizar un análisis por servicio o por patología, ni corregir adecuadamente por las covariables modificadoras de mortalidad hospitalaria y duración de estancia hospitalaria.
3. No se estudiaron covariables cuya influencia sobre la mortalidad al alta se encuentra establecida, como el estado nutricional o la presencia de depresión.
4. No se realizó una conciliación de la medicación al ingreso a través de una entrevista con los pacientes o sus familiares, por lo que, a pesar de la estrategia de conciliación desarrollada, podrían existir discrepancias con el tratamiento farmacológico real del paciente.
5. No pudo confirmarse la administración de la medicación pautada PRN ni en el tratamiento domiciliario ni durante la hospitalización ya que no se entrevistó a los pacientes ni se revisaron las hojas de administración de enfermería.
6. No se realizó un seguimiento farmacoterapéutico del tratamiento de los pacientes tras el alta, por lo que los últimos datos de carga anticolinérgica disponibles son los pautados al alta hospitalaria.
7. No se actualizó al alta la situación de los pacientes en relación a las covariables de comorbilidad, deterioro cognitivo y/o funcional.
8. Las asociaciones identificadas con respecto a la carga anticolinérgica podrían deberse a la existencia de factores de confusión, como la prescripción de medicación de soporte, estrechamente relacionada con el *éxitus* posterior del paciente.

8.7 FORTALEZAS

Como fortalezas podemos destacar:

1. Se ha determinado la carga anticolinérgica en cuatro escalas anticolinérgicas diferentes de forma simultánea, lo que es inusual en la literatura disponible, lo que ha permitido profundizar en las numerosas diferencias entre ellas.
2. Se ha determinado la carga anticolinérgica en tres momentos claves en la evolución clínica del paciente, como son el ingreso, la hospitalización y al alta, lo que ha permitido identificar relaciones entre la carga anticolinérgica y las variables de estudio durante todo el ingreso hospitalario.
3. La determinación de la carga anticolinérgica durante el ingreso a intervalos cortos ha permitido disponer de una medida continua de la carga anticolinérgica durante la hospitalización y limitar, aunque de forma artificial, la influencia de la administración intermitente de anticolinérgicos.
4. Se ha realizado un análisis específico de la medicación prescrita, que ha permitido identificar tanto los medicamentos prescritos a demanda, como los pertenecientes al tratamiento crónico domiciliario del paciente.
5. Se ha determinado la comorbilidad en dos escalas diferentes en todos los pacientes y gracias a ello se ha obtenido una mejor representación de la comorbilidad de los pacientes de edad más avanzada.

Como líneas de trabajo futuras proponemos:

- Realizar estudios de mayor tamaño muestral que permitan disponer de una elevada homogeneidad entre los pacientes incluidos y obtener una mayor validez en los resultados, de forma que se puedan incluir pacientes de distintos servicios.
- Realizar un seguimiento de la carga anticolinérgica al alta, evaluar su evolución y estudiar su asociación con la mortalidad al alta.

- Evaluar, a través de estudios multicéntricos, el impacto de las guías farmacoterapéuticas de diferentes hospitales en la carga anticolinérgica prescrita durante la hospitalización y el alta. Evaluar la magnitud de su impacto según diferentes escalas.
- Diseñar un estudio que permita identificar posibles factores de confusión de la asociación entre carga anticolinérgica y mortalidad al alta.
- Estudiar la relación entre carga anticolinérgica y prescripción potencialmente inapropiada y su impacto sobre la mortalidad al alta.
- Realizar un estudio de intervención para la estimación del impacto de la reducción de carga al alta y durante el seguimiento sobre la mortalidad en los meses posteriores.

CONCLUSIONES

9 CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral nos permiten alcanzar las siguientes conclusiones:

1. La exposición a una elevada carga anticolinérgica al alta según las escalas ACB y ARS se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de fallecer en los seis meses posteriores al alta hospitalaria en pacientes mayores de 80 años. Este riesgo es mayor en pacientes con deterioro cognitivo expuestos a carga anticolinérgica según ambas escalas. El incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el alta según la escala ACB se asocia de manera independiente con una mayor mortalidad en los seis meses posteriores al alta hospitalaria. El riesgo de fallecer en los seis meses posteriores al alta es superior en pacientes con deterioro cognitivo expuestos a un incremento de carga de dos o más puntos entre el ingreso y el alta según ACB.
2. Las covariables de estudio muestran diferencias significativas entre grupos de pacientes expuestos y no expuestos a anticolinérgicos al ingreso de manera heterogénea según la escala utilizada. Sólo una mayor comorbilidad según el índice CIRS-G, los estados alterados de la movilidad y el destino a residencia tras el alta hospitalaria, se asocian con una mayor exposición a anticolinérgicos según todas las escalas.
3. La carga anticolinérgica aumenta de manera significativa entre el ingreso y la hospitalización según todas las escalas. Sólo la carga anticolinérgica según las escalas ADS y ACB se mantiene significativamente incrementada al alta con respecto al ingreso. La carga anticolinérgica al ingreso es significativamente menor en pacientes quirúrgicos en todas las escalas a excepción de la escala DBI.
4. Una mayor carga anticolinérgica crónica al ingreso según ADS se relaciona independientemente con una menor mortalidad hospitalaria, mientras que la carga anticolinérgica en el día 1 de la hospitalización, según ADS y DBI, se asocia con mayor mortalidad hospitalaria. El incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización según las escalas ADS y ACB se asocia de manera independiente

con una mayor mortalidad hospitalaria, debido a la prescripción de anticolinérgicos para el control de síntomas y medicación de soporte.

5. Una menor carga anticolinérgica al ingreso según ACB se relaciona con estancias de hospitalización más prolongadas en servicios médicos. El incremento de carga anticolinérgica entre el ingreso y el día 1 de la hospitalización no se asocia con estancias hospitalarias más prolongadas cuando se considera el tipo de servicio de hospitalización.

Así pues, podemos concluir, que la carga anticolinérgica al ingreso, durante la hospitalización y al alta, especialmente según la escala ACB, es un factor relevante para la mortalidad en los seis meses posteriores al alta hospitalaria en pacientes mayores.

ANEXOS

10 ANEXOS

Anexo I. Aprobación del estudio por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Ramón y Cajal



Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. Belén de la Hoz Caballer Adjunta a la Gerencia de Gestión del Conocimiento del Hospital "Ramón y Cajal" y vista la autorización del Comité de la Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio

CERTIFICA

Que conoce la propuesta para que sea realizado en este Hospital el Proyecto de Investigación: **Fármacos anticolinérgicos en ancianos hospitalizados y su relación con la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad.**
Versión Junio 2017

Y que será realizado por el **Dr. Manuel Vélez Díaz - Pallares (tutor)** y la **Dra. Aurora María Rojo Sanchís (alumna)**.

Servicio: Farmacia


Que acepta la realización de dicho Proyecto de Investigación en este Hospital siempre y cuándo no implique ningún gasto adicional para el centro.

Lo que firma en Madrid a 4 de Julio de 2017.



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
UNIDAD DE GESTIÓN
DEL CONOCIMIENTO
Comunidad de Madrid

Fdo. Dra. Belén de la Hoz Caballer

 Hospital Universitario Ramón y Cajal	COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
---	--

DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

DÑA. Itziar de Pablo López de Abechuco, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

TÍTULO: " Fármacos anticolinérgicos en ancianos hospitalizados y su relación con la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad"
Versión Junio 2017

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEI actuando como comité evaluador, emite dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dr.Manuel Vélez Díaz - Pallares (tutor) y la Dra. Aurora María Rojo Sanchís (alumna) / Hospital Universitario Ramón y Cajal


Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **26/06/2017** ACTA 326 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto CAM 39/1994 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEI sea válida.
- 3º El CEI, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEI es la siguiente:

PRESIDENTE	Sonsoles Sancho García.	Oncología Radioterápica
VICEPRESIDENTE	Mª Ángeles Gálvez	Farmacología Clínica
SECRETARIO TECNICO	Itziar de Pablo López de Abechuco	Farmacología Clínica
VOCALES	Mª Jesús Blanchard Rodríguez	Hematología
	Irene Cabrera Troye	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	Yolanda de Blas Fernández	DUE Servicio de Urgencias
	Guillermo García Ribas	Neurología
	Carmen Guillén Ponce	Oncología Médica. Comité Ética Asistencial. Miembro de la Comisión de Investigación

Ctra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2 Dcha)
Tlf.: 91 336 8322

E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org 1

	Hospital Universitario Ramón y Cajal	COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
---	---	--

	Rosa Ana Hernández Antolín	Cardiología
	Manuel Luque Ramírez	Endocrinología y Nutrición. Miembro de la Comisión de Investigación
	María Muñoz García	Farmacia Hospitalaria.
	Alfonso Muriel García	Bioestadística Clínica
	Cristina Pueyo López	Farmacia Hospitalaria. Máster en Bioética
	Carmen Ruiz Ballesteros	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Licenciada en Derecho
	Javier Sánchez Casajús	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	José Miguel Sánchez Torres	Oncología Médica
	José Luis San Millán López	Genética Molecular
	Sonia Soto Díaz	Medicina Familiar y Comunitaria, Comisión Central de Investigación de la GAP
	Marta del Álamo Camuñas	Biología-IRYCIS

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 4 de Julio de 2017.

Fdo.: Dña. Itziar de Pablo López de Abechucó
Secretaria CEI



Anexo II. Puntuaciones del Índice de Comorbilidad de Charlson (versión original)

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
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 cm 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, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a 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
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía 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
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

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

Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta ≥ 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años): índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice ≥ 5 : (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

Anexo III. Hoja de puntuación del índice CIRS-G

Scoring Sheet

CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE FOR GERIATRICS (CIRS-G)

Miller, Paradis, and Reynolds 1991

PATIENT _____ AGE _____

RATER _____ DATE _____

Instructions: Please refer to the CIRS-G Manual. Write brief descriptions of the medical problem(s) that justified the endorsed score on the line following each item. (Use the reverse side for more writing space).

RATING STRATEGY

- 0 - No Problem
- 1 - Current mild problem or past significant problem
- 2 - Moderate disability or morbidity/requires "first line" therapy
- 3 - Severe/constant significant disability/"uncontrollable" chronic problems
- 4 - Extremely Severe/immediate treatment required/end organ failure/severe impairment in function

SCORE

<u>HEART</u>	_____
<u>VASCULAR</u>	_____
<u>HEMATOPOIETIC</u>	_____
<u>RESPIRATORY</u>	_____
<u>EYES, EARS, NOSE AND THROAT AND LARYNX</u>	_____
<u>UPPER GI</u>	_____
<u>LOWER GI</u>	_____
<u>LIVER</u>	_____
<u>RENAL</u>	_____
<u>GENITOURINARY</u>	_____
<u>MUSCULOSKELETAL/INTEGUMENT</u>	_____
<u>NEUROLOGICAL</u>	_____
<u>ENDOCRINE/METABOLIC AND BREAST</u>	_____
<u>PSYCHIATRIC ILLNESS</u>	_____
<hr/>	
TOTAL NUMBER CATEGORIES ENDORSED.....	_____
TOTAL SCORE.....	_____
Severity Index: (total score/total number of categories endorsed).....	_____
Number of categories at level 3 severity.....	_____
Number of categories at level 4 severity.....	_____

Anexo IV. Hoja de puntuación de índice de MiniMental State Examination (MMSE)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)		
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>		
Nombre:		Varón [] Mujer []
Fecha:	F. nacimiento:	Edad:
Estudios/Profesión:	Núm. Historia:	
Observaciones:		
¿En qué año estamos?	0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)
¿En qué estación?	0-1	
¿En qué día (fecha)?	0-1	
¿En qué mes?	0-1	
¿En qué día de la semana?	0-1	
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0-1	
¿En qué pueblo (ciudad)?	0-1	
¿En qué provincia estamos?	0-1	
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0-1	
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)		ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un tragal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.		LENGUAJE (máx. 9)
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia		PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)

a.e.g.(1999)

Anexo V. Hoja de puntuación de índice de Barthel

ÍNDICE DE BARTHEL		
Comida:		
	10	Independiente. Capaz de comer por sí solo en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona
	5	Necesita ayuda para cortar la carne, extender la mantequilla.. pero es capaz de comer sólo/a
	0	Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona
Lavado (baño)		
	5	Independiente. Capaz de lavarse entero, de entrar y salir del baño sin ayuda y de hacerlo sin que una persona supervise
	0	Dependiente. Necesita algún tipo de ayuda o supervisión
Vestido		
	10	Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda
	5	Necesita ayuda. Realiza sin ayuda más de la mitad de estas tareas en un tiempo razonable
	0	Dependiente. Necesita ayuda para las mismas
Arreglo		
	5	Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ayuda alguna, los complementos necesarios pueden ser provistos por alguna persona
	0	Dependiente. Necesita alguna ayuda
Deposición		
	10	Continente. No presenta episodios de incontinencia
	5	Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para colocar enemas o supositorios.
	0	Incontinente. Más de un episodio semanal
Micción		
	10	Continente. No presenta episodios. Capaz de utilizar cualquier dispositivo por si solo/a (botella, sonda, orinal ...).
	5	Accidente ocasional. Presenta un máximo de un episodio en 24 horas o requiere ayuda para la manipulación de sondas o de otros dispositivos.
	0	Incontinente. Más de un episodio en 24 horas
Ir al retrete		
	10	Independiente. Entra y sale solo y no necesita ayuda alguna por parte de otra persona
	5	Necesita ayuda. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda; es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo/a.
	0	Dependiente. Incapaz de acceder a él o de utilizarlo sin ayuda mayor
Transferencia (traslado cama/sillón)		
	15	Independiente. No requiere ayuda para sentarse o levantarse de una silla ni para entrar o salir de la cama.
	10	Mínima ayuda. Incluye una supervisión o una pequeña ayuda física.
	5	Gran ayuda. Precisa ayuda de una persona fuerte o entrenada.
	0	Dependiente. Necesita una grúa o el alzamiento por dos personas. Es incapaz de permanecer sentado
Deambulación		
	15	Independiente. Puede andar 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda supervisión. Puede utilizar cualquier ayuda mecánica excepto un andador. Si utiliza una prótesis, puede ponérsela y quitársela solo/a.
	10	Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona o utiliza andador.
	5	Independiente en silla de ruedas. No requiere ayuda ni supervisión
	0	Dependiente
Subir y bajar escaleras		
	10	Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión de otra persona.
	5	Necesita ayuda. Necesita ayuda o supervisión.
	0	Dependiente. Es incapaz de salvar escalones

La incapacidad funcional se valora como:	* Severa: < 45 puntos. * Grave: 45 - 59 puntos.	* Moderada: 60 - 80 puntos. * Ligera: 80 - 100 puntos.	Puntuación Total:
	ASISTIDO/A	VÁLIDO/A	

Anexo VI. Clasificación según Functional Ambulation Classification (FAC)

Puntuación	Grado de movilidad
0	No camina o lo hace con ayuda de 2 personas
1	Camina con gran ayuda de 1 persona
2	Camina con ligero contacto físico de 1 persona
3	Camina con supervisión
4	Camina independiente en llano, no salva escaleras
5	Camina independiente en llano, no salva escaleras

Anexo VII. Relación de fármacos prescritos incluidos en las escalas anticolinérgicas evaluadas

FARMACO	ATC	DESCRIPCIÓN ATC	ADS	ARS	ACB	δ (AEMPS)	unidad
ACIDO VALPROICO	N03A	ANTIEPILEPTICOS	1			200	mg
ALFUZOSINA	G04C	FÁRMACOS USADOS EN LA HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA				8	mg
ALIMEMAZINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO			1	10	mg
ALPRAZOLAM	N05B	ANSIOLÍTICOS	1		1	0,5	mg
AMANTADINA	N04B	AGENTES DOPAMINÉRGICOS	1	2	2		
AMITRIPTILINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	3	3	3	25	mg
AMOXAPINA*	N06A	ANTIDEPRESIVOS			3		
AMPICILINA	J01C	ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS, PENICILINAS	1				
ARIPIPAZOL	N05A	ANTIPSIÓTICOS				10	mg
ASENAPINA	N05A	ANTIPSIÓTICOS				10	mg
ATENOLOL	C07A	AGENTES BETA-BLOQUEANTES			1		
ATROPINA	A03B	BELLADONA Y DERIVADOS, MONOFÁRMACOS	3	3	3		
AZATIOPRINA	L04A	NMUNOSUPRESORES	1				
BACLOFENO	M03B	AGENTES RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN CENTRAL		2		15	mg
BELLADONA	A03B	BELLADONA Y DERIVADOS, MONOFÁRMACOS		2			
BENZOTROPINA	N04A	AGENTES ANTICOLINÉRGICOS	3		3	0,5	mg
BROMFENIRAMINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	3		3	9	mg
BROMOCRIPTINA	N04B	AGENTES DOPAMINÉRGICOS	1			1,25	mg
BUPROPION	N06A	ANTIDEPRESIVOS			1		
BUSPIRONA*	N05B	ANSIOLÍTICOS				10	mg
CAPTOPRIL	C09A	INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS	1		1		
CARBAMAZEPINA	N03A	ANTIEPILEPTICOS	2		2	200	mg
CARBIDOPA/LEVODOPA	N04B	AGENTES DOPAMINÉRGICOS		1			
CARBINOXAMINA*	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	3		3		

* No comercializados actualmente en España

FARMACO	ATC	DESCRIPCIÓN ATC	ADS	ARS	ACB	δ (AEMPS)	unidad
CARISOPRODOL*	M03B	AGENTES RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN CENTRAL			3		
CEFALOTINA*	J01D	OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS	1				
CEFAMANDOL*	J01D	OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS	1				
CEFOXITINA	J01D	OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS	1				
CETIRIZINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO		2		10	mg
CICLOBENZAPRINA	M03B	AGENTES RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN CENTRAL	2	2	2	20	mg
CIMETIDINA*	A02B	AGENTES CONTRA LA ÚLCERA PÉPTICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO	2	2	1		
CIPROHEPTADINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	2	3	2	4	mg
CITALOPRAM	N06A	ANTIDEPRESIVOS				10	mg
CLEMASTINA*	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	3		3	1	mg
CLINDAMICINA	J01F	MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS	1				
CLOMIPRAMINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	3		3	10	mg
CLONAZEPAM	N03A	ANTIEPILÉPTICOS	1			1,5	mg
CLONIDINA	C02A	AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL				0,15	mg
CLORAZEPATO	N05B	ANSIOLÍTICOS	1		1	5	mg
CLORDIAZEPOXIDO	N05B	ANSIOLÍTICOS	1			5	mg
CLORFENIRAMINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	3	3	3	4	mg
CLORPROMAZINA	N05A	ANTIPSICÓTICOS	3	3	3	25	mg
CLORTALIDONA	C03B	DIURÉTICOS DE TECHO BAJO, EXCLUYENDO TIAZIDAS	1		1		
CLOZAPINA	N05A	ANTIPSICÓTICOS	3	2	3	12,5	mg
CODEINA	R05DA	SUPRESORES DE LA TOS, EXCLUYENDO COMBINACIONES CON EXPECTORANTES	1		1	28,7	mg
COLCHICINA	M04A	PREPARADOS ANTIGOTOSOS			1		
DARIFENACINA*	G04B	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO, INCLUYENDO ANTIESPASMÓDICOS	3		3		
DESIPRAMINA*	N06A	ANTIDEPRESIVOS	3	2	3		
DEXAMETASONA	H02A	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, MONOFÁRMACOS	1				
DEXCLORFENIRAMINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO				6	mg
DEXTROMETORFANO	R05D	SUPRESORES DE LA TOS, EXCLUYENDO COMBINACIONES CON EXPECTORANTES				60	mg
DIAZEPAM	N05B	ANSIOLÍTICOS	1		1	4	mg
DICICLOVERINA	A03A	FÁRMACOS PARA ALTERACIONES FUNCIONALES INTESTINALES	3	3	3	5	mg

FARMACO	ATC	DESCRIPCIÓN ATC	ADS	ARS	ACB	δ (AEMPS)	unidad
DIFENHIDRAMINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	3	3	3	50	mg
DIGITOXINA*	C01A	GLUCÓSIDOS CARDÍACOS	1				
DIGOXINA	C01A	GLUCÓSIDOS CARDÍACOS	1		1		
DILTIAZEM	C08D	BLOQUEANTES SELECTIVOS DE CANALES DE CALCIO CON EFECTOS CARDÍACOS DIRECTOS	1				
DIMENHIDRINATO	N05C	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	3		3	50	mg
DIPIRIDAMOL	B01A	AGENTES ANTITROMBÓTICOS	1		1		
DISOPIRAMIDA	C01B	ANTIARRÍTMICOS DE CLASE I Y III	2		1	400	mg
DOXAZOSINA	C02C	AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PERIFÉRICA				1	mg
DOXEPINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	3		3	25	mg
DOXILAMINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO				12,5	Mg
ENTACOPONA	N04B	AGENTES DOPAMINÉRGICOS		1			
ESCITALOPRAM	N06A	ANTIDEPRESIVOS				10	Mg
ESCOPOLAMINA	A04A	ANTIEMÉTICOS Y ANTINAUSEOSOS	3		3		
ESTAZOLAM*	N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES	1				
FAMOTIDINA	A02B	AGENTES CONTRA LA ÚLCERA PÉPTICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO	1				
FENELZINA*	N06A	ANTIDEPRESIVOS	1			15	mg
FENITOINA	N03A	ANTIEPILÉPTICOS				300	mg
FENOBARBITAL	N03A	ANTIEPILÉPTICOS				50	mg
FENTANILO	N02A	OPIOIDES	1		1	0,012	mcg
FESOTERODINA	G04B	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO, INCLUYENDO ANTIESPASMÓDICOS				4	Mg
FLAVOXATO	G04B	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO, INCLUYENDO ANTIESPASMÓDICOS	3		3	200	mg
FLUFENAZINA	N05A	ANTIPICÓTICOS	1		3		
FLUOXETINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	1			20	mg
FLURAZEPAM	N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES	1			30	mg
FLUVOXAMINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	1		1		
FUROSEMIDA	C03C	DIURÉTICOS DE TECHO ALTO	1		1		
GABAPENTINA	N03A	ANTIEPILÉPTICOS				300	mg
GENTAMICINA	J01G	AMINOGLUCÓSIDOS ANTIBACTERIANOS	1				
HALOPERIDOL	N05A	ANTIPICÓTICOS		1	1	1,5	mg

FARMACO	ATC	DESCRIPCIÓN ATC	ADS	ARS	ACB	δ (AEMPS)	unidad
HIDRALAZINA	C02D	AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE EL MÚSCULO LISO ARTERIOLAR	1		1		
HIDROCORTISONA	H02A	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, MONOFÁRMACOS	1		1		
HIDROMORFONA	N02A	OPIOIDES				4	mg
HIDROXIZINA	N05B	ANSIOLÍTICOS	3	3	3	25	mg
HIOSCIAMINA	A03B	BELLADONA Y DERIVADOS, MONOFÁRMACOS	3	3	3		
IMIPRAMINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	3	3	3	10	Mg
KETOTIFENO OFT	S01G	DESCONGESTIVOS Y ANTIALÉRGICOS	1				
LAMOTRIGINA	N03A	ANTIEPILÉPTICOS				25	mg
LEVETIRACETAM	N03A	ANTIEPILÉPTICOS				500	mg
LEVOCETIRIZINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO				5	mg
LEVOMEPRMAZINA	N05A	ANTIPSICÓTICOS	2		2		
LITIO	N05A	ANTIPSICÓTICOS				400	mg
LOPERAMIDA	A07D	ANTIPROPULSIVOS	1	2	1	2	mg
LORATADINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO		2		10	mg
LORAZEPAM	N05B	ANSIOLÍTICOS	1			1	mg
LOXAPINA	N05A	ANTIPSICÓTICOS	2		2		
MEBEVERINA	A03A	AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS FUNCIONALES DEL ESTÓMAGO			1		
MECLOZINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	3	3	3	25	mg
MEPIRAMINA	R03D	OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS	3				
METADONA	N07B	FÁRMACOS USADOS EN DESÓRDENES ADICTIVOS				5	mg
METILDOPA	C02A	AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL				250	mg
METILPREDNISOLONA	H02A	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, MONOFÁRMACOS	1				
METOCARBAMOL	M03B	AGENTES RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN CENTRAL				500	mg
METOCLOPRAMIDA	A03F	PROPULSIVOS		1		10	mg
METOPROLOL	C07A	AGENTES BETA-BLOQUEANTES			1		
MIDAZOLAM	N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES	1				
MIRTAZAPINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS		1		15	mg
MOLINDONA*	N05A	ANTIPSICÓTICOS	2		2		
MONONITRATO ISOSORBIDE	C01D	VASODILADORES USADOS EN ENFERMEDADES CARDÍACAS	1		1		

FARMACO	ATC	DESCRIPCIÓN ATC	ADS	ARS	ACB	δ (AEMPS)	unidad
MORFINA	N02A	OPIOIDES	1		1		
MORFINA INTRAVENOSA	N02A	OPIOIDES				4	mg
MORFINA ORAL	N02A	OPIOIDES	1		1	10	mg
NABILONA	A04A	ANTIEMÉTICOS Y ANTINAUSEOSOS				2	mg
NIFEDIPINO	C08C	BLOQUEANTES SELECTIVOS DE CANALES DE CALCIO CON EFECTOS PRINCIPALMENTE VASCULARES	1		1		
NIZATIDINA	A02B	AGENTES CONTRA LA ÚLCERA PÉPTICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO	1				
NORTRIPTILINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	3	2	3	10	mg
OLANZAPINA	N05A	ANTIPSICÓTICOS	1	2	3	5	mg
ORFENADRINA *	N04A	AGENTES ANTICOLINÉRGICOS	3		3	100	mg
OXAZEPAM	N05B	ANSIOLÍTICOS	1			10	mg
OXCARBAMAZEPINA	N03A	ANTIEPILÉPTICOS	2		2	600	mg
OXIBUTININA	G04B	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO, INCLUYENDO ANTIESPASMÓDICOS	3	3	3	15	Mg
OXICODONA	N02A	OPIOIDES	1			20	mg
PALIPERIDONA	N05A	ANTIPSICÓTICOS				3	mg
PANCURONIO *	M03A	AGENTES RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN PERIFÉRICA	1				
PAROXETINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	1	1	3	20	mg
PERFENAZINA	N05A	ANTIPSICÓTICOS	1	3	3	8	mg
PETIDINA	N02A	OPIOIDES	2		2		
PIMOZIDA	N05A	ANTIPSICÓTICOS	2		2	1	mg
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	J01C	ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS, PENICILINAS	1				
PRAMIPEXOL	N04B	AGENTES DOPAMINÉRGICOS		1			
PRazosina	C02C	AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PERIFÉRICA				1	mg
PREDNISOLONA	H02A	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, MONOFÁRMACOS	1				
PREDNISONA	H02A	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, MONOFÁRMACOS	1		1		
PREGABALINA	N03A	ANTIEPILÉPTICOS				150	mg
PRIMIDONA	N03A	ANTIEPILÉPTICOS				250	mg
PROCLIDINA	N04A	AGENTES ANTICOLINÉRGICOS	3				
PROCLOPERAZINA *	N05A	ANTIPSICÓTICOS	1	2			
PROMETAZINA	R06A	ANTIISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO	3	3	3		

FARMACO	ATC	DESCRIPCIÓN ATC	ADS	ARS	ACB	δ (AEMPS)	unidad
PROPANTELINA*	A03A	AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS FUNCIONALES DEL ESTÓMAGO	3		3	22,5	mg
PROTRIPTILINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	3				
PSEUDOEFEDRINA	R01B	DESCONGESTIVOS NASALES PARA USO SISTÉMICO		2			
QUETIAPINA	N05A	ANTIPSICÓTICOS	1		3	50	mg
QUINIDINA*	C01B	ANTIARRÍTMICOS DE CLASE I Y III			1		
RANITIDINA	A02B	AGENTES CONTRA LA ÚLCERA PÉPTICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO	2	1	1		
RISPERIDONA	N05A	ANTIPSICÓTICOS		1	1	0,5	mg
ROPINIROL	N04B	AGENTES DOPAMINÉRGICOS				0,26	mg
SALMETEROL/FLUTICASONA	R03A	ADRENÉRGICOS, INHALATORIOS	1				
SELEGILINA	N04B	AGENTES DOPAMINÉRGICOS		1		5	mg
SERTRALINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	1			50	mg
SILODOSINA	G04C	FÁRMACOS USADOS EN LA HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA				8	mg
SOLIFENACINA	G04B	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO, INCLUYENDO ANTIESPASMÓDICOS				5	mg
TAMSULOSINA	G04C	FÁRMACOS USADOS EN LA HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA				0,4	mg
TEMAZEPAM*	N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES	1				
TEOFILINA	R03D	OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VIAS RESPIRATORIAS	1		1		
TERAZOSINA	G04C	FÁRMACOS USADOS EN LA HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA				1	mg
TIAGABINA	N03A	ANTIEPILÉPTICOS				5	mg
TIORIDAZINA*	N05A	ANTIPSICÓTICOS	3	3	3		
TIOTIXENO*	N05A	ANTIPSICÓTICOS	1	3		10	mg
TIZANIDINA	M03B	AGENTES RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN CENTRAL		3		6	mg
TOLTERODINA	G04B	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO, INCLUYENDO ANTIESPASMÓDICOS	3	2	3	4	mg
TRAMADOL	N02A	OPIOIDES	1			150	mg
TRAZODONA	N06A	ANTIDEPRESIVOS		1	1	100	mg
TRIAMCINOLOLA	H02A	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, MONOFÁRMACOS	1				
TRIAMTERENO	C03D	AGENTES AHORRADORES DE POTASIO	1		1		
TRANILCIPROMINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS				10	mg
TRIAZOLAM	N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES	1			0,125	mg
TRIFLUOROFENAZINA*	N05A	ANTIPSICÓTICOS	1	3	3	4	mg

FARMACO	ATC	DESCRIPCIÓN ATC	ADS	ARS	ACB	δ (AEMPS)	unidad
TRIHEXIFENIDILO	N04A	AGENTES ANTICOLINÉRGICOS	3		3	1	mg
TRIMIPRAMINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS	3		3	25	mg
TROSPIO	G04B	OTROS PRODUCTOS DE USO UROLÓGICO, INCLUYENDO ANTIESPASMÓDICOS				40	mg
VANCOMICINA	J01X	OTROS ANTIBACTERIANOS	1				
VENLAFAXINA	N06A	ANTIDEPRESIVOS				75	mg
WARFARINA	B01A	AGENTES ANTITROMBÓTICOS	1		1		
ZALEPLON	N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES				5	mg
ZIPRASIDONA	N05A	ANTIPSICÓTICOS		1		40	mg
ZOLPIDEM	N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES				5	mg

PUBLICACIONES

11 PUBLICACIONES

Publicación 1: Rojo-Sanchís, A. M. *et al.* Carga anticolinérgica y *delirium* en pacientes mayores durante la hospitalización en una unidad de agudos de geriatría. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **51**, 217–220 (2016).

Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51(4):217–220



Revista Española de Geriatría y Gerontología

www.elsevier.es/regg



ORIGINAL BREVE

Carga anticolinérgica y delirium en pacientes mayores durante la hospitalización en una unidad de agudos de geriatría



Aurora M. Rojo-Sanchís^{a,*}, Manuel Vélez-Díaz-Pallarés^a, María Muñoz García^a,
Eva Delgado Silveira^a, Teresa Bermejo Vicedo^a y Alfonso Cruz Jentoft^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Geriatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de enero de 2016

Aceptado el 15 de abril de 2016

On-line el 2 de junio de 2016

Palabras clave:

Delirium
Pacientes mayores
Escala anticolinérgica
Fármacos anticolinérgicos

RESUMEN

Introducción: La utilización de fármacos anticolinérgicos en mayores se ha relacionado con mayor aparición de delirium. Existen distintas escalas que permiten estimar la carga anticolinérgica como la Anticholinergic Drug Scale (ADS), la Anticholinergic Risk Scale (ARS) y la Anticholinergic Cognitive Burden (ACB). El objetivo de este estudio es establecer una asociación entre delirium, incidente y prevalente, y la carga anticolinérgica según las escalas mencionadas en mayores hospitalizados.

Método: Estudio observacional ambispectivo de 76 días de duración realizado en la unidad de agudos de geriatría de un hospital de tercer nivel. Se incluyó a todos los pacientes mayores de 80 años que ingresaron en la unidad de geriatría y se excluyó a los pacientes subsidiarios de cuidados paliativos y los reingresos. Se recogió la medicación domiciliar y la previa al episodio de delirium si la había, así como los datos de sexo, edad, presencia de demencia, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, déficit visual, auditivo y su variable combinada déficit sensorial, el historial de caídas previas, ictus, tumor cerebral y delirium prevalente e incidente.

Resultados: Se incluyó a 72 pacientes, con un 8,1% de delirium incidente y un 40,9% de delirium prevalente. Se estableció una relación significativa entre la toma de fármacos anticolinérgicos y el delirium incidente según la escala ARS ($p=0,017$). Ninguna de las escalas logró establecer una relación con delirium prevalente.

Conclusiones: La escala ARS mostró sensibilidad a la predicción del delirium incidente. Todas las escalas fueron insuficientes a la hora de establecer una relación con el delirium prevalente.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anticholinergic burden and delirium in elderly patients during acute hospital admission

ABSTRACT

Background: The use of anticholinergic drugs in the elderly has been associated to an increased frequency of delirium. There are different scales for estimating the anticholinergic burden, such as the Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), and Anticholinergic Cognitive Burden (ACB). The aim of the study is to establish the relationship between anticholinergic burden measured by ADS, ARS, and ACB scales and incident or prevalent delirium.

Methods: An ambispective observational study was conducted for 76 days in the acute geriatric unit of a tertiary hospital. All patients over 80 years-old were included, except re-admissions or those subjected to palliative care. The data collected included sex, age, chronic medication and any recent changes, recent drugs prescribed prior to an episode of delirium, chronic kidney disease, diabetes mellitus, dementia, visual and auditory impairment, and their combination as sensory impairment, previous falls, stroke, brain tumour, and incident and prevalent delirium.

Keywords:

Delirium
Elderly
Anticholinergic scale
Anticholinergic drugs

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: auroramrojo@gmail.com (A.M. Rojo-Sanchís).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2016.04.004>

0211-130X/© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: A total of 72 patients were included. Incident delirium was detected in 8.1% of the patients, and prevalent delirium in 40.9%. A statistically significant association was established between anticholinergic drugs and the incident delirium measured by the ARS scale ($P=0.017$). None of the scales was able to establish a significant association with prevalent delirium.

Conclusion: The ARS scale was related to new episodes of delirium. All scales were insufficient when it came to establishing an association with prevalent delirium.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El 20-50% de los pacientes mayores se encuentran en tratamiento con algún fármaco anticolinérgico¹ pues muchos forman parte del tratamiento habitual de enfermedades crónicas como la incontinencia urinaria, el asma o las alteraciones psiquiátricas. Algunos de los efectos adversos más frecuentes son centrales, lo que incluye mareos, somnolencia, confusión, deterioro cognitivo o delirium². Los fármacos típicamente productores de estos efectos adversos son los antieméticos, antihistamínicos, antiarrítmicos, antihipertensivos, antiulcerosos, broncodilatadores, corticoides, antiparkinsonianos, psicofármacos, relajantes musculares y antiespasmódicos³.

La utilización de fármacos anticolinérgicos en mayores se ha relacionado con mayor aparición de confusión y delirium⁴, con un aumento en el número de hospitalizaciones asociadas⁴⁻⁶, y su utilización se ha descrito como un factor predictivo independiente de mayor estancia hospitalaria y de mortalidad⁷.

La carga anticolinérgica del fármaco se define según su afinidad por el receptor muscarínico. La medida de la actividad anticolinérgica en suero es el patrón de oro en la determinación del efecto anticolinérgico, pero su utilidad en la predicción de efectos adversos anticolinérgicos es cuestionable⁸, pues sus valores pueden cambiar por factores extrínsecos a la actividad anticolinérgica, como los niveles endógenos de cortisol⁹.

Las escalas Anticholinergic Drug Scale (ADS)⁸, Anticholinergic Risk Scale (ARS)⁹ y Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)¹⁰ permiten estimar la carga anticolinérgica, clasificando los fármacos según puntuaciones de 0 a 3: 0 es ninguna actividad y 3 indica la actividad máxima. No obstante, existen diferencias entre las escalas, ya que no incluyen los mismos fármacos y puntúan de forma diferente un mismo fármaco, lo que provoca inconsistencias entre ellas.

Una revisión de Salahudeen et al. muestra que solo estas 3 escalas (ADS, ARS y ACB) han estudiado la relación con la aparición de delirium¹⁰. A la vista de los resultados publicados, en la actualidad existe controversia sobre si alguna de las escalas de carga anticolinérgica permite predecir la aparición de delirium.

El objetivo de este estudio es establecer una asociación entre delirium, incidente y prevalente y la carga anticolinérgica del tratamiento farmacológico en pacientes mayores hospitalizados, medida según las escalas ADS, ARS y ACB.

Metodología

Estudio observacional ambispectivo de 76 días (del 1 de octubre de 2014 al 15 de diciembre de 2014).

Se incluyó a los pacientes mayores de 80 años que ingresaron en la unidad de agudos de geriatría de un hospital de tercer nivel. Se excluyó a los que hubieran reingresado en un periodo inferior a 3 meses y a los subsidiarios de cuidados paliativos.

De forma prospectiva, al ingreso, se registraron las variables de sexo, edad y la medicación domiciliar, tras una entrevista con el paciente o con un familiar y tras la consulta de los informes de urgencias y de Atención Primaria. Se calcularon los valores de carga

Tabla 1

Fármacos anticolinérgicos prescritos y la puntuación según las escalas

Principio activo	ADS	ARS	ACB
Alprazolam	1	-	1
Amitriptilina	3	3	3
Atenolol	-	-	1
Carbamazepina	2	-	2
Carbidopa-levodopa	0	1	0
Cetirizina	-	2	-
Ciproheptadina	2	3	2
Clonazepam	1	-	-
Clortalidona	1	-	1
Codeína	1	-	1
Diazepam	1	-	1
Digoxina	1	-	1
Diltiazem	1	-	-
Pentamida	1	-	1
Fluoxetina	1	-	-
Furosemida	1	-	1
Isosorbide	1	-	1
Lorazepam	1	-	-
Metoclopramida	-	1	-
Metoprolol	-	-	1
Mirtazapina	-	1	-
N-butil hiosciamina	3	3	3
Nifedipino	1	-	1
Oxicodona	1	-	-
Paroxetina	1	1	3
Pramipexol	-	1	-
Prednisona	1	-	1
Quetiapina	-	1	3
Ramitidina	2	1	1
Risperidona	-	1	1
Salmeterol-fluticasona	1	-	-
Sertralina	1	-	-
Tramadol	1	-	-
Trazodona	-	1	1
Vancomicina	1	0	0
Warfarina ^a	1	0	1

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; ADS: Anticholinergic Drug Scale; ARS: Anticholinergic Risk Scale; -: no estudiado.

^a No se asemejó acenocumamol a warfarina.

anticolinérgica según las escalas ADS, ARS y ACB asignando las puntuaciones correspondientes (tabla 1). Se incluyeron los fármacos inhalados y oftálmicos. Los fármacos en combinación se contabilizaron como independientes, a excepción de los específicamente incluidos en alguna escala.

Durante el ingreso, los geriatras y la farmacéutica integrada en el equipo realizaron el manejo de los pacientes según su práctica clínica habitual.

La presencia de delirium prevalente (padecido ya al ingreso o durante las primeras 24 h) o incidente (tras las primeras 24 h¹¹) se recogió retrospectivamente cuando se encontraba codificado como diagnóstico principal o secundario en los informes de ingreso y alta. Su diagnóstico fue clínico y no se utilizaron escalas específicas.

Retrospectivamente se recogió la presencia de enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, demencia, ictus (diagnosticado por TAC o RMN o que provoca secuelas), tumor cerebral, déficit auditivo, visual y la variable combinada de ambas (déficit sensorial), así

Tabla 2
Variables demográficas en población general y según delirium incidente y prevalente

	Total pacientes (n)	Delirium incidente			Delirium prevalente		
		Si	No	p	Si	No	p
Núm. de pacientes (n)	72	6	66		29	43	
Edad (años)	91,5	94,5	91,2	0,05	92,4	90,9	0,09
Sexo (X mujeres)	66,7	83,3	65,2	0,34	65,5	67,4	0,53
ERC (X)	37,5	16,6	39,4	0,27	41,4	34,9	0,58
DM (X)	16,7	33,3	15,2	0,25	17,3	16,3	0,58
Demencia (X)	38,9	50,0	37,8	0,43	44,8	34,8	0,27
Caidas previas	11,1	16,7	10,6	0,52	13,8	9,3	0,41
Déficit auditivo (X)	54,2	50,0	54,5	0,58	62,1	48,8	0,19
Déficit visual (X)	43,1	16,7	45,4	0,18	44,8	41,9	0,50
Déficit sensorial (X)	66,7	50,0	68,2	0,87	65,5	67,4	0,53
Estreñimiento (X)	23,6	33,3	22,7	0,44	27,6	20,9	0,35
Ictus (X)	13,9	0	15,1	0,39	13,8	13,9	0,63
Barthel	54,1	78	50,6	0,07	44,7	60,6	0,15
Pfeiffer	5,6	4,7	5,8	0,64	6,7	4,5	0,10
FAC	2,9	3,7	2,8	0,26	2,3	3,4	0,05
GDS	4,7	4,5	4,8	0,49	5,5	4,2	0,121
Lawton	1,7	2,2	1,7	0,30	1	2,2	0,07
Katz	3,0	4	3,0	0,54	2,4	3,2	0,34
MNA	7,7	11,6	7,1	0,12	6,9	8,2	0,62
Norton	13,4	14,7	13,1	0,44	12,2	14,3	0,08
ADS al ingreso	1,5	1,7	1,5	0,71	1,4	1,6	0,43
ARS al ingreso	0,9	1,0	0,9	0,21	0,9	0,9	0,80
ACB al ingreso	1,8	1,8	1,8	0,56	2,0	1,7	0,59
Fármacos al ingreso	8,3	7,2	8,4	0,38	7,6	8,8	0,17

Carga anticolinérgica	Delirium incidente			Delirium prevalente		
	Si	No	p	Si	No	p
ADS = 0	2	9	0,49	10	9	0,26
ADS ≥ 1	4	28		19	28	
ADS < 2	2	18	0,40	19	18	0,13
ADS ≥ 2	4	19		10	19	
ARS = 0	0	20	0,02	15	20	0,27
ARS ≥ 1	6	17		14	17	
ARS < 2	6	28	0,22	22	29	0,61
ARS ≥ 2	0	9		7	8	
ACB = 0	1	9	0,57	6	9	0,48
ACB ≥ 1	5	28		23	28	
ACB < 2	1	23	0,05	15	23	0,27
ACB ≥ 2	5	14		14	14	

ACB: Anticolinérgico Cognitive Burden Scale; ADS: Anticolinérgico Drug Scale; ARS: Anticolinérgico Risk Scale; DM: diabetes mellitus; ERC: Enfermedad renal crónica; FAC: Functional Ambulation Classification; GDS: Global Deterioration Scale; MNA: Mini Nutritional Assessment.

como, estreñimiento, sonda vesical, historial de caídas previas y puntuación de los índices Global Deterioration Scale (GDS), Pfeiffer, Barthel, Katz, Lawton, Mini Nutritional Assessment, índice de Norton y Funcional Ambulation Classification. Asimismo, se recogieron los fármacos prescritos durante el ingreso en las 48 h previas a los casos de delirium incidente.

El análisis de datos se realizó mediante el software STATA 12.0. Se calcularon las medias e intervalos de confianza para las variables continuas descriptivas y los porcentajes para las variables categóricas. Las relaciones entre variables continuas (no paramétricas) se establecieron mediante Mann-Whitney. La relación entre variables categóricas se estableció mediante χ^2 o test exacto de Fischer. No fue posible realizar el análisis multivariante.

Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron 80 pacientes. Ocho fueron excluidos por ser subsidiarios de cuidados paliativos, por lo que se incluyó finalmente a 72 pacientes. Los datos demográficos se recogen en la tabla 2, sin encontrar diferencias demográficas significativas entre los pacientes con y sin delirium.

El porcentaje total de delirium incidente fue del 8,1%. Se estableció una relación significativa entre la toma de fármacos anticolinérgicos medida según la escala ARS y la aparición de delirium,

pues todos los pacientes que presentaron delirium se encontraban en tratamiento con al menos un fármaco anticolinérgico según dicha escala ($p=0,017$). Se encontró una tendencia similar con $ACB \geq 2$ ($p=0,051$) (tabla 2). Solo a un paciente de los que sufrieron delirium incidente se le prescribió algún anticolinérgico durante el ingreso (metoclopramida).

Ninguna de las escalas logró establecer una relación significativa con delirium prevalente.

Un análisis post-hoc mostró peores puntuaciones de Barthel (25,6% IC95% (24,4-26,8); $p=0,033$), Global Deterioration Scale (42,4% IC95% (36,1-46,8); $p=0,003$) y Lawton (61,7% IC95% (53,5-68,4); $p=0,016$) en mayores de 92 años.

El análisis multivariante no pudo realizarse debido a que esta prueba es insuficiente cuando el número de eventos es menos de 10¹².

Discusión

De todas las escalas estudiadas, solo ARS se relacionó con los episodios de delirium incidente en nuestro estudio. Este hecho pone de manifiesto la distinta naturaleza de las escalas estudiadas: la escala ARS es la más restrictiva a la hora de puntuar fármacos con escasa actividad anticolinérgica, tal y como puede observarse en la tabla 1. Por su parte, Huang et al. coinciden con nuestros resultados

al relacionar esta escala con delirium incidente, a pesar de contar con una incidencia muy inferior a la de nuestro estudio: 0,9%¹³. Del mismo modo se observa una tendencia similar a la de ARS cuando se relacionan los episodios de delirium incidente con cargas anticolinérgicas bajas (0 y 1) frente a altas (≥ 2) según ACB ($p=0,051$), es decir, cuando se consideran los fármacos con valores de ACB = 1 pobremente anticolinérgicos. Campbell et al. no logran relacionar la escala ACB con delirium incidente, tal y como ocurre en nuestro estudio.¹⁴

Atendiendo al delirium prevalente, podemos destacar que ninguna de las escalas utilizadas mostró relación con estos episodios. Sin embargo, en la literatura existen estudios en los que esta relación se establece, como son los estudios de Naja et al.⁵ y Kalish et al.⁶. Estas diferencias podrían deberse a que estos autores utilizan escalas compuestas (ADS y ARS, y ACB y ADS respectivamente) y a que excluyen puntuaciones bajas (ARS = 0 y ADS = 1), por considerarlas pobremente anticolinérgicas, de forma similar a lo efectuado en nuestro análisis para ACB ≥ 2 en delirium incidente.

Por otra parte, al ser imposible el análisis multivariante, las diferencias casi significativas encontradas en la edad entre los pacientes con y sin delirium nos conducen a considerarla la principal variable en la aparición de delirium, tal y como han establecido otros autores.¹⁵ De esta forma, la edad, junto con las diferencias de índices funcionales y cognitivos entre ambos grupos, aunque no significativas, podrían explicar la aparición de delirium en nuestro estudio. Es interesante también mencionar las diferencias de estos índices según el tipo de delirium, donde Pfeiffer, Functional Ambulation Classification, Norton y Lawton fueron casi significativas en delirium prevalente, y Barthel en delirium incidente.

El análisis multivariante no pudo realizarse debido al bajo número de eventos de delirium incidente. Sin duda, el pequeño tamaño de la muestra y la baja incidencia de delirium han sido las principales limitaciones de este estudio. Esta baja incidencia se debe seguramente a la recogida retrospectiva de delirium y a la no utilización de escalas específicas en su diagnóstico. Lo mismo ocurre con el resto de las variables recogidas retrospectivamente.

Conclusión

La toma de anticolinérgicos según ARS mostró una relación con delirium incidente en nuestro estudio. Todas las escalas fueron insuficientes a la hora de establecer una relación con el delirium prevalente. No obstante, son necesarios más estudios que permitan aclarar la relación entre delirium y la carga anticolinérgica medida

por estas escalas. A pesar de los resultados obtenidos, seguimos considerando importante atender a la carga anticolinérgica del tratamiento domiciliario de los pacientes mayores, especialmente en los de mayor edad o que presenten peores índices funcionales y cognitivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-33.
- Lampela P, Paajanen T, Hartikainen S, Huopponen R. Central anticholinergic adverse effects and their measurement. *Drugs Aging*. 2015;32:963-74.
- Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332:455-9.
- Rudolph JL. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168:508.
- Naja M, Zmatka J, Hannafin S, Liabeuf S, Serot J-M, Jouanny P. In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. *Geriatr Gerontol Int*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.12485>.
- Kalish Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barrath JD, Roughton EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1916-22.
- Piaschke K, Kopitz J, Mattern J, Martin E, Teschendorf P. Increased cortisol levels and anticholinergic activity in cognitively unimpaired patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22:433-41.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BC, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1481-6.
- Boustani M, Malaz B, Noll C, Stephanie M, Jan M, Chris F. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health*. 2008;4:311-20.
- 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.
- Formiga F, Marcos E, Sole A, Valencia E, Lora-Tamayo J, Pujol R. [Acute confusional syndrome in elderly patients hospitalized due to medical condition] [artículo en español]. *Rev Clin Esp*. 2005;205:484-8.
- Peduzzi P, Peter P, John C, Elizabeth K, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1373-9.
- Huang KH, Chan YF, Shih HC, Lee CY. Relationship between potentially inappropriate anticholinergic drugs (PIADs) and adverse outcomes among elderly patients in Taiwan. *J Food Drug Anal*. 2012;20:930-7.
- Campbell N, Perkins A, Hui S, Khan B, Boustani M. Association between prescribing of anticholinergic medications and incident delirium: A cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59 Suppl 2:S277-81.
- Jackson TA, Daisy W, Sarah R, Lord JM. Predicting outcome in older hospital patients with delirium: A systematic literature review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;31:302-9.

Publicación 2: Rojo-Sanchís, A. M. *et al.* Reduction of anticholinergic burden in older patients admitted to a multidisciplinary geriatric acute care unit. *Eur. Geriatr. Med.* **8**, 492–495 (2017).

European Geriatric Medicine 8 (2017) 492–495



Available online at
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com/en



Short communication

Reduction of anticholinergic burden in older patients admitted to a multidisciplinary geriatric acute care unit



A.M. Rojo-Sanchís ^{a,*}, M. Vélez-Díaz-Pallarés ^a, M. Muñoz García ^a, E. Delgado Silveira ^a, T. Bermejo Vicedo ^a, A.J. Cruz-Jentoft ^b

^a Pharmacy Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^b Geriatrics Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 10 April 2017
 Accepted 27 July 2017
 Available online 28 September 2017

Keywords:
 Anticholinergic drugs
 Anticholinergic burden
 Older

1. Introduction

Anticholinergic drugs form part of the standard treatment of various conditions such as incontinence, asthma, or psychiatric disorders in older adults. Between 20% and 50% of older patients are prescribed with anticholinergic drugs [1]. Constipation, dryness of the skin, mouth, and eyes are among their adverse effects (AEs) but also dizziness, cognitive impairment, confusion or delirium. Antihistaminics, muscle relaxants, tricyclic antidepressants, and antispasmodics typically produce AEs and are easily identified by prescribers, however, other drugs such as digoxin, warfarin or prednisolone also present anticholinergic properties, and often go unnoticed [2].

Anticholinergic-associated AEs affect between 8% and 27% of older adults. These are more frequent in older hospitalised patients (51%) [3]. Anticholinergic use in older patients is associated with impaired abilities in the basic activities of daily living and functional performance [4,5], such as confusion [3,6,7], cognitive impairment [4,5], falls [6], but also increased length of hospital stay [6,7], cardiovascular events and mortality [8]. Anticholinergics

are included in many inappropriate medication lists, such as the STOPP/START [9], Beers [10] and PRISCUS criteria [11].

AEs appear due to the anticholinergic activity of the drug, which is determined by the drugs' affinity for the muscarinic receptor. This affinity is used as the main criteria to determine anticholinergic burden. In this sense, the Serum Anticholinergic Activity (SAA) is the gold standard to measure this affinity. This determination is expensive, can't be performed except in specialised laboratories, and presents some limitations [12,13]. In order to overcome these limitations, several anticholinergic-rating scales have been developed to predict the risk of anticholinergic-associated AEs. Medications are categorised according to their anticholinergic potential on a scale from 0 (no anticholinergic activity) to 3 (the greatest anticholinergic activity possible). In a systematic review, Salahudeen et al. [14] described clinically relevant anticholinergic scales and found that the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale [5] is the most validated scale, based on the number of studies that have investigated associations between AEs and ACB scores. The Anticholinergic Risk Scale (ARS) [6] and Anticholinergic Drug Scale (ADS) [13] are the second and third most validated scales [14]. Different authors have used these scales as benchmarks to reduce anticholinergic burden [14] in older patients, although only one scale was used in each study [15,16]. In fact, only low to moderate concordance has been found between these scales [17]. These differences affect their predictive validity, thus the role of these scales in clinical practice needs to be clarified [4,18]. The study of anticholinergic burden using these three scales may help to understand their differences in clinical

Abbreviations: ADS, Anticholinergic Drug Scale; ARS, Anticholinergic Risk Scale; ACB, Anticholinergic Burden Scale; AEs, Adverse Effects; SAA, Serum Anticholinergic Activity; MMSE, MiniMental Status Examination; FAC, Functional Ambulation Classification; GDS, Global Deterioration Scale; CI, Confidence Interval; DM, Diabetes mellitus; CKD, Chronic Kidney disease.

* Corresponding author at: Pharmacy Department, Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Viejo km 9,100, 28034 Madrid, Spain.
 E-mail address: auroaromrojo@gmail.com (A.M. Rojo-Sanchís).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2017.07.019>

1878-7649/© 2017 Elsevier Masson SAS and European Union Geriatric Medicine Society. All rights reserved.

practice and to determine if they can equally reduce this burden in a study with multidisciplinary collaboration between geriatricians and pharmacists.

Several studies have shown that admission to a geriatric hospital unit modifies drug prescriptions [19,20], but none show specificity on anticholinergic burden. The aim of this study was to determine, variations in anticholinergic burden of long-term medication in acute geriatric patients undergoing standard geriatric-pharmaceutical practice between admission and discharge.

2. Methods

2.1. Study design

The study included patients more than 80 years old who were admitted to the acute geriatric unit of a tertiary hospital. This unit has 10 beds and admitted 561 patients (mean age, 90 years) during 2014. The median length of stay was 6.5 days. Exclusion criteria were: readmission in less than 3 months, receiving palliative care before or during admission, and death within the hospitalization period. Data on sex, age, comorbidities, institutionalization, Barthel, Lawton, Functional Ambulation Classification (FAC), Global Deterioration Scale (GDS) and home medication were collected using emergency and primary care reports and interviews with the patients or relatives. Inhaled and ophthalmic medicines were included, but non-chronic medication (treatment for no more than 3 months) was excluded. Drugs used in combination were considered as separate drugs except for drug combinations specifically included in any of the scales (e.g., cabidopa-levodopa and salmeterol-fluticasone). All drugs were recorded at discharge except for those with a scheduled end date.

During hospitalization, the geriatric and pharmaceutical care of patients was performed according to standard clinical practice. Pharmacists collaborated in the clinical interview, performed medication reconciliation, reviewed data from the clinical history, validated the daily treatments based on the STOPP/START validation criteria [9] and recommended changes on patients' chronic treatments, which included deprescription, to geriatricians. All the members of the care team were blinded to the study, except for the pharmacist in charge of the data collection, which was not a member of the multidisciplinary team.

Anticholinergic burden was calculated according to the score assigned to each drug on the ADS, ARS, and ACB scales. Thus, the anticholinergic burden of each patient on admission and at discharge was determined using each of the three scales. The total number of drugs per patient on admission and at discharge was also recorded. Table 1 shows the prescribed anticholinergic drugs and their classification according to the three scales.

2.2. Statistics

Data analysis was performed using the STATA12® statistical software package. Continuous descriptive variables are expressed as means and confidence intervals and categorical variables as percentages. Correlations between continuous variables were assessed using the Wilcoxon or Mann-Whitney tests. Multivariate analysis was also performed using a logistic regression model in order to assess the differences found on univariate analysis.

3. Results

During the study period, 80 patients were screened. Five patients were excluded due to death and eight were excluded due to receiving palliative care before or during admission. Finally,

Table 1
Anticholinergic drugs prescribed to the study patients and classification by scale.

Active agent	ADS	ARS	ACB
Alprazolam	1	-	1
Amisulpiride	3	3	3
Atomoxetine	-	-	1
Carbamazepine	2	-	2
Carbidopa-levodopa	0	1	0
Ceftriaxone	-	2	-
Cyproheptadine	2	3	2
Clozapine	1	-	-
Chlorthalidone	1	-	1
Codone	1	-	1
Diazepam	1	-	1
Digoxin	1	-	1
Diltiazem	1	-	-
Fentanyl	1	-	1
Fluoxetine	1	-	-
Furosemide	1	-	1
Isoniazid	1	-	1
Losartan	1	-	-
Moclobemide	-	1	-
Motoprilol	-	-	1
Mirtazapine	-	1	-
Nifedipine	1	-	1
Oxycodone	1	-	-
Paroxetine	1	1	3
Pantoprazole	-	1	-
Pandolone	1	-	1
Quetiapine	-	1	3
Ranitidine	2	1	1
Risperidone	-	1	1
Salmeterol-fluticasone	1	-	-
Seitalone	1	-	-
Trazodone	1	-	-
Toradol	-	1	1
Wafarin*	1	0	1

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; ADS: Anticholinergic Drug Scale; ARS: Anticholinergic Risk Scale.

* Acenocoumarol and warfarin were considered as different drugs.

sixty-seven patients met inclusion criteria. Table 2 shows the demographic characteristics of the patients.

At admission, 71.6%, 50.7%, and 79.1% of the study patients were treated with an anticholinergic drug listed on the ADS, ARS, and ACB scales, respectively. The most commonly used anticholinergic drugs at admission were furosemide (61.2% of patients; when considering ADS and ACB scales) and trazodone (28.4% of patients; when considering ARS scale).

There was a significant reduction in anticholinergic burden between admission and discharge according to the ARS ($P = 0.001$) and ACB ($P = 0.047$) scales, and a non-significant reduction in anticholinergic burden according to the ADS scale ($P = 0.087$) (Table 3). The anticholinergic burden was reduced in 32.8%, 34.3%, and 37.3% of the patients according to the ARS, ACB and ADS scales, respectively. Univariate analysis found significant differences in age (90.3 vs. 93.2; $P = 0.02$) and FAC (3.5 vs. 1.9; $P = 0.02$) between patients whose anticholinergic burden (ADS) got reduced and those who didn't. Nevertheless, multivariate analysis showed no differences between these groups. MNA was significantly different in patients with and without reduced ACB burden (9.4 vs. 5.4 respectively). No difference was found between patients whose anticholinergic burden measured by ARS was reduced and those who did not.

4. Discussion

A statistically significant reduction was found in anticholinergic burden in two (ARS and ACB) of the three scales used in the study. The greatest reduction was obtained on the ARS scale (44% reduction in total anticholinergic burden in 32.8% of the patients).

Table 2
Demographic characteristics of the patients and comorbidities.

	Mean (95% CI)
n	67
Age (years)	91.3 (90.9–93.6)
Sex (women %)	67.2 (54.6–78.2)
Dementia (X)	35.8 (24.0–47.6)
Previous falls (X)	11.9 (5.3–22.2)
Auditory impairment (X)	96.7 (44.0–98.8)
Visual impairment (X)	41.8 (24.8–54.5)
Constipation (X)	25.4 (15.5–37.5)
Stroke (X)	14.9 (7.4–25.7)
DM (X)	16.2 (8.3–27.1)
CKD (X)	36.8 (25.4–49.3)
Institutionalized (X)	32.8 (21.8–45.4)
Baethel	52.9 (41.7–64.1)
Lawton	1.8 (1.0–2.4)
FAC	2.9 (2.2–3.4)
GDS	4.6 (3.8–5.4)

CI: confidence interval; DM: diabetes mellitus; CKD: chronic kidney disease; FAC: Functional Ambulation Classification; GDS: Global Deterioration Scale.

Table 3
Anticholinergic burden at admission and at discharge.

	Admission	Discharge	Reduction (X)	P
ACB (95% CI)	1.9 (1.6–2.2)	1.4 (1.2–1.6)	22.2 (2.0–50.5)	0.047
ADS (95% CI)	1.4 (1.2–1.8)	1.2 (1.0–1.5)	14.3 (–14.3–60.0)	0.087
ARS (95% CI)	0.9 (0.7–1.2)	0.5 (0.3–0.7)	44.4 (11.0–77.8)	0.001
Number of drugs (95% CI)	7.6 (4.9–10.9)	7.2 (6.6–7.9)	5.3 (–35.6–85.0)	0.151

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; ADS: Anticholinergic Drug Scale; ARS: Anticholinergic Risk Scale; CI: confidence interval.

Tay et al. found similar reductions in an anticholinergic burden reduction study that was also conducted in hospitalised patients; 35% of the patients had their anticholinergic medication reduced or discontinued [15]. Clearly, these percentages and those of our study are very similar. However, the initial percentage of patients treated with anticholinergic drugs was higher in our study (50% vs. 32%). Concerning the ACB scale, it was outstanding that in our study the number of patients initially treated with at least one anticholinergic drug was 79% of the patients. At discharge 69% of those patients presented a reduction of the anticholinergic burden. This reduction is higher than the one reported by He et al., who starts with a 35% of the patients treated with anticholinergic drugs and reduces this percentage in a 59% after reviewing their treatments [21].

Nonetheless, there was a non-significant reduction in anticholinergic burden according to the ADS scale. Other authors, such as Kersten et al. [16], found a 50% significant reduction using this scale. In their study, 87% of patients were treated with anticholinergic drugs at admission compared to 72% in our study. This difference could also be explained by their high initial ADS scores (4.0 vs. 1.4), and type of study population (community vs. hospital patients), which means that the authors had more scope when it came to reducing anticholinergic burden, and that interventions in chronic patients are easier to perform than in acute hospitalised patients.

It is noteworthy that Tay et al. [15], He et al. [21] and Kersten et al. [16] found that the anticholinergic burden was reduced by a specific intervention (the study aim), whereas we found reductions in some anticholinergic burden scales in a blinded study to the healthcare team. Even though the number of drugs did not show a significant reduction, we consider deprescription as a useful tool to obtain this anticholinergic burden reduction. The most deprescribed anticholinergic drug in our study was risperidone, followed by trazodone and quetiapine. We also consider that multidisciplinary is the cornerstone to obtain this type of results, moreover

considering that all the studies, including ours, were conducted using this approach. In this sense, we are sure that the application of STOPP/START criteria contributed to the reduction in the anticholinergic burden.

Since anticholinergic burden scales are considered intermediate measurements, some authors have tried to establish associations between anticholinergic burden and health outcomes. For example, poorer MiniMental State Examination (MMSE) scores, and therefore problems with memory and dementia, have been associated with higher anticholinergic burden measured by the ADS and ARS scales [12], but not with the ACB scale [22,23]. On the other hand, mortality has been associated with ACB and ARS scales but not with the ADS scale [24]. These differences are understandable if we consider that ADS and ACB scales are based on SAA levels [5,13] while the ARS scale was developed by observing AEs in a cohort of veterans [6]. These differences were also present in our study. Initial percentages of patients treated with anticholinergics differed from 52.5% when measured with the ARS scale to 79.1% when measured with the ACB scale.

At present, the clinical benefit of reducing anticholinergic burden has not been fully established. Only two small studies have found a significant improvement on MMSE [25] and Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale (ADAS-Cog) [26]. Nevertheless, these studies used no anticholinergic scale for anticholinergic burden determination and patient's mean age (66 years) differed from ours and from other authors. Kersten et al. [16], whose patient's mean age was 85 years, found no association between anticholinergic burden and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease.

Our study presents the limitations common to a retrospective single centre with a small sample size. In addition, the potential benefits of reducing the anticholinergic burden were not measured. Deciding not to include short-term medication in this study may also be considered as a limitation. This decision was taken considering that some authors have established that AEs are mainly related to long-term treatments [27,28].

5. Conclusions

Standard geriatrico-pharmaceutical practice significantly reduces the anticholinergic burden of long-term medication in older patients during an acute hospitalization episode. The benefit of reducing the anticholinergic burden has not been fully established, although some studies have found an association between such reductions and cognitive improvement. More studies are needed to clarify the benefit of reducing the anticholinergic burden.

Funding

No funding was used for this study.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgement

Compliance with ethical standards.
Research involving human participants: for this type of study formal consent is not required.

References

- [1] Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009; 4:225–33.

- [2] Kallish Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughhead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1916-22.
- [3] Naja M, Zmudka J, Harvat S, Lieboud S, Serot J-M, Jouanny P. In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:424-31.
- [4] Prina L, Djade CD, Lucca U, Nobilia A, Tettamanzi M, Franchi C, et al. Association of an anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging* 2013;30:103-12.
- [5] Boustani M, Campbell N, Mangoni S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311-20.
- [6] Radolph JL, Salow MJ, Anglini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2009;169:508-13.
- [7] Lowy E, Woodman RJ, Soiza RL, Mangoni AA. Drug Burden Index, Physical Function, and Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1584-91.
- [8] Mylert PK, Fox C, Kwok CS, Luben RN, Waxham NJ, Khaw K-T. Total anticholinergic burden and risk of mortality and cardiovascular disease over 10 years in 21,636 middle-aged and older men and women of EPIC-Norfolk prospective population study. *Age Ageing* 2015;44:219-25.
- [9] Delgado-Evora E, Montero Escasquin B, Muñoz García M, Vitez-Díaz-Pallarés M, Lozano-Montoya S, Sánchez-Gutiérrez C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50:89-96.
- [10] The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
- [11] Hoek S, Schmeidel S, Thümann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISQIS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:543-51.
- [12] Lampela P, Taipale H, Laatikainen P, Hartikainen S. The effect of comprehensive geriatric assessment on anticholinergic exposure assessed by four ranked anticholinergic lists. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;68:198-201.
- [13] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock RG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6.
- [14] Salahudeen MS, Duffull SB, Nibbala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2015; 15:31.
- [15] Tay HS, Soiza RL, Mangoni AA. Minimizing anticholinergic drug prescribing in older hospitalized patients: a fall audit cycle. *Theor Adv Drug Saf* 2014;5:121-8.
- [16] Keunen H, Melden E, Tolo IK, Skovland E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:271-8.
- [17] Nagles JG, Mancum ZA, Petrucci S, Gray SL, Newman AB, Simonsick EM, et al. Concordance between anticholinergic burden scales. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2120-4.
- [18] Salahudeen MS, Hilder SN, Nibbala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:85-90.
- [19] Laroche M-L, Chamous J-P, Nouaille Y, Fourrier A, Meffe L. Impact of hospitalization in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging* 2006;23:49-59.
- [20] Lum BC, Schroeder MC, Middendorff G, Brooks JM. Effect of hospitalization on inappropriate prescribing in elderly Medicare beneficiaries. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:699-707.
- [21] He Z, Ball PA. Can medication management review reduce anticholinergic burden (ACB) in the elderly? Encouraging results from a theoretical model. *Int Psychogeriatr* 2013;25:1425-31.
- [22] Koyama A, Steinman M, Essud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:423-9.
- [23] Fox C, Livingston G, Maidment ID, Gaulton S, Smithard DG, Boustani M, et al. The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia—the LASER-AD study. *Age Ageing* 2011;40:730-5.
- [24] Mangoni AA, van Marster BC, Woodman RJ, de Rooij SE. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause post-discharge mortality in older hospitalized patients with hip fractures. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21:785-93.
- [25] Molloy DW, Brodyman M. Anticholinergic medications and cognitive function in the elderly. *J Clin Exp Gerontol* 1988;10:89-98.
- [26] Drimer T, Shalvi B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:27-9.
- [27] Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimer's Demenz* 2013;9:377-85.
- [28] Boudreau DM, Yu O, Gray SL, Raebel MA, Johnson J, Larson EB. Concomitant use of cholinesterase inhibitors and anticholinergics: prevalence and outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2060-76.

BIBLIOGRAFÍA

12 BIBLIOGRAFÍA

1. Han, L., Agostini, J. V. & Allore, H. G. Cumulative Anticholinergic Exposure Is Associated with Poor Memory and Executive Function in Older Men. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 2203–2210 (2008).
2. Salahudeen, M. S., Nishtala, P. S. & Duffull, S. B. The Influence of Patient Characteristics on Anticholinergic Events in Older People. *Orig. Res. Artic. Dement Geriatr Cogn Disord Extra* **5**, 530–541 (2015).
3. Naja, M. *et al.* In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. *Geriatr. Gerontol. Int.* **16**, 424–31 (2016).
4. Cancelli, I. *et al.* Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for cognitive impairment in elderly people: A population-based study. *J. Clin. Psychopharmacol.* **28**, 654–659 (2008).
5. Salahudeen, M. S., Duffull, S. B. & Nishtala, P. S. Impact of anticholinergic discontinuation on cognitive outcomes in older people: A systematic review. *Drugs and Aging* **31**, 185–192 (2014).
6. Kouladjian O'Donnell, L., Gnjjidic, D., Nahas, R., Bell, J. S. & Hilmer, S. N. Anticholinergic burden: Considerations for older adults. *Journal of Pharmacy Practice and Research* vol. 47 67–77 (2017).
7. Huang, K. H., Chan, Y. F., Shih, H. C. & Lee, C. Y. Relationship between potentially inappropriate anticholinergic drugs (PIADs) and adverse outcomes among elderly patients in Taiwan. *J. Food Drug Anal.* **20**, (2012).
8. Lönnroos, E. *et al.* Drug Burden Index and Hospitalization among Community-Dwelling Older People. *Drugs Aging* **29**, 395–404 (2012).
9. Nishtala, P. S., Narayan, S. W., Wang, T. & Hilmer, S. N. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **23**, 753–8 (2014).
10. Ablett, A. D. *et al.* Anti-cholinergic burden and patient related clinical outcomes in an emergency general surgical setting. *Asian J. Surg.* **42**, 527–534 (2019).
11. Dispennette, R., Elliott, D., Nguyen, L. & Richmond, R. Drug Burden Index Score and Anticholinergic Risk Scale as Predictors of Readmission to the Hospital. *Consult Pharm* **29**, 158–68 (2014).
12. Lertxundi, U., Domingo-Echaburu, S., Hernandez, R., Peral, J. & Medrano, J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics* **13**, 17–24 (2013).
13. Pont, L. G. *et al.* Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: A comparison of four different measures. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **80**, 1169–1175 (2015).
14. Park, K. H., Yang, Y. M., Yoo, J. C. & Choi, E. J. Comparative analysis of anticholinergics prescribed to elderly patients at a Korean long-term care facility according to Beers criteria 2003, 2012, and 2015 and anticholinergic-burden rating scales: A cross-sectional retrospective study. *Clin. Interv. Aging* **14**, 1963–1974 (2019).
15. Ali, S., Peterson, G. M., Bereznicki, L. R. & Salahudeen, M. S. Association between anticholinergic drug burden and mortality in older people: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **76**, 319–335 (2020).
16. Cardwell, K., Hughes, C. M. & Ryan, C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging* **30**, 321–330 (2015).
17. Lozano-Ortega, G. *et al.* A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **87**, 103885 (2020).
18. Salahudeen, M. S., Hilmer, S. N. & Nishtala, P. S. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* **63**, 85–90 (2015).
19. Welsh, T. J., van der Wardt, V., Ojo, G., Gordon, A. L. & Gladman, J. R. F. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs and Aging* **35**, 523–538 (2018).

20. Kalisch Ellett, L. M., Pratt, N. L., Ramsay, E. N., Barratt, J. D. & Roughead, E. E. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* **62**, 1916–1922 (2014).
21. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. España: Perfil sanitario nacional 2019. (2019).
22. Instituto Nacional de Estadística. Censos de Población y Vivienda. 2019: Estadística del Padrón Continuo a 1 de enero de 2019. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177012&menu=ultiDatos&idp=1254734710990 (2019).
23. Abellán-García, A. & Pujol-Rodríguez, R. *Un perfil de las personas mayores en España, 2019. Informes envejecimiento en red* <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2019.pdf%0Ahttp://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos16.pdf> (2019).
24. OMS. *Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud*. (2015).
25. Hirsch, C. H., Sommers, L., Olsen, A., Mullen, L. & Winograd, C. H. The Natural History of Functional Morbidity in Hospitalized Older Patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* **38**, 1296–1303 (1990).
26. Meira, D. *et al.* Impact of hospitalization in the functionality and quality of life of adults and elderlies. in *European Respiratory Journal* vol. 46 PA3547 (European Respiratory Society (ERS), 2015).
27. Instituto Nacional de Estadística. Hospitalización en los últimos 12 meses según sexo y grupo de edad. Población de 0 y más años. <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p419/a2006/p08/l0/&file=04085.px&L=0> (2019).
28. Instituto Nacional de Estadística. Utilización del servicio de urgencias en los últimos 12 meses según sexo y grupo de edad. <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p419/a2017/p05/l0/&file=04001.px&L=0> (2019).
29. Instituto Nacional de Estadística. *Encuesta de morbilidad hospitalaria: Metodología*. <http://www.ine.es> (2015).
30. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=ultiDatos&idp=1254735573175 (2018).
31. Instituto Nacional Estadística. *Encuesta de Morbilidad Hospitalaria Año 2018*. (2020).
32. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación Estadísticas Comentadas: La hospitalización de las personas mayores en el Sistema Nacional de Salud. CMBD – Año 2010. Estadísticas Comentadas* <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm> (2012).
33. Creditor, M. C. *Hazards of Hospitalization of the Elderly*. *Annals of Internal Medicine* vol. 118 (1993).
34. Rojano i Luque, X., Ferrin, P. S. & Salvà, A. Hospital complications in the elderly. *Med. Clin. (Barc)*. **146**, 550–554 (2016).
35. Gillick, M. R., Serrell, N. A. & Gillick, L. S. Adverse consequences of hospitalization in the elderly. *Soc. Sci. Med.* **16**, 1033–1038 (1982).
36. Onder, G. *et al.* Polypharmacy in nursing home in Europe: Results from the SHELTER study. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **67 A**, 698–704 (2012).
37. Martín-Pérez, M. *et al.* Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **52**, 2–8 (2017).
38. Rollason, V. & Vogt, N. Reduction of Polypharmacy in the Elderly. *Drugs Aging* **20**, 817–832 (2003).
39. Bari, M. D. *et al.* Prognostic Stratification of Older Persons Based on Simple Administrative Data: Development and Validation of the “Silver Code” To Be Used in Emergency Department

- Triage. *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **65A**, 159–164 (2010).
40. Nguyen, J. K., Fouts, M. M., Kotabe, S. E. & Lo, E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **4**, 36–41 (2006).
 41. Lamont, C. T., Sampson, S., Matthias, R. & Kane, R. The Outcome of Hospitalization for Acute Illness in the Elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* **31**, 282–288 (1983).
 42. Moreno Domene, P., Estévez Lucas, J. & Moreno Ruiz, J. A. Indicadores de Gestión Hospitalaria - Publicación Médica de Directivos de la Salud. *REVISTA SEDISA S.XXI* vol. 16 http://directivos.publicacionmedica.com/spip.php?article381&var_mode=calcul (2010).
 43. Vilaró, A. A. *Mortalidad hospitalaria en un Servicio de Medicina Interna. ANALES DE MEDICINA INTERNA AN. MED. INTERNA (Madrid)* vol. 21 (2004).
 44. OECD. *Better Ways to Pay for Health Care.* (OECD, 2016). doi:10.1787/9789264258211-en.
 45. Sociedad Española de Calidad Asistencial. *La calidad de la atención sanitaria indicadores de efectividad clínica.* (2013).
 46. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Informe de hospitalización - CMBD – Registro de altas. Informe resumen 2014. Publicación en Internet* https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD_H__2014.pdf (2014).
 47. Sanz-Reig, J. *et al.* Factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en la fractura proximal de fémur. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* **61**, 209–215 (2017).
 48. Silva, T. J. A., Jerussalmy, C. S., Farfel, J. M., Curiati, J. A. E. & Jacob-Filho, W. Predictors of in-hospital mortality among older patients. *Clinics* **64**, 613–618 (2009).
 49. Merani, S. *et al.* Predictors of in-hospital mortality and complications in very elderly patients undergoing emergency surgery. *World J. Emerg. Surg.* **9**, 43 (2014).
 50. Ponzetto, M. *et al.* *Risk Factors for Early and Late Mortality in Hospitalized Older Patients: The Continuing Importance of Functional Status.* <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-abstract/58/11/M1049/640353> (2003).
 51. Cartagena, L. J. *et al.* Risk factors associated with in-hospital mortality in elderly patients admitted to a regional trauma center after sustaining a fall. *Aging Clin. Exp. Res.* **29**, 427–433 (2017).
 52. Ayaz, T., Sahin, S. B., Sahin, O. Z., Bilir, O. & Rakjicj, H. Factors Affecting Mortality in Elderly Patients Hospitalized for Nonmalignant Reasons. (2014) doi:10.1155/2014/584315.
 53. Symeonidis, P. D. & Clark, D. Assessment of malnutrition in hip fracture patients: Effects on surgical delay, hospital stay and mortality. *Acta Orthop. Belg.* **72**, 420–427 (2006).
 54. Gomes, F., Emery, P. W. & Weekes, C. E. Risk of Malnutrition Is an Independent Predictor of Mortality, Length of Hospital Stay, and Hospitalization Costs in Stroke Patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **25**, 799–806 (2016).
 55. Fogg, C., Griffiths, P., Meredith, P. & Bridges, J. Hospital outcomes of older people with cognitive impairment: An integrative review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **33**, 1177–1197 (2018).
 56. Nobili, A., Garattini, S. & Mannucci, P. M. Multiple Diseases and Polypharmacy in the Elderly: Challenges for the Internist of the Third Millennium. *J. Comorbidity* **1**, 28–44 (2011).
 57. Incalzi, R. A. *et al.* Predicting mortality and length of stay of geriatric patients in an acute care general hospital. *Journals Gerontol.* **47**, M35–M39 (1992).
 58. Nobili, A. *et al.* Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **67**, 507–519 (2011).
 59. Elixhauser, A., Steiner, C., Harris, D. R. & Coffey, R. M. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Med. Care* **36**, 8–27 (1998).
 60. Rué, M. *et al.* Probabilistic models of mortality for patients admitted in conventional hospital units. *Med. Clin. (Barc).* **117**, 326–331 (2001).

61. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. & Zimmerman, J. E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **13**, 818–829 (1985).
62. Le Gall, J. R. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **270**, 2957–2963 (1993).
63. Rhee, K. J., Fisher, C. J. & Willitis, N. H. The Rapid Acute Physiology Score. *Am. J. Emerg. Med.* **5**, 278–282 (1987).
64. Seak, C. J. *et al.* Rapid Emergency Medicine Score: A novel prognostic tool for predicting the outcomes of adult patients with hepatic portal venous gas in the emergency department. *PLoS One* **12**, (2017).
65. Kellett, J., Deane, B. & Gleeson, M. Derivation and validation of a score based on Hypotension, Oxygen saturation, low Temperature, ECG changes and Loss of independence (HOTEL) that predicts early mortality between 15 min and 24 h after admission to an acute medical unit. *Resuscitation* **78**, 52–58 (2008).
66. Kellett, J. & Deane, B. The Simple Clinical Score predicts mortality for 30 days after admission to an acute medical unit. *QJM* **99**, 771–781 (2006).
67. Groarke, J. D. *et al.* Use of an admission early warning score to predict patient morbidity and mortality and treatment success. *Emerg. Med. J.* **25**, 803–806 (2008).
68. Silke, B., Kellett, J., Rooney, T., Bennett, K. & O’riordan, D. An improved medical admissions risk system using multivariable fractional polynomial logistic regression modelling. *QJM* **103**, 23–32 (2009).
69. Froom, P. & Shimoni, Z. Prediction of hospital mortality rates by admission laboratory tests. *Clin. Chem.* **52**, 325–328 (2006).
70. Prytherch, D. R. *et al.* The use of routine laboratory data to predict in-hospital death in medical admissions. *Resuscitation* **66**, 203–207 (2005).
71. Minne, L., Ludikhuize, J., De Rooij, S. E. J. A. & Abu-Hanna, A. Characterizing predictive models of mortality for older adults and their validation for use in clinical practice. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, 1110–1115 (2011).
72. Francia Santamaria, E. Predicción de la mortalidad intrahospitalaria en medicina interna. (2012).
73. Carpenter, C. R. *et al.* Risk factors and screening instruments to predict adverse outcomes for undifferentiated older emergency department patients: A systematic review and meta-analysis. *Acad. Emerg. Med.* **22**, 1–21 (2015).
74. Launay, C. P., Rivière, H., Chabot, J. & Beauchet, O. Prediction of in-hospital mortality with the 6-item Brief Geriatric Assessment tool: An observational prospective cohort study. *Maturitas* **110**, 57–61 (2018).
75. Beauchet, O. *et al.* Predicting a long hospital stay after admission to a geriatric assessment unit: Results from an observational retrospective cohort study. *Maturitas* **115**, 110–114 (2018).
76. McCusker, J. *et al.* Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: The ISAR screening tool. *J. Am. Geriatr. Soc.* **47**, 1229–1237 (1999).
77. Meldon, S. W. *et al.* A brief risk-stratification tool to predict repeat emergency department visits and hospitalizations in older patients discharged from the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* **10**, 224–232 (2003).
78. Buurman, B. M. *et al.* Risk for poor outcomes in older patients discharged from an emergency department: Feasibility of four screening instruments. *European Journal of Emergency Medicine* vol. 18 215–220 (2011).
79. Edmans, J. *et al.* The Identification of Seniors at Risk (ISAR) score to predict clinical outcomes and health service costs in older people discharged from UK acute medical units. *Age Ageing* **42**, 747–753 (2013).
80. Fan, J., Worster, A. & Fernandes, C. M. B. Predictive validity of the Triage Risk Screening Tool for elderly patients in a Canadian emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* **24**, 540–544 (2006).

81. Lee, J. S. *et al.* Validation of the triage risk stratification tool to identify older persons at risk for hospital admission and returning to the emergency department. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 2112–2117 (2008).
82. Salvi, F. *et al.* Screening for frailty in elderly emergency department patients by using the identification of seniors at risk (ISAR). *J. Nutr. Heal. Aging* **16**, 313–318 (2012).
83. Pilotto, A. *et al.* Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res.* **11**, 151–161 (2008).
84. Volpato, S., Bazzano, S., Fontana, A., Ferrucci, L. & Pilotto, A. Multidimensional Prognostic Index predicts mortality and length of stay during hospitalization in the older patients: A multicenter prospective study. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **70**, 325–331 (2015).
85. Pilotto, A. *et al.* The multidimensional prognostic index predicts short- and long-term mortality in hospitalized geriatric patients with pneumonia. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **64**, 880–887 (2009).
86. Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A. & Rockwood, K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale [4]. *Age and Ageing* vol. 35 526–529 (2006).
87. Hébert, R., Bravo, G., Korner-Bitensky, N. & Voyer, L. Predictive validity of a postal questionnaire for screening community-dwelling elderly individuals at risk of functional decline. *Age Ageing* **25**, 159–167 (1996).
88. Fried, L. P. *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **56**, (2001).
89. Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J. & Rockwood, K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal.* **1**, 323–336 (2001).
90. Gobbens, R. J. J., van Assen, M. A. L. M., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T. & Schols, J. M. G. A. The tilburg frailty indicator: Psychometric properties. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **11**, 344–355 (2010).
91. Morley, J. E., Malmstrom, T. K. & Miller, D. K. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged african americans. *J. Nutr. Heal. Aging* **16**, 601–608 (2012).
92. Rockwood, K. *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* **173**, 489–495 (2005).
93. Steverink N, Slaets J, Schuurmans H, V. L. M. Measuring frailty: Developing and testing the GFI (Groningen frailty indicator). *Gerontologist* **41**, 236–237 (2001).
94. Peters, L. L., Boter, H., Buskens, E. & Slaets, J. P. J. Measurement Properties of the Groningen Frailty Indicator in Home-Dwelling and Institutionalized Elderly People. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **13**, 546–551 (2012).
95. Raïche, M., Hébert, R. & Dubois, M. F. PRISMA-7: A case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **47**, 9–18 (2008).
96. Vellas, B. *et al.* Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gerontopole frailty screening tool. *J. Nutr. Health Aging* **17**, 629–631 (2013).
97. Herr, M., Sirven, N., Grondin, H., Pichetti, S. & Sermet, C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 1165–1172 (2017).
98. Ballew, S. H. *et al.* Frailty, Kidney Function, and Polypharmacy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.* **69**, 228–236 (2017).
99. Bonaga, B. *et al.* Frailty, Polypharmacy, and Health Outcomes in Older Adults: The Frailty and Dependence in Albacete Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **19**, (2018).
100. Gnjjidic, D. *et al.* High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin. Pharmacol. Ther.* **91**, 521–528 (2012).

101. Arauna, D. *et al.* Polypharmacy is associated with frailty, nutritional risk and chronic disease in Chilean older adults: Remarks from piei-es study. *Clin. Interv. Aging* **15**, 1013–1022 (2020).
102. Merchant, R. A. *et al.* Singapore Healthy Older People Everyday (HOPE) Study: Prevalence of Frailty and Associated Factors in Older Adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **18**, 734.e9–734.e14 (2017).
103. Woo, J. *et al.* Frailty screening in the community using the FRAIL scale. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **16**, 412–419 (2015).
104. Poudel, A. *et al.* Adverse Outcomes in Relation to Polypharmacy in Robust and Frail Older Hospital Patients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **17**, 767.e9–767.e13 (2016).
105. Hasan, S. S. *et al.* An evaluation of medication appropriateness and frailty among residents of aged carehomes in Malaysia. *Med. (United States)* **96**, (2017).
106. Coelho, T., Paúl, C., Gobbens, R. J. J. & Fernandes, L. Determinants of frailty: The added value of assessing medication. *Front. Aging Neurosci.* **7**, (2015).
107. Gallego González, E. *et al.* Development and validation of a prognostic index for 6- and 12-month mortality in hospitalized older adults. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **73**, 269–278 (2017).
108. López Pardo, P., Socorro García, A. & Baztán Cortés, J. J. Influencia de la duración de la estancia hospitalaria sobre la mortalidad tras el alta en pacientes mayores con patología médica aguda. *Gac. Sanit.* **30**, 375–378 (2016).
109. Espauella, J., Arnau, A., Cubí, D., Amblàs, J. & Yáñez, A. Time-dependent prognostic factors of 6-month mortality in frail elderly patients admitted to post-acute care. *Age Ageing* **36**, 407–413 (2007).
110. Pasina, L. *et al.* Risk factors for three-month mortality after discharge in a cohort of non-oncologic hospitalized elderly patients: Results from the REPOSI study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **74**, 169–173 (2018).
111. Ranieri, P. *et al.* Predictors of 6-Month Mortality in Elderly Patients with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease Discharged from a Medical Ward After Acute Nonacidotic Exacerbation. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 909–913 (2008).
112. Inouye, S. K. *et al.* Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *J. Am. Med. Assoc.* **279**, 1187–1198 (1998).
113. Park, E. A. & Kim, M. Y. Postoperative delirium is associated with negative outcomes and long-term mortality in elderly Koreans: A retrospective observational study. *Med.* **55**, (2019).
114. Di Bari, M. *et al.* Prognostic stratification of older persons based on simple administrative data: Development and validation of the 'silver code,' to be used in emergency department triage. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **65**, 159–164 (2010).
115. Teno, J. M. *et al.* Prediction of survival for older hospitalized patients: The help survival model. *J. Am. Geriatr. Soc.* **48**, S16–S24 (2000).
116. Walter, L. C. *et al.* Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *J. Am. Med. Assoc.* **285**, 2987–2994 (2001).
117. Fischer, S. M. *et al.* A Practical Tool to Identify Patients Who May Benefit from a Palliative Approach: The CARING Criteria. *J. Pain Symptom Manage.* **31**, 285–292 (2006).
118. Levine, S. K., Sachs, G. A., Jin, L. & Meltzer, D. A Prognostic Model for 1-Year Mortality in Older Adults after Hospital Discharge. *Am. J. Med.* **120**, 455–460 (2007).
119. Buurman, B. M. *et al.* Prognostication in acutely admitted older patients by nurses and physicians. *J. Gen. Intern. Med.* **23**, 1883–1889 (2008).
120. Bernabeu-Wittel, M. *et al.* Development of a new predictive model for polypathological patients. The PROFUND index. *Eur. J. Intern. Med.* (2010) doi:10.1016/j.ejim.2010.11.012.
121. Curtin, D. *et al.* Predicting 1-Year Mortality in Older Hospitalized Patients: External Validation of the HOMR Model. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1478–1483 (2019) doi:10.1111/jgs.15958.

122. Drame, M. *et al.* Predicting early mortality among elderly patients hospitalised in medical wards via Emergency Department: The safes cohort study. *J. Nutr. Heal. Aging* **12**, 599–604 (2008).
123. Ministerio de Sanidad, S. S. e I. & Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. *Evolución de la Estancia Media en los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud: Años 2001-2012*. Serie Informes Breves CMBD. http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev_de_Tasa_Cesareas.pdf (2014).
124. Nikkel, L. E. *et al.* Length of hospital stay after hip fracture and risk of early mortality after discharge in New York state: Retrospective cohort study. *BMJ* **351**, 1–10 (2015).
125. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, S. M. de S. 2018. *Observatorio de Resultados. Sexto Informe de Hospitales, 2015-2017*. Madrid. (2018).
126. Carriere, K. C., Jin, Y., Marrie, T. J., Predy, G. & Johnson, D. H. Outcomes and Costs among Seniors Requiring Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Alberta. *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 31–38 (2004).
127. Formiga, F. *et al.* Admission characteristics predicting longer length of stay among elderly patients hospitalized for decompensated heart failure. *Eur. J. Intern. Med.* **19**, 198–202 (2008).
128. Vetrano, D. L. *et al.* Predictors of length of hospital stay among older adults admitted to acute care wards: A multicentre observational study. *Eur. J. Intern. Med.* **25**, 56–62 (2014).
129. Metersky, M. L., Waterer, G., Nsa, W. & Bratzler, D. W. Predictors of in-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia. *Chest* **142**, 476–481 (2012).
130. Dasgupta, M., Rolfson, D. B., Stolee, P., Borrie, M. J. & Speechley, M. Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **48**, 78–83 (2009).
131. Beauchet, O. *et al.* Who is at risk of long hospital stay among patients admitted to geriatric acute care unit? Results from a prospective cohort study. *J. Nutr. Heal. Aging* **17**, 695–699 (2013).
132. Lim, S. L. *et al.* Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin. Nutr.* **31**, 345–350 (2012).
133. Oscanoa, T. J., Lizaraso, F. & Carvajal, A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 759–770 (2017).
134. Alhawassi, T. M., Krass, I., Bajorek, B. & Pont, L. G. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clinical Interventions in Aging* vol. 9 2079–2086 (2014).
135. Boletín Oficial del Estado. *Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. (2013).
136. Parlamento Europeo & Consejo de la Unión Europea. *Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano*. (2001).
137. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4)*. www.ema.europa.eu (2017).
138. European Medicines Agency. *ICH E2A - Clinical Safety Data Managements: Definitions and Standards for Expedited Reporting*. *Drug News* vol. 23 (2010).
139. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Working Group. *International Reporting of Adverse Drug Reactions*. (1987).
140. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *Reporting adverse drug reactions: Definitions of terms and criteria for their use*. (1999). doi:10.1097/SMJ.0b013e318194bc67.
141. World Health Organization. *International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting*. *World Health Organization - Technical Report Series* vol. 498 (1972).
142. Karch, F. E. & Lasagna, L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin.*

- Pharmacol. Ther.* **21**, 247–254 (1977).
143. European Comission. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. *Memo/08/782* 2–5 https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO_08_782 (2008).
 144. Thorell, K., Midlöv, P., Fastbom, J. & Halling, A. Importance of potentially inappropriate medications, number of chronic conditions and medications for the risk of hospitalisation in elderly in Sweden: A case-control study. *BMJ Open* **9**, 1–9 (2019).
 145. Buajordet, I., Ebbesen, J., Erikssen, J., Brørs, O. & Hilberg, T. Fatal adverse drug events: The paradox of drug treatment. *J. Intern. Med.* **250**, 327–341 (2001).
 146. Jennings, E. L. M., Murphy, K. D., Gallagher, P. & O’Mahony, D. In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* **49**, 948–958 (2020).
 147. Lavan, A. H. & Gallagher, P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Therapeutic Advances in Drug Safety* vol. 7 11–22 (2016).
 148. Scott, I. & Jayathissa, S. Quality of drug prescribing in older patients: Is there a problem and can we improve it? *Intern. Med. J.* **40**, 7–18 (2010).
 149. De Paepe, P., Petrovic, M., Outtier, L., Van Maele, G. & Buylaert, W. Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department. *Acta Clin. Belg.* **68**, 15–21 (2013).
 150. Beijer, H. J. M. & De Blaey, C. J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm. World Sci.* **24**, 46–54 (2002).
 151. Pirmohamed, M. *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *Br. Med. J.* **329**, 15–19 (2004).
 152. Lazarou, J., Pomeranz, B. H. & Corey, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta- analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association* vol. 279 1200–1205 (1998).
 153. Budnitz, D. S., Lovegrove, M. C., Shehab, N. & Richards, C. L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2002–2012 (2011).
 154. Harms, S. & Garrad, J. The Fleetwood model: An enhanced method of pharmacist consultation. *Consult Pharm* **13**, 1350–5 (1998).
 155. Field, T. S. *et al.* Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch. Intern. Med.* **161**, 1629–1634 (2001).
 156. Lapane, K. L. & Hughes, C. M. Identifying nursing home residents at high risk for preventable adverse drug events: Modifying a tool for use in the fleetwood phase III study. *Consult. Pharm.* **19**, 533–537 (2004).
 157. Siegel, G. J., Albers, R. W., Brady, P. D. S. T. & Ph, D. *Basic Neurochemistry, Seventh Edition.* (Elsevier, Inc, 2006).
 158. Dani, J. A. Function and Response to Nicotine. *Int. Rev. Neurobiol.* **124**, 3–19 (2016).
 159. Posadas, I., Lopez-Hernandez, B. & Ceña, V. Nicotinic Receptors in Neurodegeneration. *Curr. Neuropharmacol.* **11**, 298–314 (2013).
 160. Felder, C. C. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. *FASEB J.* **9**, 619–625 (1995).
 161. Cunningham, F. G. *et al.* *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* (McGraw-Hill, 2014).
 162. Gautam, D. *et al.* Cholinergic Stimulation of Salivary Secretion Studied with M1 and M3 Muscarinic Receptor Single- and Double-Knockout Mice. *Mol. Pharmacol.* **66**, 260–267 (2004).
 163. Matsui, M. *et al.* Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**, 9579–9584 (2000).

164. Aihara, T., Nakamura, Y., Taketo, M., Matsui, M. & Okabe, S. Cholinergically stimulated gastric acid secretion is mediated by M3 and M5 but not M1 muscarinic acetylcholine receptors in mice. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* **288**, G1199–G1207 (2005).
165. Nathaniel, T., Umesiri, F. & Olajuyigbe, F. Role of M1 receptor in the locomotion behavior of the African mole-rat (*Cryptomys* sp.). *J. Integr. Neurosci.* **7**, 1–16 (2008).
166. Wess, J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **44**, 423–450 (2004).
167. Brodde, O. & Michel, M. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol. Rev.* **51**, 651–690 (1999).
168. Gomeza, J. *et al.* Pronounced pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 1692–1697 (1999).
169. Kruse, A. C. *et al.* Structure and Dynamics of the M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor. *Nature* **482**, 552–556 (2012).
170. Caulfield, M. Muscarinic receptors--characterization, coupling and function. *Pharmacol. Ther.* **58**, 319–379 (1993).
171. Eglén, R., Hedge, S. & Watson, N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol. Rev.* **48**, 531–565 (1996).
172. Preiksaitis, H., Krysiak, P., Chrones, T., Rajgopal, V. & Laurier, L. Pharmacological and molecular characterization of muscarinic receptor subtypes in human esophageal smooth muscle. *J. Pharmacology Exp. Ther.* **295**, 879–888 (2000).
173. Onali, P. & Olanas, M. Muscarinic M4 receptor inhibition of dopamine D1-like receptor signalling in rat nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* **448**, 105–111 (2002).
174. Mintzer, J. & Burns, A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *Journal of the Royal Society of Medicine* vol. 93 457–462 (2000).
175. Feinberg, M. The Problems of Anticholinergic Adverse Effects in Older Patients. *Drugs & Aging* vol. 3 335–348 (1993).
176. Lai, H. Y. *et al.* Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin. Ther.* **31**, 1859–1870 (2009).
177. Fox, C. *et al.* Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, 1477–1483 (2011).
178. Sevilla-Sánchez, D. *et al.* Prevalence, risk factors and adverse outcomes of anticholinergic burden in patients with advanced chronic conditions at hospital admission. *Geriatr. Gerontol. Int.* **18**, 1159–1165 (2018).
179. Chatterjee, S., Mehta, S., Sherer, J. T. & Aparasu, R. R. Prevalence and predictors of anticholinergic medication use in elderly nursing home residents with dementia: Analysis of data from the 2004 national nursing home survey. *Drugs and Aging* **27**, 987–997 (2010).
180. Department of Veterans' Affairs. Australian Government. *Therapeutic Brief Topic 39: Thinking clearly about the anticholinergic burden.* (2014).
181. Tune, L., Carr, S., Hoag, E. & Cooper, T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am. J. Psychiatry* **149**, 1393–1394 (1992).
182. Elliott, R. A. & Lee, C. Y. Anticholinergic load and adverse outcomes in older people. *Aust. Pharm.* **28**, 970–975 (2009).
183. Karimi, S., Dharia, S. P., Flora, D. S. & Slattum, P. W. Anticholinergic burden: Clinical implications for seniors and strategies for clinicians. *Consultant Pharmacist* vol. 27 564–582 (2012).
184. Sakakibara, R., Uchiyama, T., Yamanishi, T. & Kishi, M. Dementia and lower urinary dysfunction: With a

- reference to anticholinergic use in elderly population. *International Journal of Urology* vol. 15 778–788 (2008).
185. López-Álvarez, J. *et al.* Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* (2015) doi:10.1016/j.rpsm.2013.11.003.
 186. Crispo, J. A. G. *et al.* Associations between anticholinergic burden and adverse health outcomes in Parkinson disease. *PLoS One* (2016) doi:10.1371/journal.pone.0150621.
 187. Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I. & Fox, C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging health* **4**, 311–320 (2008).
 188. Harrison, B. E. & Therrien, B. Effect of Antipsychotic Medication Use on Memory in Patients With Alzheimer’s Disease Assessing the Potential risk for Accelerated recent Autobiographical Memory Loss Judicious use is best with these vulnerable patients. *J. Gerontol. Nurs.* **33**, 11–20 (2007).
 189. Schliebs, R. & Arendt, T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research* vol. 221 555–563 (2011).
 190. Bartus, R., Dean, R. 3rd & Lippa, A. The colinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science (80-.)*. **217**, 408–414 (1992).
 191. Matanović, S. M. & Vlahovic-Palcevski, V. Potentially inappropriate medications in the elderly: A comprehensive protocol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 1123–1138 (2012).
 192. Rochon, P. A. & Gurwitz, J. H. Prescribing for seniors: Neither too much nor too little. *Journal of the American Medical Association* vol. 282 113–115 (1999).
 193. Delgado Silveira, E. *et al.* Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* (2009) doi:10.1016/j.regg.2009.03.017.
 194. Bourrel, C., Zacarin, A., Rousseau, V., Montastruc, J.-L. & Bagheri, H. Are potentially inappropriate and anticholinergic medications being prescribed for institutionalised elderly subjects? *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2020) doi:10.1111/fcp.12560.
 195. Valladales-Restrepo, L. F. & Machado-Alba, J. E. Potentially inappropriate prescriptions of anticholinergic medications in patients with closed-angle glaucoma. *Int. Ophthalmol.* **40**, 803–809 (2019).
 196. Narayan, S. W., Hilmer, S. N., Horsburgh, S. & Nishtala, P. S. Anticholinergic component of the drug burden index and the anticholinergic drug scale as measures of anticholinergic exposure in older people in new zealand: A population-level study. *Drugs and Aging* **30**, 927–934 (2013).
 197. Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J. & Chrischilles, E. A. The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors: Rare event or common practice? *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 2082–2087 (2004).
 198. Valladales-Restrepo, L. F., Paredes-Mendoza, M. & Machado-Alba, J. E. Potentially inappropriate prescriptions for anticholinergic medications for patients with constipation. *Dig. Dis.* (2020) doi:10.1159/000506981.
 199. Weichert, I. *et al.* Anticholinergic medications in patients admitted with cognitive impairment or falls (AMiCl). The impact of hospital admission on anticholinergic cognitive medication burden. Results of a multicentre observational study. *J. Clin. Pharm. Ther.* **43**, 682–694 (2018).
 200. Gill, S. S. *et al.* A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch. Intern. Med.* **165**, 808–813 (2005).
 201. Teramura-Grönblad, M., Muurinen, S., Soini, H., Suominen, M. & Pitkälä, K. H. Use of anticholinergic drugs and cholinesterase inhibitors and their association with psychological well-being among frail older adults in residential care facilities. *Ann. Pharmacother.* **45**, 596–602 (2011).
 202. National Health Service (NHS). *Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 2018.* (2018).
 203. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. *Grants Regist.* 2019 540–540 (2018) doi:10.1007/978-1-349-95810-8_867.

204. 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.* **63**, 2227–2246 (2015).
205. Barry, P. J., Keefe, N., O’connor, K. A. & O’mahony, D. *Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients.* *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* vol.31 (2006).
206. Gallagher, P. & O’Mahony, D. STOPP (Screening Tool of Older Persons’ potentially inappropriate Prescriptions): Application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers’ criteria. *Age Ageing* **37**, 673–679 (2008).
207. O’Mahony, D. *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing* **44**, 213–218 (2015).
208. Holt, S., Schmiedl, S. & Thürmann, P. A. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* **107**, 543–551 (2010).
209. Fastbom J, S. I. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. *The Swedish National Bord for Health and Welfare* (2010).
210. Seppala, L. J. *et al.* EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research. *Drugs Aging* **36**, 299–307 (2019).
211. Wenger, N. S. & Shekelle, P. G. Assessing care of vulnerable elders: Acove project overview. *Ann. Intern. Med.* **135**, 642–646 (2001).
212. Ruxton, K., Woodman, R. J. & Mangoni, A. A. 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.* **80**, 209–220 (2015).
213. Tune, L. & Coyle, J. T. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch. Gen. Psychiatry* **37**, 293–7 (1980).
214. Tune, L. *et al.* Association of Postoperative Delirium With Raised Serum Levels of Anticholinergic Drugs. *Lancet* **318**, 651–653 (1981).
215. Rovner, B. W. *et al.* Self-care capacity and anticholinergic drug levels in nursing home patients. *Am. J. Psychiatry* **145**, 107–109 (1988).
216. Nebes, R. D., Pollock, B. G., Halligan, E. M., Kirshner, M. A. & Houck, P. R. Serum Anticholinergic Activity and Motor Performance in Elderly Persons. *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **62**, 83–85 (2007).
217. Chew, M. L., Mulsant, B. H. & Pollock, B. G. Serum Anticholinergic Activity and Cognition in Patients With Moderate-to-Severe Dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **13**, 535–538 (2005).
218. Mondimore, F. M., Damlouji, N., Folstein, M. F. & Tune, L. Post-ECT confusional states associated with elevated serum anticholinergic levels. *Am. J. Psychiatry* **140**, 930–931 (1983).
219. Thienhaus, O. J., Allen, A., Bennett, J. A., Chopra, Y. M. & Zemlan, F. P. Anticholinergic serum levels and cognitive performance. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **240**, 28–33 (1990).
220. Tollefson, G. D., Montague-Clouse, J. & Lancaster, S. P. The relationship of serum anticholinergic activity to mental status performance in an elderly nursing home population. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **3**, 314–319 (1991).
221. Mulsant, B. H. *et al.* Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: Relationship with cognitive performance. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 198–203 (2003).
222. Flacker, J. M. *et al.* The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am. J. Geriatr. psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* **6**, 31–41 (1998).
223. Golinger, R. C., Peet, T. & Tune, L. E. Association of elevated plasma anticholinergic activity with delirium in surgical patients. *Am. J. Psychiatry* **144**, 1218–1220 (1987).
224. Mach, J. R. *et al.* Serum Anticholinergic Activity in Hospitalized Older Persons with Delirium: A

- Preliminary Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **43**, 491–495 (1995).
225. Miller, P. S. *et al.* Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients. *Am. J. Psychiatry* **145**, 342–345 (1988).
226. Mussi, C., Ferrari, R., Ascari, S. & Salvioli, G. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **12**, 82–86 (1999).
227. Lampela, P. *et al.* Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: A population-based study. *Drugs and Aging* **30**, 321–330 (2013).
228. Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J., Pollock, B. G. & Gulp, K. R. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* **46**, 1481–1486 (2006).
229. Salahudeen, M. S., Chyou, T. Y. & Nishtala, P. S. Serum anticholinergic activity and cognitive and functional adverse outcomes in older people: A systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One* **11**, 1–21 (2016).
230. Hori, K. *et al.* Influence of Anticholinergic Activity in Serum on Clinical Symptoms of Alzheimer's Disease. *Neuropsychobiology* **63**, 147–153 (2011).
231. Gerretsen, P. & Pollock, B. G. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin. Drug Saf.* **10**, 751–765 (2011).
232. Chew, M. L. *et al.* Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 1333–1341 (2008).
233. Summers, W. K. A clinical method of estimating risk of drug induced delirium. *Life Sci.* **22**, 1511–1516 (1978).
234. Fox, C. *et al.* Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: A systematic review. *Age and Ageing* vol. 43 (2014).
235. Han, L. *et al.* Use of Medications With Anticholinergic Effect Predicts Clinical Severity of Delirium Symptoms in Older Medical Inpatients. *Arch. Intern. Med.* **161**, 1099–1105 (2001).
236. Aizenberg, D., Sigler, M., Weizman, A. & Barak, Y. Anticholinergic Burden and the Risk of Falls Among Elderly Psychiatric Inpatients: A 4-Year Case-Control Study. *Int. Psychogeriatrics* **14**, 307–310 (2002).
237. Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J., Culp, K. R. & Pollock, B. G. The relationship of an anticholinergic rating scale with serum anticholinergic activity in elderly nursing home residents. *Psychopharmacol. Bull.* **36**, 14–9 (2002).
238. Minzenberg, M. J., Poole, J. H., Benton, C. & Vinogradov, S. Association of Anticholinergic Load With Impairment of Complex Attention and Memory in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **161**, 116–124 (2004).
239. Ancelin, M. L. *et al.* Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *Br. Med. J.* **332**, 455–458 (2006).
240. Hilmer, S. N. *et al.* A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch. Intern. Med.* (2007) doi:10.1001/archinte.167.8.781.
241. Rudolph, J. L., Salow, M. J., Angelini, M. C. & McGlinchey, R. E. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch. Intern. Med.* **168**, 508–513 (2008).
242. Ehrt, U., Broich, K., Larsen, J. P., Ballard, C. & Aarsland, D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: A cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 160–165 (2010).
243. Sittironarit, G. *et al.* Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: Results from the AIBL study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **31**, 173–178 (2011).
244. Whalley, L. J. *et al.* Anticholinergic drugs in late life: Adverse effects on cognition but not on progress to dementia. *J. Alzheimer's Dis.* **30**, 253–261 (2012).

245. Durán, C. E., Azermai, M. & Stichele, R. H. Vander. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European Journal of Clinical Pharmacology* vol. 69 (2013).
246. Dauphinot, V. *et al.* Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: An elderly inpatient, multicenter cohort. *J. Clin. Psychopharmacol.* **34**, 565–570 (2014).
247. Salahudeen, M. S., Duffull, S. B. & Nishtala, P. S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BCM Geriatr.* **15**, 1–14 (2015).
248. Klamer, T. T. *et al.* A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in Older Adults: the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure Scale. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **120**, (2017).
249. Kiesel, E. K., Hopf, Y. M. & Drey, M. An anticholinergic burden score for German prescribers: Score development. *BMC Geriatr.* **18**, (2018).
250. Cai, X., Campbell, N., Khan, B., Callahan, C. & Boustani, M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement.* **9**, 377–85 (2013).
251. Campbell, N. L. *et al.* Association of Anticholinergic Burden with Cognitive Impairment and Health Care Utilization Among a Diverse Ambulatory Older Adult Population. *Pharmacotherapy* **36**, (2016).
252. Gray, S. L. *et al.* Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia HHS Public Access. *JAMA Intern Med March* **1**, 401–407 (2015).
253. Richardson, K. *et al.* Anticholinergic drugs and risk of dementia: Case-control study. *BMJ* 361:k1315 (2018) doi:10.1136/bmj.k1315.
254. Szabo, S. M. *et al.* Association between cumulative anticholinergic burden and falls and fractures in patients with overactive bladder: US-based retrospective cohort study. *BMJ Open* **9**, 1–12 (2019).
255. Shilo, R., Nutt, D. & Weizman, A. *Atlas of psychiatric pharmacotherapy.* (Martin Dunitz, 1999). doi:10.1136/jnnp.68.2.256a.
256. Tiisanoja, A. *et al.* Anticholinergic burden and dry mouth among Finnish, community-dwelling older adults. *Gerodontology* **35**, 3–10 (2018).
257. Low, L. F., Anstey, K. J. & Sachdev, P. Use of medications with anticholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **24**, 578–584 (2009).
258. Kashyap, M. *et al.* Methodological challenges in determining longitudinal associations between anticholinergic drug use and incident cognitive decline. *J. Am. Geriatr. Soc.* **62**, (2014).
259. Mueller, A. *et al.* Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: A clinical trial. *J. Clin. Anesth.* **61**, (2020).
260. Nissen, D. *Mosby's Drug Consult.* (Mosby Inc, 2004).
261. Duplay, D. *Physician's Desk Reference.* (Thomson PDR, 2004).
262. Byrne, C. J. *et al.* Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: A national database study. *BMJ Open* **8**, (2018).
263. Gnjjidic, D. *et al.* Impact of high risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without Alzheimer's disease: A national population cohort study. *PLoS One* **9**, e83224 (2014).
264. Best, O., Gnjjidic, D., Hilmer, S. N., Naganathan, V. & McLachlan, A. J. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern. Med. J.* **43**, 912–918 (2013).
265. Wilson, N. M. *et al.* Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, 875–880 (2011).
266. Gnjjidic, D. *et al.* Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 97–105 (2009).
267. Gnjjidic, D., Le Couteur, D. G., Abernethy, D. R. & Hilmer, S. N. Drug burden index and beers criteria: Impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. *J. Clin. Pharmacol.* **52**, 258–265 (2012).

268. Gnjidic, D. *et al.* Drug Burden Index associated with function in community-dwelling older people in Finland: A cross-sectional study. *Ann. Med.* **44**, 458–467 (2012).
269. Bosboom, P. R., Alfonso, H., Almeida, O. P. & Beer, C. Use of Potentially Harmful Medications and Health-Related Quality of Life among People with Dementia Living in Residential Aged Care Facilities. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra* **2**, 361–371 (2012).
270. Cao, Y. J. *et al.* Physical and Cognitive Performance and Burden of Anticholinergics, Sedatives, and ACE Inhibitors in Older Women. *Clin. Pharmacol. Ther.* **83**, 422–9 (2008).
271. Bostock, C. V, Soiza, R. L. & Mangoni, A. A. Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. *Ther. Adv. Drug Saf.* **4**, 235–245 (2013).
272. Lowry, E., Woodman, R. J., Soiza, R. L., Hilmer, S. N. & Mangoni, A. A. Drug Burden Index, Physical Function, and Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients. *J. Clin. Pharmacol.* **52**, 1584–1591 (2012).
273. Mangoni, A. A., Van Munster, B. C., van Munster, M. D., Woodman, R. J. & De Rooij, S. E. Measures of Anticholinergic Drug Exposure, Serum Anticholinergic Activity, and All-cause Postdischarge Mortality in Older Hospitalized Patients with Hip Fractures. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **21**, 785–793 (2013).
274. Villalba-Moreno, A. M. *et al.* Association Between Drug Burden Index and Functional and Cognitive Function in Patients with Multimorbidity. *Curr. Pharm. Des.* **24**, 3384–3391 (2018).
275. Landi, F. *et al.* Anticholinergic Drug Use and Negative Outcomes Among the Frail Elderly Population Living in a Nursing Home. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **15**, 825–829 (2014).
276. Koshedo, S., Soiza, R. L., Chb, M., Purkayastha, R. & Mangoni, A. A. Anticholinergic Drugs and Functional Outcomes in Older Patients Undergoing Orthopaedic Rehabilitation. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **10**, 251–257 (2012).
277. Lowry, E., Woodman, R. J., Soiza, R. L. & Mangoni, A. A. Clinical and demographic factors associated with antimuscarinic medication use in older hospitalized patients. *Hosp. Pract.* **39**, 30–36 (2011).
278. Lowry, E., Woodman, R. J., Soiza, R. L. & Mangoni, A. A. Associations Between the Anticholinergic Risk Scale Score and Physical Function: Potential Implications for Adverse Outcomes in Older Hospitalized Patients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **12**, 565–572 (2011).
279. Pasina, L. *et al.* Association of Anticholinergic Burden with Cognitive and Functional Status in a Cohort of Hospitalized Elderly: Comparison of the Anticholinergic Cognitive Burden Scale and Anticholinergic Risk Scale Results from the REPOSI Study. *Drugs Aging* **30**, 103–112 (2013).
280. Lu, W. H., Wen, Y. W., Chen, L. K. & Hsiao, F. Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: A retrospective cohort study. *CMAJ* **187**, E130–E137 (2015).
281. Brombo, G. *et al.* Association of Anticholinergic Drug Burden With Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results From the CRIME Project. *Drugs Aging* **35**, 917–924 (2018).
282. Zimmerman, K. M. *et al.* Increasing anticholinergic burden and delirium in palliative care inpatients. *Palliat. Med.* **28**, 335–341 (2014).
283. Campbell, N. *et al.* Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology* **75**, 152–159 (2010).
284. Koyama, A., Steinman, M., Ensrud, K., Hillier, T. A. & Yaffe, K. Ten-year trajectory of potentially inappropriate medications in very old women: Importance of cognitive status. *J. Am. Geriatr. Soc.* **61**, 258–263 (2013).
285. Hsu, W. H., Wen, Y. W., Chen, L. K. & Hsiao, F. Y. Comparative associations between measures of anticholinergic burden and adverse clinical outcomes. *Ann. Fam. Med.* **15**, 561–569 (2017).
286. Sargent, L. *et al.* Anticholinergic Drug Induced Cognitive and Physical Impairment: Results from the InCHIANTI Study. *Journals Gerontol. Ser. A* **XX**, 1–8 (2018).
287. Koyama, A., Steinman, M., Ensrud, K., Hillier, T. A. & Yaffe, K. Long-term Cognitive and Functional

- Effects of Potentially Inappropriate Medications in Older Women. *Journals Gerontol. Med. Sci. Cite J. as J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **69**, 423–429 (2014).
288. Green, A. R., Reifler, L. M., Bayliss, E. A., Weffald, L. A. & Boyd, C. M. Drugs Contributing to Anticholinergic Burden and Risk of Fall or Fall-Related Injury among Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Dementia and Multiple Chronic Conditions: A Retrospective Cohort Study. *Drugs and Aging* **36**, 289–297 (2019).
 289. Zia, A., Kamaruzzaman, S., Myint, P. K. & Tan, M. P. Anticholinergic burden is associated with recurrent and injurious falls in older individuals. *Maturitas* **84**, 32–37 (2016).
 290. Cossette, B. *et al.* Association Between Anticholinergic Drug Use and Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Older Adults. *Drugs and Aging* **34**, 785–792 (2017).
 291. Shah, R. C. *et al.* Cognitive Decline in Older Persons Initiating Anticholinergic Medications. *PLoS One* **8**, e64111 (2013).
 292. Kolanowski, A. *et al.* Anticholinergic Exposure During Rehabilitation: Cognitive and Physical Function Outcomes in Patients with Delirium Superimposed on Dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **23**, 1250–1258 (2015).
 293. Kose, E., Hirai, T., Seki, T., Hidaka, S. & Hamamoto, T. Anticholinergic load negatively correlates with recovery of cognitive activities of daily living for geriatric patients after stroke in the convalescent stage. *J. Clin. Pharm. Ther.* **43**, 799–806 (2018).
 294. Vetrano, D. L. *et al.* Anticholinergic Medication Burden and 5-Year Risk of Hospitalization and Death in Nursing Home Elderly Residents With Coronary Artery Disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **17**, (2016).
 295. Tan, E. C. K., Eriksdotter, M., Garcia-Ptacek, S., Fastbom, J. & Johnell, K. Anticholinergic Burden and Risk of Stroke and Death in People With Different Types of Dementia. *J Alzheimers Dis* **65**, 589–596 (2018).
 296. Corsonello, A. *et al.* The excess mortality risk associated with anticholinergic burden among older patients discharged from acute care hospital with depressive symptoms. *Eur. J. Intern. Med.* **61**, 69–74 (2019).
 297. Lattanzio, F. *et al.* Anticholinergic burden and 1-year mortality among older patients discharged from acute care hospital. *Geriatr. Gerontol. Int.* **18**, 705–713 (2018).
 298. Lattanzio, F. *et al.* Anticholinergic Burden is Associated With Increased Mortality in Older Patients With Dependency Discharged From Hospital. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **19**, 942–947 (2018).
 299. Lanctôt, K. L. *et al.* Assessing cognitive effects of anticholinergic medications in patients with coronary artery disease. *Psychosomatics* **55**, 61–68 (2014).
 300. Jessen, F. *et al.* Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **260**, 111–115 (2010).
 301. Cancelli, I., Valentini, L., Merlino, G., Valente, M. & Gigli, G. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* **84**, 63–68 (2008).
 302. Agar, M. *et al.* Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. *Palliat. Med.* **23**, 257–265 (2009).
 303. Gutiérrez-Valencia, M. *et al.* Anticholinergic burden and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 1467–1474 (2017).
 304. Wauters, M. *et al.* Anticholinergic Exposure in a Cohort of Adults Aged 80 years and Over: Associations of the MARANTE Scale with Mortality and Hospitalization. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **120**, 591–600 (2017).
 305. Campbell, N. *et al.* Improving delirium care in the intensive care unit: The design of a pragmatic study. *Trials* **12**, 139 (2011).
 306. Cross, A. J. *et al.* Potentially Inappropriate Medication, Anticholinergic Burden, and Mortality in People

- Attending Memory Clinics. *J. Alzheimer's Dis.* **60**, 349–358 (2017).
307. Egberts, A. *et al.* Anticholinergic drug exposure is associated with delirium and postdischarge institutionalization in acutely ill hospitalized older patients. *Pharmacol. Res. Perspect.* **5**, e00310 (2017).
 308. Fox, C. *et al.* The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia—the laser-AD study. *Age Ageing* (2011) doi:10.1093/ageing/afr102.
 309. Kidd, A. C. *et al.* The relationship between total anticholinergic burden (ACB) and early in-patient hospital mortality and length of stay in the oldest old aged 90 years and over admitted with an acute illness. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **59**, 155–161 (2014).
 310. Kolanowski, A., Fick, D. M., Campbell, J., Litaker, M. & Boustani, M. A Preliminary Study of Anticholinergic Burden and Relationship to a Quality of Life Indicator, Engagement in Activities, in Nursing Home Residents With Dementia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **10**, 252–257 (2009).
 311. Moorey, H. C., Zaidman, S. & Jackson, T. A. Delirium is not associated with anticholinergic burden or polypharmacy in older patients on admission to an acute hospital: an observational case control study. *BMC Geriatr.* **16**, 162 (2016).
 312. Chatterjee, S. *et al.* Risk of Mortality Associated with Anticholinergic Use in Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Drugs Aging* **34**, 691–700 (2017).
 313. Drag, L. L., Wright, S. L. & Bieliauskas, L. A. Prescribing Practices of Anticholinergic Medications and Their Association With Cognition in an Extended Care Setting. *J. Appl. Gerontol.* **31**, 239–59 (2012).
 314. Jean-Bart, E., Moutet, C., Dauphinot, V., Krolak-Salmon, P. & Mouchoux, C. Exposure to anticholinergic and sedative medicines as indicators of high-risk prescriptions in the elderly. *Int. J. Clin. Pharm.* **39**, (2017).
 315. Juliebø, V. *et al.* Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.* **57**, 1354–1361 (2009).
 316. Kersten, H. *et al.* Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: A randomized controlled trial. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **68**, 271–278 (2013).
 317. Kersten, H., Molden, E., Willumsen, T., Engedal, K. & Wyller, T. B. Higher anticholinergic drug scale (ADS) scores are associated with peripheral but not cognitive markers of cholinergic blockade. Cross sectional data from 21 Norwegian nursing homes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **75**, 842–849 (2013).
 318. Sarbacker, G. B. *et al.* Total anticholinergic burden and survival within a cohort of elderly Mexican Americans. *Geriatr. Gerontol. Int.* **17**, 1515–1521 (2017).
 319. Gutiérrez-Valencia, M. *et al.* Impact of hospitalization in an acute geriatric unit on polypharmacy and potentially inappropriate prescriptions: A retrospective study. *Geriatr. Gerontol. Int.* **17**, 2354–2360 (2017).
 320. Kumpala, E.-K., Bell, S., Helena, S. & Pitkälä, K. Anticholinergic drug use and mortality. *J. Clin. Pharmacol.* **51**, 256–263 (2011).
 321. Mclsaac, D. I., Wong, C. A., Diep, D. & van Walraven, C. Association of preoperative anticholinergic medication exposure with postoperative healthcare resource use and outcomes: A population-based cohort study. *Ann. Surg.* **270**, 1049–1057 (2019).
 322. Yeh, Y.-C., Liu, C.-L., Peng, L.-N., Lin, M.-H. & Chen, L.-K. Potential benefits of reducing medication-related anticholinergic burden for demented older adults: A prospective cohort study. *Geriatr. Gerontol. Int.* **13**, 694–700 (2013).
 323. Byrne, C. J., Walsh, C., Cahir, C. & Bennett, K. Impact of drug burden index on adverse health outcomes in Irish community-dwelling older people: a cohort study. *BMC* **19**, 121 (2019).
 324. Gnjidic, D. *et al.* Effects of drug burden index on cognitive function in older men. *J. Clin. Psychopharmacol.* **32**, 273–277 (2012).
 325. Jansen, K. M. *et al.* Drug Burden Index and change in cognition over time in community-dwelling older men: the CHAMP study. *Ann. Med.* **49**, 157–164 (2017).

326. Sanders, L. *et al.* Relationship between drug burden and physical and cognitive functions in a sample of nursinghome patients with dementia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 1633–1642 (2017).
327. Wilson, N. M. *et al.* Associations between Drug Burden Index and Mortality in Older People in Residential Aged Care Facilities. *Drugs Aging* **29**, 157–165 (2012).
328. Wauters, M. *et al.* Anticholinergic Exposure in a Cohort of Adults Aged 80 years and Over: Associations of the MARANTE Scale with Mortality and Hospitalization. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **120**, 591–600 (2017).
329. Lertxundi, U. *et al.* Anticholinergic burden in Parkinson’s disease inpatients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2015) doi:10.1007/s00228-015-1919-7.
330. Naples, J. G. *et al.* Concordance between anticholinergic burden scales. *J. Am. Geriatr. Soc.* (2015) doi:10.1111/jgs.13647.
331. Van Der Meer, H. G., Wouters, H., Pont, L. G. & Taxis, K. Reducing the anticholinergic and sedative load in older patients on polypharmacy by pharmacist-led medication review: A randomised controlled trial. *BMJ Open* **8**, (2018).
332. Castelino, R. L., Hilmer, S. N., Bajorek, B. V., Nishtala, P. & Chen, T. F. Drug burden index and potentially inappropriate medications in community-dwelling older people: The impact of home medicines review. *Drugs and Aging* **27**, 135–148 (2010).
333. Gnjjidic, D., Le Couteur, D. G., Abernethy, D. R. & Hilmer, S. N. A pilot randomized clinical trial utilizing the drug burden index to reduce exposure to anticholinergic and sedative medications in older people. *Ann. Pharmacother.* **44**, 1725–1732 (2010).
334. He, Z. & Ball, P. A. Can medication management review reduce anticholinergic burden (ACB) in the elderly? Encouraging results from a theoretical model. *Int. Psychogeriatrics C Int. Psychogeriatr. Assoc.* **25**, 1425–1431 (2013).
335. Hanus, R. J. *et al.* Evaluation of a pharmacist-led pilot service based on the anticholinergic risk scale. in *Journal of the American Pharmacists Association* vol. 56 555–561 (Elsevier B.V., 2016).
336. Moga, D. C. *et al.* Optimizing medication appropriateness in older adults: a randomized clinical interventional trial to decrease anticholinergic burden. *Alzheimer’s Res. Ther.* **9**, 1–10 (2017).
337. Tay, H. S., Soiza, R. L. & Mangoni, A. a. Minimizing anticholinergic drug prescribing in older hospitalized patients: a full audit cycle. *Ther. Adv. drug Saf.* (2014) doi:10.1177/2042098614523638.
338. Ailabouni, N., Mangin, D. & Nishtala, P. S. DEFEAT-polypharmacy: deprescribing anticholinergic and sedative medicines feasibility trial in residential aged care facilities. *Int. J. Clin. Pharm.* **41**, 167–178 (2019).
339. Kouladjian, L., Gnjjidic, D., Chen, T. F., Mangoni, A. A. & Hilmer, S. N. Drug burden index in older adults: Theoretical and practical issues. *Clinical Interventions in Aging* vol. 9 (2014).
340. Kouladjian, L., Gnjjidic, D., Chen, T. F., Mangoni, A. A. & Hilmer, S. N. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin. Interv. Aging* 1503–1515 (2014) doi:10.2147/CIA.S66660.
341. Dauphinot, V. *et al.* Factors associated with changes in exposure to anticholinergic and sedative medications in elderly hospitalized patients: multicentre longitudinal study. *Eur. J. Neurol.* **24**, 483–490 (2017).
342. Kouladjian, L., Gnjjidic, D., Reeve, E., Chen, T. F. & Hilmer, S. N. Health Care Practitioners’ Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. *Ann. Pharmacother.* **50**, (2016).
343. Bell, J. S. *et al.* Anticholinergic and sedative medicines Prescribing considerations for people with dementia. *Aust. Fam. Physician* **41**, 45 (2012).
344. Drimer, T., Shahal, B. & Barak, Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **19**, 27–29 (2004).
345. Molloy, D. & Brooymans, M. Anticholinergic medications and cognitive function in the elderly. *J. Clin.*

- Exp. Gerontol.* **10**, 89–98 (1988).
346. Kersten, H. Reducing Anticholinergic Burden in a Frail Elderly Population. (2012).
347. Dearing, M. E. *et al.* Pharmacist-led intervention to improve medication use in older inpatients using the Drug Burden Index: A study protocol for a before/after intervention with a retrospective control group and multiple case analysis. *BMJ Open* **10**, (2020).
348. Consejería de Sanidad-Comunidad de Madrid. *Memoria 2018 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio Madrileño de Salud* <https://www.comunidad.madrid/hospital/ramonycajal/nosotros/memorias> (2019).
349. Harrell, F. *Regression Modeling Strategies*. (Springer, New York, NY, 2001). doi:<https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3462-1>.
350. Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R. & Feinstein, A. R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol.* **49**, 1373–1379 (1996).
351. Instituto Nacional de la Seguridad Social. *Convenios bilaterales y multilateral iberoamericano de Seguridad Social 2017*. <http://publicacionesoociales.boe.es/> (2017).
352. Rojo-Sanchís, A. M. *et al.* Carga anticolinérgica y delirium en pacientes mayores durante la hospitalización en una unidad de agudos de geriatría. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **51**, 217–220 (2016).
353. Rojo-Sanchís, A. M. *et al.* Reduction of anticholinergic burden in older patients admitted to a multidisciplinary geriatric acute care unit. *Eur. Geriatr. Med.* **8**, 492–495 (2017).
354. Charlson, M., Pompei, P. & Ales, K. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
355. Miller, M. D. *et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* **41**, 237–248 (1992).
356. Miller, M. D. & Adele Towers, W. *A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G)*. (1991).
357. Aldebert, G. *et al.* Association of anticholinergic drug use with risk for late age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* **136**, 770–778 (2018).
358. Laboratorio de bioquímica. Hospital Ramón y Cajal. *Intervalos de referencia: CORE Urgencias*. <https://www.comunidad.madrid/hospital/ramonycajal/profesionales/servicios-centrales/bioquimica>.
359. Laboratorio de bioquímica. Hospital Ramón y Cajal. *Intervalos de referencia: CORE Rutina*. <https://www.comunidad.madrid/hospital/ramonycajal/profesionales/servicios-centrales/bioquimica>.
360. Cohen, H. J. *et al.* A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N. Engl. J. Med.* **346**, 905–912 (2002).
361. Numico, G. *et al.* Hospital admission of cancer patients: Avoidable practice or necessary care? *PLoS One* **10**, (2015).
362. Chivite, D. *et al.* Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients — The RICA prospective study. *Int. J. Cardiol.* **254**, 182–188 (2018).
363. Yende, S. *et al.* Influence of comorbid conditions on long-term mortality after pneumonia in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* **55**, 518–525 (2007).
364. Mosk, C. A. *et al.* Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. *Clin. Interv. Aging* **12**, 421–430 (2017).
365. Tedesco, D. *et al.* Impact of rehabilitation on mortality and readmissions after surgery for hip fracture. *BMC Health Serv. Res.* **18**, 701 (2018).
366. Duaso, E. *et al.* Advantages of care for patients with hip fractures in the acute geriatric unit: Hip study Anoaia. *Geriatr. Gerontol. Int.* **18**, 407–414 (2018).
367. Ellis, G., Whitehead, M. A., Robinson, D., O’Neill, D. & Langhorne, P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*

- 343, 1034 (2011).
368. Ellis, G. *et al.* Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, (2017).
369. Muñoz García, M. Criterios STOPP/START versus Criterios de BEERS, Aplicación en diferentes unidades de hospitalización. (Universidad Complutense De Madrid, 2013).
370. Vidán Astiz, M. T. *et al.* Deterioro funcional durante la hospitalización en ancianos. Beneficios del ingreso en el servicio de geriatría. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **43**, 133–138 (2008).
371. Mate, K. E. *et al.* Impact of Multiple Low-Level Anticholinergic Medications on Anticholinergic Load of Community-Dwelling Elderly With and Without Dementia. *Drugs Aging* **32**, 159–167 (2015).
372. Liu, L., Bopp, M. M., Roberson, P. K. & Sullivan, D. H. *Undernutrition and Risk of Mortality in Elderly Patients Within 1 Year of Hospital Discharge. Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES In the Public Domain* vol. 57 <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-abstract/57/11/M741/625741> (2002).
373. Kose, E., Hirai, T., Seki, T. & Yasuno, N. Anticholinergic Load and Nutritional Status in Older Individuals. *J. Nutr. Heal. Aging* **24**, 20–27 (2020).
374. Reichardt, L. A. *et al.* Hopelessness and Other Depressive Symptoms in Adults 70 Years and Older as Predictors of All-Cause Mortality Within 3 Months After Acute Hospitalization: The Hospital-ADL Study. *Psychosom. Med.* **81**, 477–485 (2019).
375. Brossa Torruella, A. *et al.* Mortalidad a los tres años de los pacientes con fractura de fémur. *Med. Clin. (Barc).* **124**, 53–54 (2005).
376. Petersen, M. B., Jørgensen, H. L., Hansen, K. & Duus, B. R. Factors affecting postoperative mortality of patients with displaced femoral neck fracture. *Injury* **37**, 705–711 (2006).
377. Salvi, F. *et al.* A Manual of Guidelines to Score the Modified Cumulative Illness Rating Scale and Its Validation in Acute Hospitalized Elderly Patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 1926–1931 (2008).
378. Zekry, D. *et al.* Prospective Comparison of 6 Comorbidity Indices as Predictors of 1-Year Post-Hospital Discharge Institutionalization, Readmission, and Mortality in Elderly Individuals. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **13**, 272–278 (2012).
379. Abizanda Soler, P., Paterna Mellinas, G., Martínez Sánchez, E. & López Jiménez, E. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: Utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **45**, 219–228 (2010).
380. Zelada Rodríguez, M. A. *et al.* Fiabilidad interobservador de los 4 índices de comorbilidad más utilizados en pacientes ancianos. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **47**, 67–70 (2012).
381. Mayer, T. *et al.* Comparison of Nine Instruments to Calculate Anticholinergic Load in a Large Cohort of Older Outpatients: Association with Cognitive and Functional Decline, Falls, and Use of Laxatives. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **25**, 531–540 (2017).
382. Eeles, E. M. P. *et al.* Hospital use, institutionalisation and mortality associated with delirium. *Age Ageing* **39**, 470–475 (2010).
383. Uthamalingam, S., Gurm, G. S., Daley, M., Flynn, J. & Capodilupo, R. Usefulness of acute delirium as a predictor of adverse outcomes in patients >65 years of age with acute decompensated heart failure. *Am. J. Cardiol.* **108**, 402–408 (2011).
384. Rojo-Sanchís, A. M. *et al.* Anticholinergic burden and delirium in elderly patients during acute hospital admission. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **51**, 217–220 (2016).
385. Leslie, D. L. *et al.* Premature death associated with delirium at 1-year follow-up. *Arch. Intern. Med.* **165**, 1657–1662 (2005).
386. González-Montalvo, J. I., Alarcón, T. & Hormigo Sánchez, A. I. ¿Por Qué Fallecen Los Pacientes Con Fractura De Cadera? *Med. Clin. (Barc).* **137**, 355–360 (2011).
387. Jiang, H. X. *et al.* Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year

- mortality in patients with hip fractures. *J. Bone Miner. Res.* **20**, 494–500 (2005).
388. Hajek, A. *et al.* Longitudinal predictors of institutionalization in old age. *PLoS One* **10**, 1–11 (2015).
389. Middleton, A., Li, S., Kuo, Y. F., Ottenbacher, K. J. & Goodwin, J. S. New Institutionalization in Long-Term Care After Hospital Discharge to Skilled Nursing Facility. *J. Am. Geriatr. Soc.* **66**, 56–63 (2018).
390. Runcan, P. L. Elderly institutionalization and depression. *Procedia - Soc. Behav. Sci.* **33**, 109–113 (2012).
391. Dodson, J. A. *et al.* Predicting 6-month mortality for older adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* **172**, 12–21 (2020).
392. Ahmed, S., Leurent, B. & Sampson, E. L. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* **43**, 326–333 (2014).
393. Witlox, J. *et al.* Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **304**, 443–451 (2010).
394. Jones, C. D. *et al.* Predicting Hospital Readmissions from Home Healthcare in Medicare Beneficiaries. *J. Am. Geriatr. Soc.* **67**, 2505–2510 (2019).
395. Asadollahi, K., Beeching, N. & Gill, G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM* **99**, 877–880 (2006).
396. Asadollahi, K., Hastings, I. M., Beeching, N. J., Gill, G. V. & Asadollahi, P. Leukocytosis as an alarming sign for mortality in patients hospitalized in general wards. *Iran. J. Med. Sci.* **36**, 45–49 (2011).
397. Gaskell, H., Derry, S., Andrew Moore, R. & McQuay, H. J. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. *BMC Geriatr.* **8**, 1–8 (2008).
398. Gruson, K. I., Aharonoff, G. B., Egol, K. A., Zuckerman, J. D. & Koval, K. J. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J. Orthop. Trauma* **16**, 39–44 (2002).
399. Shafafy, R. *et al.* Predictors of mortality in the elderly patient with a fracture of the odontoid process. *Bone Joint J.* **101-B**, 253–259 (2019).
400. Bhaskar, D. & Parker, M. J. Haematological indices as surrogate markers of factors affecting mortality after hip fracture. *Injury* **42**, 178–182 (2011).
401. Blanco Rubio, N. Factores de riesgo de mortalidad y recuperación funcional en pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera. (2016).
402. Bharadwaj, S. *et al.* Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol. Rep.* **4**, 272 (2016).
403. Hess, C. T. Clinical order sets: Defining laboratory tests for pressure ulcers. *Adv. Ski. Wound Care* **28**, 192 (2015).
404. Sugino, H. *et al.* Relation between the serum albumin level and nutrition supply in patients with pressure ulcers: Retrospective study in an acute care setting. *J. Med. Investig.* **61**, 15–21 (2014).
405. Fløjstrup, M., Henriksen, D. P. & Brabrand, M. An acute hospital admission greatly increases one year mortality – Getting sick and ending up in hospital is bad for you: A multicentre retrospective cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* **45**, 5–7 (2017).
406. James, B. D. *et al.* Cognitive decline after elective and nonelective hospitalizations in older adults. *Neurology* **92**, E690–E699 (2019).
407. Mathews, S. B., Arnold, S. E. & Neill Epperson, C. Hospitalization and Cognitive Decline: Can the Nature of the Relationship Be Deciphered? (2014) doi:10.1016/j.jagp.2012.08.012.
408. Wilson, R. S. *et al.* Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons. *Neurology* **78**, 950–956 (2012).
409. McVey, L. J., Becker, P. M., Saltz, C. C., Feussner, J. R. & Cohen, H. J. Effect of a geriatric consultation team on functional status of elderly hospitalized patients. A randomized, controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.* **110**, 79–84 (1989).

410. Sager, M. A. *et al.* Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons. *Arch. Intern. Med.* **156**, 645–652 (1996).
411. Warshaw, G. A. *et al.* Functional Disability in the Hospitalized Elderly. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **248**, 847–850 (1982).
412. Helvik, A. S., Selbæk, G. & Engedal, K. Cognitive decline one year after hospitalization in older adults without dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **34**, 198–205 (2012).
413. Hanlon, P. *et al.* Assessing Risks of Polypharmacy Involving Medications With Anticholinergic Properties. *Ann Fam Med* **18**, 148–155 (2020).
414. Turró-Garriga, O. *et al.* Measuring anticholinergic exposure in patients with dementia: A comparative study of nine anticholinergic risk scales. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **33**, 710–717 (2018).
415. Rojo-Sanchís, A. M. *et al.* Reduction of anticholinergic burden in older patients admitted to a multidisciplinary geriatric acute care unit. *Eur. Geriatr. Med.* **8**, (2017).
416. Naples, J. G. *et al.* Concordance between anticholinergic burden scales. *J. Am. Geriatr. Soc.* **63**, 2120–2124 (2015).
417. Singh, S., Loke, Y. K., Enright, P. & Furberg, C. D. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* vol. 68 114–116 (2013).
418. Singh, S., Loke, Y. K. & Furberg, C. D. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association* vol. 300 1439–1450 (2008).
419. Barr, R. G., Bourbeau, J., Camargo, C. A. & Ram, F. S. F. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* vol. 61 854–862 (2006).
420. Morin, L., Johnell, K., Laroche, M. L., Fastbom, J. & Wastesson, J. W. The epidemiology of polypharmacy in older adults: Register-based prospective cohort study. *Clin. Epidemiol.* **10**, 289–298 (2018).
421. Venturini, C. D. *et al.* Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics* **66**, 1867–1872 (2011).
422. Coupland, C. A. C. *et al.* Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern. Med.* **179**, 1084–1093 (2019).
423. Bennett, A. *et al.* Prevalence and impact of fall-risk-increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: A prospective cohort study. *Drugs and Aging* **31**, (2014).
424. Reinold, J. *et al.* Anticholinergic burden before and after hospitalization in older adults with dementia: Increase due to antipsychotic medications. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **34**, 868–880 (2019).
425. Giner Santeodoro, A., Villalba Lancho, E. & Antón Jiménez, M. Delirium o síndrome confusional agudo. in *Tratado de Geriatria para Residentes* 189–196 (2006).
426. Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Hospital Universitario Ramón y Cajal MEMORIA 2017*. (2017).
427. Baztán, J. J., Domenech, J. R., González, M., Forcano, S. & Morales, C. Ganancia Funcional y estancia Hospitalaria en la U.Geriatrica de EME del Hospital Central de la Cruz Roja. *Rev Esp salud publica* **78**, 355–366 (2004).
428. González Montalvo, J. I. *et al.* La unidad de ortogeriatría de agudos. Evaluación de su efecto en el curso clínico de los pacientes con fractura de cadera y estimación de su impacto económico. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **46**, 193–199 (2011).
429. Sakel, M. Does anticholinergics drug burden relate to global neuro-disability outcome measures and length of hospital stay? *Brain Inj.* (2015) doi:10.3109/02699052.2015.1060358.
430. Kose, E., Hirai, T. & Seki, T. Assessment of aspiration pneumonia using the Anticholinergic Risk Scale. *Geriatr. Gerontol. Int.* **18**, 1230–1235 (2018).

