



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 Geriatria, 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

Keywords:

Delirium

Elderly

Anticholinergic scale

Anticholinergic drugs

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.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: auroramrojo@gmail.com (A.M. Rojo-Sanchís).

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 ($P=.017$). 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 mortalidad⁵.

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 cuestionable², pues sus valores pueden cambiar por factores extrínsecos a la actividad anticolinérgica, como los niveles endógenos de cortisol⁷.

Las escalas Anticholinergic Drug Scale (ADS)⁸, Anticholinergic Risk Scale (ARS)⁴ y Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)⁹ 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	-	-
Fentanilo	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
Ranitidina	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 acenocumarol 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		
		Sí	No	p	Sí	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 (% mujeres)	66,7	83,3	65,2	0,34	65,5	67,4	0,53
ERC (%)	37,5	16,6	39,4	0,27	41,4	34,9	0,58
DM (%)	16,7	33,3	15,2	0,25	17,3	16,3	0,58
Demencia (%)	38,9	50,0	37,8	0,43	44,8	34,8	0,27
Caídas previas	11,1	16,7	10,6	0,52	13,8	9,3	0,41
Déficit auditivo (%)	54,2	50,0	54,5	0,58	62,1	48,8	0,19
Déficit visual (%)	43,1	16,7	45,4	0,18	44,8	41,9	0,50
Déficit sensorial (%)	66,7	50,0	68,2	0,87	65,5	67,4	0,53
Estreñimiento (%)	23,6	33,3	22,7	0,44	27,6	20,9	0,35
Ictus (%)	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		
	Sí	No	p	Sí	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: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; ADS: Anticholinergic Drug Scale; ARS: Anticholinergic 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 Functional 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®. 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% IC 95% (24,4–26,8); $p=0,033$), Global Deterioration Scale (42,4% IC 95% (36,1–46,8); $p=0,003$) y Lawton (61,7% IC 95% (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 estudio¹⁴.

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 autores¹⁵. 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

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. Lampela P, Paajanen T, Hartikainen S, Huupponen R. Central anticholinergic adverse effects and their measurement. *Drugs Aging*. 2015;32:963–74.
3. 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.
4. Rudolph JL. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168:508.
5. Naja M, Zmudka J, Hannat 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>.
6. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1916–22.
7. Plaschke 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.
8. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, 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.
9. Boustani M, Malaz B, Noll C, Stephanie M, Ian M, Chris F. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health*. 2008;4:311–20.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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;31:392–9.