



FACULTAD DE FARMACIA

Programa de Doctorado en Farmacia

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA EN EL
ESTADO COGNITIVO Y FUNCIONAL DE LOS
PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS

Ángela M. Villalba Moreno
Sevilla, 2019



FACULTAD DE FARMACIA

Programa de Doctorado en Farmacoterapia y Atención Farmacéutica

La Dra. Concepción Pérez Guerrero, Directora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla y la Dra. Eva Rocío Alfaro Lara, Facultativa Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria,

Como Directoras de la tesis titulada: **Influencia de la carga anticolinérgica en el estado cognitivo y funcional de los pacientes pluripatológicos**, realizada por Angela María Villalba Moreno, para aspirar al grado de Doctor en Farmacia, garantizamos que el presente trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo nuestra dirección y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Y para que conste firmo el presente, en Sevilla a 2 de octubre de 2019

Fdo: Eva R. Alfaro Lara

Fdo: M. Concepción Pérez Guerrero

A mis padres y hermana

A Isidro y a mis tres tesoros

AGRADECIMIENTOS

Una de las cosas que más me ha motivado a lo largo de estos años, era escribir este apartado de agradecimientos, pues eso significaba que había podido con ello. Que todos los inconvenientes (a veces, benditos inconvenientes) habían sido bien gestionados por mi parte y había sido capaz de realizar un trabajo tan importante para mí como es la Tesis Doctoral.

Pero el mérito no es sólo mío, esta Tesis Doctoral ha sido posible gracias a muchas personas.

En primer lugar, a mis directoras, las Dras. Eva Alfaro Lara y Concepción Pérez Guerrero. Gracias por la dedicación y el apoyo que me habéis prestado durante estos años, han sido muchos, y me habéis motivado cuando más lo necesitaba. Mención especial a Bernardo Santos Ramos, el cual atendió mi preocupación de no tener recursos para continuar una investigación, ofreciéndome desinteresadamente un tema a estudiar, y el mismo apoyo cual director de tesis. Gracias.

A la Dra. Dolores Nieto Martín, investigadora principal del proyecto IMPACTO, por su generosidad y su disponibilidad en todo momento. Al grupo de investigación de Farmacoterapia y Cronicidad de Sevilla, por esforzarse en avanzar juntos, porque el trabajo en equipo es infinitamente más valioso. Gracias Aitana, por tus consejos, por escucharme y por el seguimiento que me has hecho hasta acabar este trabajo. A Juan Manuel Praena, estadístico y metodólogo, por su ayuda en un tema que a veces nos genera mucha confusión.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío, porque de R4 inicié este trabajo y he aprendido de todos y cada uno de mis compañeros. Gracias a mis entonces tutoras, Trinidad Desongles y M. Victoria Gil, ahora amigas. Gracias Trini por tus consejos y tus ánimos para creerme que yo era capaz de conseguirlo. Sin duda alguna, eres lo mejor que tiene esa farmacia. A mis compañeros de residencia, especialmente, a mi coR Toñi por su amistad y el apoyo que siempre recibo.

Aprovecho para agradecer a otros compañeros de profesión, los del HU Juan Ramón Jiménez y, especialmente, a su jefa de Servicio, la Dra. M. Dolores Santos, también compañera y amiga. Gracias por tus ánimos para terminar este proyecto.

Gracias a mis amigos de toda la vida. Algunos de sus consejos han sido vitales en este camino. Gracias Elisa por tener siempre las palabras adecuadas en el momento oportuno, gracias Pablo, porque tu experiencia me ha servido para tomar decisiones importantes y gracias Edu, que estando tan lejos te siento muy cerca.

Y un gracias muy grande a mi familia. Este trabajo nunca se hubiera terminado sin el apoyo de mis padres, mi hermana e Isidro. Gracias, mamá, por creer en mí, por apoyarme siempre, por cuidar de tus nietos para que pudiera concentrarme, por tu ilusión en que algún día “terminara la tesis”. Gracias, papá y Sheila, por entretenerlos para que avanzara, aunque fuese un párrafo. Y gracias, Isidro, que has soportado todos mis altibajos, me has aconsejado, y a veces casi obligado a seguir. Gracias por ayudarme en la tarea final y por hacer posible que hoy esté escribiendo estas líneas. Este trabajo os lo dedico plenamente a vosotros.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Los resultados de este estudio han generado hasta el momento las siguientes publicaciones científicas y presentación en jornadas científicas:

1. **Villalba-Moreno AM**, Alfaro-Lara ER, Santos-Ramos B. Anticholinergic risk: Use and limitations of anticholinergic scales. Eur J Intern Med. 2015 Dec;26(10): e65-6.
2. **Villalba-Moreno AM**, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. Arch Gerontol Geriatr. 2016 Jan-Feb; 62:1-8.
3. **Villalba-Moreno AM**, Alfaro-Lara ER, Sánchez Fidalgo S, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. Farm Hosp. 2017, 5: 647-648.
4. **Villalba-Moreno AM**, Alfaro-Lara ER, Rodríguez-Perez A, Banez-Toro D, Sanchez-Fidalgo S, Perez-Guerrero MC, Santos-Ramos B, Nieto-Martin MD. Association Between Drug Burden Index and Functional and Cognitive Function in Patients with Multimorbidity. Curr Pharm Des. 2018 Mar 27.

5. Taller presentado en las I Jornadas Conjuntas de Unidades de Farmacia Hospitalaria y Centros Socio-Sanitarios. Carga anticolinérgica, deterioro cognitivo y caídas. Angela Villalba Moreno. Sevilla, 2018.
6. Réplica sobre “Comentarios sobre la herramienta web Anticholinergic Burden Calculator”. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara E, Santos-Ramos B, Sánchez-Fidalgo S. Farm Hosp. 2019;43(5):168-9.

Por otra parte, se han presentado los resultados obtenidos en diferentes congresos nacionales e internacionales. A continuación, se detallan todas las comunicaciones por orden cronológico:

1. ESTIMACIÓN DEL RIESGO ANTICOLINÉRGICO EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS. PROYECTO IMPACTO. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, B. Santos Ramos, M. Nieto Martín, J. Ternero Vega. VI Congreso Nacional Atención Sanitaria al paciente crónico. Sevilla, Marzo 2014.
2. RISK OF ANTICHOLINERGIC EFFECTS ESTIMATED IN POLYPATHOLOGICAL PATIENTS. IMPACT PROYECT. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, B. Santos Ramos, M. Nieto Martín, MD Santos Rubio. .VI Congreso Nacional Atención Sanitaria al paciente crónico. 20th Congress of the European Association of Hospital Pharmacist. Hamburg, 2015.
3. REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESCALAS ANTICOLINÉRGICAS APLICABLES A PACIENTES DE EDAD AVANZADA. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, M. Nieto Martín, J. Ternero Vega, B. Santos Ramos. .VII Congreso Nacional Atención Sanitaria al paciente crónico. Valladolid, Marzo 2015.
4. INFLUENCIA DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA EN EL ESTADO COGNITIVO DE PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS SIMILARES A PLURIPATOLÓGICOS. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, M. Nieto Martín, J. Ternero

- Vega, B. Santos Ramos. VII Congreso Nacional Atención Sanitaria al paciente crónico. Valladolid, Marzo 2015.
5. INFLUENCIA DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA EN EL DETERIORO COGNITIVO Y FUNCIONAL DE LOS PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS. B. Santos Ramos, **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M Galván Banqueri, S Sánchez Fidalgo, M. Nieto Martín, M Ollero Baturone. VIII Congreso Nacional Atención Sanitaria al paciente crónico. Madrid, Marzo 2016. **COMUNICACIÓN TIPO PROYECTO.**
6. ESTIMACIÓN DEL RIESGO ANTICOLINÉRGICO EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS. PROYECTO IMPACTO. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, M. Nieto Martín, B. Santos Ramos. VIII Congreso Nacional Atención Sanitaria al paciente crónico. Madrid, Marzo 2016.
7. ESTIMACIÓN DEL RIESGO ANTICOLINÉRGICO EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS. PROYECTO IMPACTO. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, M. Nieto Martín, C Villanueva Bueno, B Santos Ramos. 61 Congreso Nacional SEFH. Gijón, Octubre 2016.
8. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE CARGA ANTICOLINÉRGICA Y ESTADO COGNITIVO Y FUNCIONAL EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, S Sánchez Fidalgo, B. Santos Ramos, M. Nieto Martín. IX Congreso Nacional Atención Sanitaria al paciente crónico. Oviedo, Marzo 2017. **PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL DEL CONGRESO.**
9. ANTICHOLINERGIC BURDEN CALCULATOR WEB TOOL. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, B. Santos Ramos, M. Nieto Martín, MD Santos Rubio. 22th Congress of the European Association of Hospital Pharmacist. Cannes, Marzo 2017.

10. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE CARGA ANTICOLINÉRGICA Y ESTADO COGNITIVO Y FUNCIONAL EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS. **AM Villalba Moreno**, ER Alfaro Lara, MC Pérez Guerrero, S Sánchez Fidalgo, B Santos Ramos, MD Nieto Martín. 62 Congreso Nacional SEFH. Madrid, Octubre 2017.

11. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE CARGA ANTICOLINÉRGICA Y ESTADO COGNITIVO Y FUNCIONAL EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS. **AM Villalba Moreno**, E. Alfaro Lara, M. Pérez Guerrero, S Sánchez Fidalgo, B. Santos Ramos, M. Nieto Martín. X Congreso Nacional Atención Sanitaria al paciente crónico. Zaragoza, Marzo 2018. **COMUNICACIÓN ORAL.**

12. CONCORDANCE AMONG ANTICHOLINERGIC BURDEN SCALES IN PATIENTS WITH MULTIMORBIDITY. **AM Villalba Moreno**, S Sánchez Fidalgo, A Tristancho Pérez, E Alfaro Lara, B Santos Ramos, MD Nieto Martín. 15th International Congress of the European Geriatric Medicine Society. Polonia, Septiembre 2019.

13. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE ESCALAS ANTICOLINÉRGICAS EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS. **AM Villalba Moreno**, ER Alfaro Lara, S Sánchez Fidalgo, B Santos Ramos, MD Nieto Martín. 64 Congreso Nacional SEFH. Sevilla, Octubre 2019.

Por último, durante el desarrollo del presente trabajo, se elaboró e implantó la siguiente herramienta web: ***Anticholinergic Burden Calculator***.

ÍNDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN	33
1.1.	ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN Y ENFERMEDADES CRÓNICAS	35
1.2.	PACIENTE PLURIPATOLÓGICO	36
1.2.1.	Definición de paciente pluripatológico	36
1.2.2.	Definiciones asociadas.....	39
1.2.3.	Principales características del paciente pluripatológico	41
1.2.4.	Abordaje asistencial del paciente pluripatológico: papel del farmacéutico. 42	
1.2.4.1.	Adecuación	45
1.2.4.2.	Adherencia	46
1.2.4.3.	Conciliación	47
1.2.4.4.	Deprescripción	48
1.3.	PERFIL FARMACOLÓGICO DE LOS PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS.....	49
1.4.	FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS.....	51
1.4.1.	Definición de fármaco anticolinérgico	51
1.4.2.	Clasificación de los fármacos anticolinérgicos	52
1.4.3.	Mecanismo de acción de los fármacos anticolinérgicos	53
1.4.4.	Efectos de los fármacos anticolinérgicos	54
1.4.5.	Usos clínicos de fármacos anticolinérgicos	55
1.4.6.	Reacciones adversas de los fármacos anticolinérgicos	56
1.5.	RELEVANCIA DEL USO DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS.	59
1.6.	CARGA ANTICOLINÉRGICA. DEFINICIÓN Y ESCALAS DE RIESGO ANTICOLINÉRGICO.....	61
1.6.1.	Definición de carga anticolinérgica.	61

1.6.2. Métodos para medir la carga anticolinérgica: Escalas de riesgo anticolinérgico.....	62
1.6.2.1. Actividad anticolinérgica sérica.....	62
1.6.2.2. Escalas de riesgo anticolinérgico.....	64
1.6.3. Limitaciones de las escalas anticolinérgicas.....	69
2. JUSTIFICACIÓN.....	71
3. OBJETIVOS.....	77
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	79
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	79
4. METODOLOGÍA.....	81
4.1. FASES DEL ESTUDIO.....	83
4.1.1. FASE 1: Revisión sistemática para identificar las escalas anticolinérgicas aplicables a PP.....	83
4.1.1.1. Justificación de la revisión sistemática.....	83
4.1.1.2. Metodología de la revisión sistemática.....	84
4.1.1.3. Criterios de selección de los estudios.....	85
4.1.1.4. Estrategia de búsqueda.....	86
4.1.1.5. Extracción y síntesis de los datos.....	87
4.1.2. FASE 2: Diseño, desarrollo y validación de una herramienta de ayuda para el cálculo de la carga anticolinérgica.....	87
4.1.2.1. Justificación de la creación de la herramienta.....	88
4.1.2.2. Fases de desarrollo de la herramienta de ayuda.....	88
4.1.2.3. Registro de la propiedad intelectual.....	89
4.1.1. FASE 3: Estudio de la exposición global a fármacos anticolinérgicos en una cohorte de PP.....	89
4.1.1.1. Cálculo de la carga anticolinérgica en PP.....	90
4.1.2. FASE 4: Análisis de concordancia entre escalas anticolinérgicas.....	90
4.1.3. FASE 5: Análisis de asociación entre variables clínicas.....	91
4.1.3.1. Marco de la investigación. Proyecto IMPACTO.....	91
4.1.3.2. Diseño del estudio.....	92
4.1.3.3. Variables.....	94
4.1.3.4. Instrumentos de medida.....	95

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

4.1.3.5.	Aspectos éticos.....	101
4.1.3.6.	Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo y funcional en PP	101
4.1.4.	Análisis estadístico.....	103
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	105
5.1.	RESULTADOS DE LA FASE 1: REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	107
5.1.1.	Características de los estudios seleccionados en la revisión sistemática	109
5.1.2.	Análisis de los resultados obtenidos en la revisión.....	115
5.1.2.1.	Identificación de escalas de riesgo anticolinérgico.....	115
5.1.2.2.	Análisis de los principales resultados en salud de los trabajos de campo incluidos.....	123
5.1.3.	Conclusiones de la revisión sistemática	133
5.1.4.	Actualización de la revisión sistemática	133
5.2.	RESULTADOS DE LA FASE 2: DISEÑO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA HERRAMIENTA WEB PARA EL CÁLCULO DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA	135
5.2.1.	Desarrollo de la herramienta web.....	135
5.2.1.1.	Elaboración del borrador de la herramienta web.....	136
5.2.1.2.	Versión preliminar de la herramienta web	140
5.2.1.3.	Versión final de la herramienta web: “Anticholinergic Burden Calculator”	140
5.2.2.	Funcionalidad de la <i>Anticholinergic Burden Calculator</i>	144
5.2.3.	Divulgación de la <i>Anticholinergic Burden Calculator</i>	148
5.2.4.	Registro de la propiedad intelectual	149
5.2.5.	Primera actualización de la herramienta <i>Anticholinergic Burden Calculator</i>	149
5.3.	RESULTADOS DE LA FASE 3: ESTUDIO DE LA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS EN UNA COHORTE DE PP	150
5.3.1.	Caracterización de pacientes incluidos	150
5.3.1.1.	Variables demográficas	150
5.3.2.	Variables clínicas.....	151

5.3.3.	Perfil farmacológico.....	152
5.3.3.1.	Fármacos más frecuentemente prescritos	152
5.3.3.2.	Fármacos con actividad anticolinérgica	153
5.3.4.	Cálculo de carga anticolinérgica	155
5.3.4.1.	Carga anticolinérgica en PP según la escala de Durán.....	160
5.3.4.2.	Carga anticolinérgica en PP según Anticholinergic Drug Scale (ADS) 161	
5.3.4.3.	Carga anticolinérgica en PP según Chew	162
5.3.4.4.	Carga anticolinérgica en PP según Anticholinergic Activity Scale (AAS) 163	
5.3.4.5.	Carga anticolinérgica en PP según Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) 164	
5.3.4.6.	Carga anticolinérgica en PP según Anticholinergic Burden Classification (ABC).....	164
5.3.5.	Cálculo de carga anticolinérgica con <i>Drug Burden Index</i> (DBI)	165
5.4.	RESULTADOS DE LA FASE 4: ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE ESCALAS ANTICOLINÉRGICAS	166
5.4.1.	Análisis de concordancia de carga anticolinérgica	166
5.4.2.	Análisis de concordancia del riesgo anticolinérgico.....	170
5.5.	RESULTADOS DE LA FASE 5: ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE CARGA ANTICOLINÉRGICA Y RESULTADOS EN SALUD.....	173
5.5.1.	Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo... 174	
5.5.1.1.	Análisis descriptivo del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo	174
5.5.1.2.	Regresión lineal del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo.....	179
5.5.2.	Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional .. 182	
5.5.2.1.	Análisis descriptivo del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con Índice de Barthel	182
5.5.2.2.	Regresión lineal del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional con Índice de Barthel	188
5.5.2.3.	Análisis descriptivo del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con Índice de Lawton y Brody.....	191

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

5.5.2.4.	Regresión lineal del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional con Índice de Lawton y Brody.....	195
5.5.3.	Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y <i>delirium</i>	197
5.5.4.	Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y caídas	199
5.5.5.	Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y números de ingresos 202	
5.5.6.	Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y duración del ingreso hospitalario.....	203
5.5.7.	Resumen de los resultados obtenidos en el análisis de asociación	206
5.6.	LIMITACIONES	207
5.6.1.	Limitaciones de la revisión sistemática	207
5.6.2.	Limitaciones del análisis de asociación	207
5.7.	FUTURA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	208
6.	CONCLUSIONES.....	211
7.	ANEXOS.....	215
8.	REFERENCIAS	243

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Categorías clínicas que identifican a los pacientes pluripatológicos.	37
Tabla 2: Glosario de términos relacionados con el paciente pluripatológico.....	40
Tabla 3: Fármacos anticolinérgicos utilizados habitualmente en la práctica clínica.	56
Tabla 4: Fármacos con efectos colaterales anticolinérgicos.....	56
Tabla 5: Estrategia de búsqueda.....	86
Tabla 6: Estratificación del Índice de Barthel (recogidas en el PAI de Atención a Pacientes Pluripatológicos 2007).....	98
Tabla 7: Principales características de los trabajos incluidos en la revisión sistemática.	112
Tabla 8: Características de las escalas anticolinérgicas identificadas.....	120
Tabla 9: Asociación entre carga anticolinérgica calculada por distintas escalas anticolinérgicas y resultados clínicos relevantes.	126
Tabla 10: Listado de fármacos incluidos en DBI y la "dosis mínima recomendada" o valor δ correspondiente a cada uno.....	136
Tabla 11: Resultados del cálculo de carga anticolinérgica de forma manual y con la herramienta web.....	142
Tabla 12: Fármacos más frecuentes en pacientes pluripatológicos.....	152
Tabla 13: Fármacos anticolinérgicos más frecuentes en PP y su potencial anticolinérgico según la escala anticolinérgica.....	153

Tabla 14: Valores de carga anticolinérgica media obtenida en la cohorte de pacientes.	155
Tabla 15: Distribución de pacientes según la puntuación total de carga anticolinérgica.	158
Tabla 16: Porcentajes de PP con riesgo anticolinérgico alto según la escala anticolinérgica utilizada.....	160
Tabla 17: Carga total de los PP estudiada con DBI.....	165
Tabla 18: Escala de Landis y Kosh para interpretar el Índice Kappa.	168
Tabla 19: Estimación del riesgo anticolinérgico según la escala anticolinérgica utilizada.	171
Tabla 20: Valores del Índice Kappa entre las escalas anticolinérgicas que comparan el riesgo anticolinérgico	172
Tabla 21: Análisis descriptivo de la relación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo medido con el Test de Pfeiffer.	174
Tabla 22: Análisis de asociación mediante regresión lineal entre carga anticolinérgica y estado cognitivo medido con el Test de Pfeiffer.....	179
Tabla 23: Análisis descriptivo de la relación entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con Índice de Barthel.	183
Tabla 24: Análisis de asociación mediante regresión lineal entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con el Índice de Barthel.....	189
Tabla 25: Análisis descriptivo de la relación entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con el Índice de Lawton y Brody.	191
Tabla 26: Análisis de asociación mediante regresión lineal entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con el Índice de Lawton y Brody.	195
Tabla 27: Aparición de <i>delirium</i> durante el ingreso hospitalario entre pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica.	197
Tabla 28: Caídas sufridas en pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica en los últimos dos meses.	199

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

Tabla 29: Número de ingresos en los últimos 12 meses en pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica..... 202

Tabla 30: Número de días de ingreso hospitalario en pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica. 203

Tabla 31: Resumen de las escalas que han demostrado mayor interés en cada una de las variables clínicas en PP. 206

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura de la población por grupos de edad. Evolución de los años 2017 a 2080.	35
Figura 2: Modelo de prescripción centrado en la persona.	44
Figura 3: Descripción general del recorrido del Paciente Pluripatológico.	45
Figura 4: Estructura molecular del receptor muscarínico.	52
Figura 5: Fases del estudio.	83
Figura 6: Desarrollo temporal de la herramienta de ayuda.	89
Figura 7: Diagrama de flujo de selección de los estudios incluidos en las fases de la revisión sistemática.	107
Figura 8: Motivos de exclusión del total de estudios encontrados en la revisión sistemática.	108
Figura 9: Ejemplo del cálculo realizado para calcular la carga anticolinérgica en el trabajo de Gray et al.	134
Figura 10: Portada de la herramienta web “ <i>Anticholinergic Burden Calculator</i> ”	144
Figura 11: Ejemplo del procedimiento de selección de fármacos en la herramienta web.	145
Figura 12: Ejemplo de resultados finales emitidos por la herramienta web	147
Figura 13: Ejemplo de la sección de histórico de pacientes.	148

Figura 14: Distribución de los pacientes por grupo de edad.	151
Figura 15: Distribución de pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica, según la escala anticolinérgica utilizada.	156
Figura 16: Valores del Índice Kappa e Intervalos de Confianza representados por pares de escalas anticolinérgicas.	167
Figura 17: Distribución en el grado de acuerdo presente en las escalas anticolinérgicas.	168
Figura 18: Variación en las puntuaciones del Test de Pfeiffer ante valores crecientes de carga anticolinérgica total	177
Figura 19: Variación en las puntuaciones del Índice de Barthel ante valores crecientes de carga anticolinérgica total.	186
Figura 20: Variación en las puntuaciones del Índice de Lawton y Brody ante valores crecientes de carga anticolinérgica total.....	194

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Categorías clínicas recogidas en el Proceso Asistencial Integrado para clasificar Pacientes Pluripatológicos.....	217
ANEXO 2: Cuestionario de Pfeiffer.....	219
ANEXO 3: Cuestionario para determinar el Índice de Barthel	220
ANEXO 4: Cuestionario para determinar Índice de Lawton y Brody.	222
ANEXO 5: Puntuación por edad y comorbilidades en el Índice de Charlson	223
ANEXO 6: Hoja de consentimiento informado	224
ANEXO 7: Listado de medicamentos incluidos en las diez escalas anticolinérgicas y puntuación otorgada por cada una de ellas.....	225
ANEXO 8: Anticholinergic Drug Scale (ADS)	228
ANEXO 9: Anticholinergic Activity Scale (AAS).....	230
ANEXO 10: Anticholinergic Burden Cognitive (ABC)	232
ANEXO 11: Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)	233
ANEXO 12: Anticholinergic Loading Scale (ALS)	234
ANEXO 13: Anticholinergic Risk Scale (ARS).....	235
ANEXO 14: Clinician-Rated Anticholinergic Score (CrAS).....	236

ANEXO 15: Fármacos incluidos en Drug Burden Index (DBI)	238
ANEXO 16: Escala de Durán	239
ANEXO 17: Escala de Chew	240

ABREVIATURAS

AAS: Anticholinergic Activity Scale

ABC: Anticholinergic Burden Classification

ADS: Anticholinergic Drug Scale

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

ALS: Anticholinergic Load Scale

ARS: Anticholinergic

BHE: Barrera Hematoencefálica.

CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale

DBI: Drug Burden Index

FISEVI: Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina

HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OTT: Oficina de Transferencia Tecnológica

PAI: Proceso Asistencial Integrado

PP: Paciente Pluripatológico

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SNC: Sistema Nervioso Central

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

RESUMEN

El envejecimiento progresivo de la población tiene como consecuencia el aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas. Dentro de este colectivo, se encuentra un subgrupo de pacientes caracterizados por la polimedicación, una mayor tasa de mortalidad, mayor deterioro funcional y cognitivo, mayor frecuentación hospitalaria y, por tanto, mayor utilización de servicios de atención en diferentes ámbitos asistenciales. Son los denominados, pacientes pluripatológicos.

Los medicamentos anticolinérgicos son considerados potencialmente inadecuados en personas mayores y, a pesar de ello, se suelen prescribir con frecuencia para el tratamiento sintomático de diferentes situaciones clínicas como la incontinencia urinaria o el asma bronquial. Aproximadamente el 50% de las personas mayores toma al menos un fármaco con actividad anticolinérgica. Además, debido a los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, las reacciones adversas de estos medicamentos suelen aparecer con mayor intensidad y /o frecuencia en dicho colectivo. Los efectos adversos pueden producirse a nivel periférico (retención urinaria o estreñimiento) o central (delirium o deterioro cognitivo, principalmente).

Cuando un paciente recibe uno o más fármacos con actividad anticolinérgica se produce un efecto acumulativo, que aumenta el riesgo de desarrollar efectos adversos anticolinérgicos. A esto se le conoce como "carga anticolinérgica". Existen escalas de riesgo anticolinérgico que estiman la exposición a dichos fármacos, al calcular la carga total que recibe un paciente según su tratamiento.

Por todo ello, el objetivo del presente trabajo es identificar las escalas anticolinérgicas disponibles, desarrollar una herramienta que permita aplicarlas simultáneamente a una población de pacientes pluripatológicos para medir en ellos la concordancia de las escalas, así como el riesgo anticolinérgico y su correlación con diversos parámetros clínicos.

El trabajo se ha desarrollado en cinco fases:

La primera fase es una revisión sistemática para identificar las escalas anticolinérgicas aplicables a pacientes pluripatológicos. Se detectaron un total de diez escalas: Duran 2013, *Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)*, *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*, *Anticholinergic Risk Scale (ARS)*, Chew 2008, *Clinician-Rated Anticholinergic (CrAS)*, *Anticholinergic Burden Classification (ABC)*, *Anticholinergic Load Scale (ALS)*, *Anticholinergic Activity Scale (AAS)* y *Drug Burden Index (DBI)*. En esta revisión se pone de manifiesto que existe una gran variedad de escalas y una elevada heterogeneidad en los resultados al aplicarlas en pacientes mayores. La metodología de elaboración de cada una de las escalas, así como la categorización de los fármacos anticolinérgicos por cada una de ellas es altamente variable.

La segunda fase comprende el diseño y desarrollo de una herramienta web: "*Anticholinergic Burden Calculator*", que permite calcular la carga anticolinérgica en base a las diez escalas anticolinérgicas identificadas en la revisión sistemática. Esto ha permitido agilizar y sistematizar los resultados de la carga anticolinérgica de un paciente, ofreciendo de forma simultánea y tras un solo registro del tratamiento farmacológico, los resultados de las diez escalas anticolinérgicas contempladas en este estudio.

Las siguientes tres fases se incluyen dentro de un estudio multicéntrico, observacional, analítico y de corte transversal, realizado en una muestra de pacientes pluripatológicos incluidos en el proyecto IMPACTO.

Así, en la tercera fase del presente trabajo se realiza un estudio de la exposición global a fármacos anticolinérgicos en una cohorte de pacientes pluripatológicos. Los hallazgos de estos análisis demuestran que existe variación en la estimación del riesgo

anticolinérgico de los pacientes estudiados, según la escala aplicada, aunque cinco de ellas (ADS, Chew 2008, ACB, AAS y ABC) coinciden en que más del 80% de los pacientes pluripatológicos tienen riesgo de desarrollar efectos adversos anticolinérgicos. Además, se obtiene que el 30.2% del total de fármacos prescritos en la muestra de pacientes estudiados tienen actividad anticolinérgica. Los fármacos anticolinérgicos más habitualmente prescritos en esta población son: furosemida (26.3%), ipratropio (11.7%), fluticasona-salmeterol (7.4%), metformina (6.3%), lorazepam (4.5%), doxazosina (4.0%), digoxina (2.8%), citalopram (2.2%), diltiazem (2.1%) y atenolol (2.0%), siendo ipratropio, furosemida y citalopram los de mayor actividad anticolinérgica.

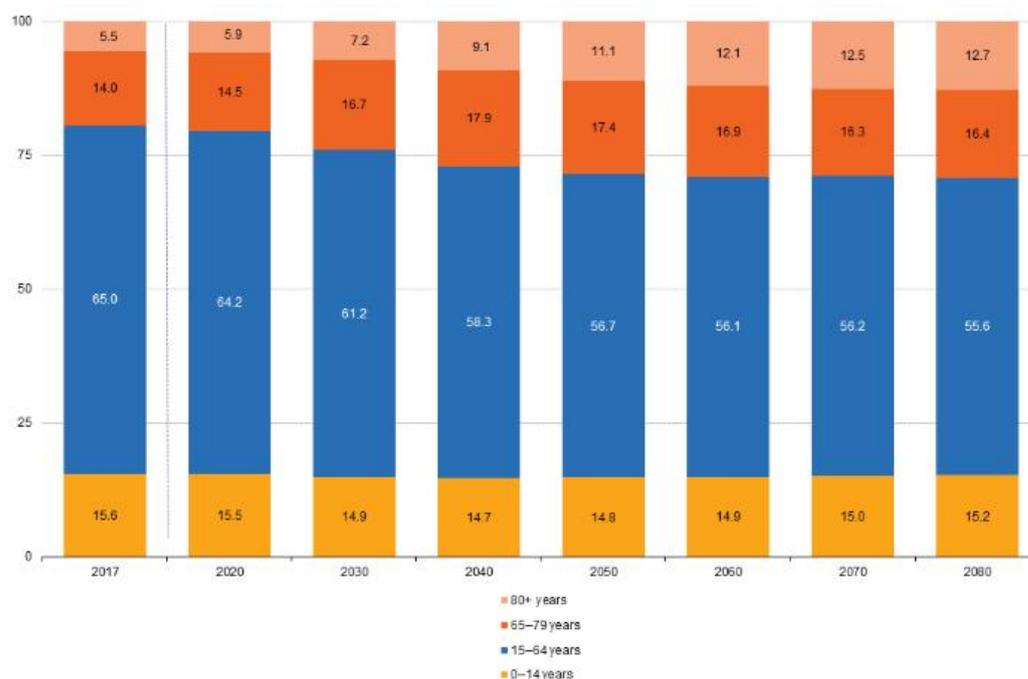
En la cuarta fase se realiza un análisis de concordancia entre escalas anticolinérgicas, cuyos resultados arrojan que el grado de acuerdo en el cálculo cuantitativo de carga anticolinérgica al aplicarlas a la cohorte de pacientes pluripatológicos es débil. Este resultado es similar en cuanto a la concordancia entre escalas para clasificar el riesgo anticolinérgico de los pacientes pluripatológicos.

En la quinta y última fase se llevó a cabo un estudio de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo y funcional en la muestra de pacientes. Este análisis ha permitido detectar una relación estadísticamente significativa entre carga anticolinérgica y deterioro cognitivo y funcional, es decir, a mayor carga anticolinérgica, mayor deterioro cognitivo y funcional. Las escalas que demuestran dicha asociación en cuanto a deterioro cognitivo son DBI, ALS, ABC y Durán. En cuanto a deterioro funcional son ARS, CrAS, ALS, DBI y Durán. Asimismo, la carga anticolinérgica obtenida con las escalas ABC y AAS, se asocia de forma estadísticamente significativa con un empeoramiento de la funcionalidad instrumental.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN Y ENFERMEDADES CRÓNICAS

En las últimas décadas, gracias al desarrollo socioeconómico y al éxito en los planes y programas de salud de muchos países, estamos asistiendo a un envejecimiento progresivo de la población mundial. El origen de este envejecimiento se encuentra en el incremento de la esperanza de vida y la baja tasa de natalidad en algunos países. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre el 2000 y el 2050 la proporción mundial de habitantes mayores de 60 años se duplicará, pasando del 11% al 22%¹. En Europa, los datos del análisis realizado por la Oficina Europea de Estadística en 2017 para los 28 países miembro muestran como los grupos de edad avanzada (de 65 a 79 años y 80 en adelante) están creciendo vertiginosamente desde el 19.5% en 2017 hasta el 29.1% en 2080² (Figura 1). En España, se estima que el porcentaje de población mayor de 65 años, que actualmente se sitúa en el 18.2%, pasaría a ser el 24.9% en 2029 y del 38.7% en 2064³.



Fuente: EUROSTAT 2017.

Figura 1: Estructura de la población por grupos de edad. Evolución de los años 2017 a 2080.

Una de las consecuencias más inmediatas del envejecimiento es el auge de **enfermedades crónicas**, definidas como aquellas de larga duración y progresión lenta. Son consideradas como la principal causa de muerte e incapacidad en el mundo, casi siempre incurables, motivo por el cual no pueden ser simplemente tratadas, sino que deben ser manejadas globalmente⁴.

La prevalencia de problemas de salud crónicos tiende a aumentar con la edad. Hasta el 70% de los mayores de 65 años padece un proceso crónico, con una media de cuatro enfermedades crónicas por persona. La atención sanitaria prestada a estos pacientes está suponiendo uno de los retos más importantes en los últimos años para el sistema sanitario de nuestro país. El 42% de la población española padece al menos una enfermedad crónica, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial, hipercolesterolemia y el dolor lumbar y cervical⁵.

La alta prevalencia de enfermedades crónicas está cambiando el perfil de los pacientes que requieren atención sanitaria, ya sea en atención primaria u hospitalaria. Son pacientes que requieren más cuidados y, por consiguiente, consumen más recursos sanitarios. Por todo ello, las enfermedades crónicas se están convirtiendo cada día más en un problema social, por lo que la identificación y clasificación de las diferentes categorías de enfermos crónicos es un criterio primordial para una atención integral de calidad y, a su vez, una mayor sostenibilidad del sistema sanitario⁶.

1.2. PACIENTE PLURIPATOLÓGICO

1.2.1. Definición de paciente pluripatológico

En la segunda edición del Proceso Asistencial Integrado (PAI) de Atención al Paciente Pluripatológico publicado en 2007⁶, se establecieron los criterios umbrales para definir y facilitar la identificación de un perfil de paciente muy concreto, permitiendo la homogeneización de esta población. El PAI de la Consejería de Salud ha sido recientemente actualizado con la tercera edición de 2018⁷.

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Así, el **Paciente Pluripatológico (PP)** se engloba dentro de un subgrupo de paciente crónico caracterizado por la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas agrupadas en categorías que duran un año o más y que precisan asistencia médica continuada y/o limitan las actividades diarias.

La agrupación de las enfermedades crónicas en categorías clínicas, iniciativa pionera en nuestro país, ha podido identificar y dar respuesta asistencial a pacientes con una especial fragilidad clínica y que precisan una atención integral coordinada entre diferentes niveles asistenciales. Este concepto no trata de incluir factores de riesgo prevalentes como la edad avanzada o la polifarmacia, sino el daño sobre el órgano diana y la repercusión funcional que genera en la persona (Tabla 1).

Tabla 1: Categorías clínicas que identifican a los pacientes pluripatológicos.

Categoría A:	<ol style="list-style-type: none">1. Insuficiencia cardíaca que en situación de estabilidad clínica haya estado en grado II de la NYHA¹2. Cardiopatía isquémica.
Categoría B:	<ol style="list-style-type: none">1. Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas.2. Enfermedad renal crónica definida por elevación de creatinina (>1,4 mg/dl en hombres o >1,3 mg/dl en mujeres) o proteinuria², mantenidas Durante 3 meses.
Categoría C:	Enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con disnea grado 2 de la MRC3, o FEV1<65%, o SaO2 <= 90%.
Categoría D:	<ol style="list-style-type: none">1. Enfermedad inflamatoria intestinal.2. Hepatopatía crónica con datos de insuficiencia hepatocelular⁴ o hipertensión portal⁵.

Introducción

Categoría E:	<ol style="list-style-type: none">1. Ataque cerebrovascular.2. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60).3. Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo permanente, al menos moderado (Pfeiffer con 5 ó más errores).
Categoría F:	<ol style="list-style-type: none">1. Arteriopatía periférica sintomática.2. Diabetes mellitus con retinopatía proliferativa o neuropatía sintomática.
Categoría G:	<ol style="list-style-type: none">1. Anemia crónica por pérdidas digestivas o hemopatía adquirida no subsidiaria de tratamiento curativo que presente Hb < 10mg/dl en dos determinaciones separadas más de tres meses.2. Neoplasia sólida o hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa.
Categoría H:	<ol style="list-style-type: none">1. Enfermedad osteoarticular crónica que provoque por sí misma una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60).

Fuente: PAI 2007. NYHA: New York Heart Association. MRC: Escala de disnea del Medical Research Council. FEV1: Volumen Espirado Máximo en el Primer Segundo de la Espiración Forzada. SaO2: Saturación de Oxígeno. Hb: Hemoglobina. 1) Ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce disnea, angina, cansancio o palpitaciones. 2) Índice albúmina/Creatinina > 300 mg/g, microalbuminuria >3mg/dl en muestra de orina o albúmina>300 mg/día en orina de 24 horas. 3) Incapacidad de mantener el paso de otra persona de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso. 4) INR >1.7, albúmina <3.5 g/dl, bilirrubina >2 mg/dl. 5) Definida por la presencia de datos clínicos, analíticos, ecográficos o endoscópicos.

Ya en los primeros estudios y publicaciones que utilizaron esta definición para caracterizar a los PP, se puso de manifiesto que utilizar estos criterios permitía identificar a un subgrupo de población con mayor edad, mayor limitación funcional, mayor mortalidad y mayor consumo de recursos⁸.

A pesar de centrarnos en un tipo de paciente crónico muy concreto, la prevalencia de los PP determinada con la definición anterior, es muy elevada. En los servicios de Medicina Interna se ha mostrado superior al 30% y próxima al 60% en servicios especializados en pacientes crónicos⁹. En atención primaria, la prevalencia de estos pacientes se estima en un 1.38 % de la población general o en un 5% de la población mayor de 65 años⁸.

1.2.2. Definiciones asociadas

Durante los últimos años se ha ido generalizando el concepto de "paciente crónico complejo" a nivel nacional o "pacientes con multimorbilidad" (referenciado en inglés como "*patients with multiple chronic conditions*" o "*patients with multimorbidity*") a nivel internacional, con la variabilidad inherente a cada definición. Estos conceptos agrupan poblaciones muy heterogéneas a pesar de ser equivalentes a los PP, con la consiguiente dificultad para compararlas entre ellas. Es por ello que la tercera edición del PAI apuesta por seguir utilizando el concepto purista de PP incluyendo unos criterios estandarizados al conjunto de las personas con necesidades complejas de salud⁷.

De esta forma, si a los criterios clásicos de pluripatología le añadimos alguna de las características numeradas a continuación, tendríamos la definición de un **paciente crónico complejo**⁷:

1. Trastorno mental grave (esquizofrenia, psicosis maníaco-depresiva, depresión mayor).
2. Polimedicación extrema (10 o más principios activos de prescripción crónica).
3. Riesgo sociofamiliar (puntuación en la escala de Gijón mayor a 10 puntos).
4. Úlceras por presión en estadio II o superior.
5. *Delirium* actual o episodios de *delirium* en ingresos hospitalarios previos.
6. Desnutrición (índice de masa corporal < 18.5).
7. Alimentación por sonda de prescripción crónica (tres o más meses).
8. Dos o más ingresos hospitalarios en los 12 meses previos.
9. Alcoholismo.

Por otro lado, el **paciente crónico frágil** se define como aquel que presenta mayor vulnerabilidad al envejecimiento cuya cronicidad evoluciona rápidamente hacia la discapacidad¹⁰. La fragilidad se presenta como un estado precursor de limitaciones funcionales que llevan a la dependencia, asociadas con el propio proceso de envejecer. Los síntomas asociados a este estado son pérdida de peso, agotamiento, fatiga, anorexia e inactividad¹¹.

A continuación, se resumen algunos conceptos clave relacionados con la definición de PP¹² (Tabla 2).

Tabla 2: Glosario de términos relacionados con el paciente pluripatológico.

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Enfermedades crónicas	Problemas de salud que requieren tratamiento continuado Durante años, como son: diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, miopatías, enfermedades neurológicas y enfermedades mentales, incluyendo demencia y depresión.
Fragilidad	Concepto fisiopatológico y clínico que intenta explicar la diferencia entre envejecimiento satisfactorio y patológico. Se define como un declinar generalizado de múltiples sistemas (principalmente osteomuscular, cardiovascular, metabólico e inmunológico), cuya repercusión final lleva a un agotamiento en la reserva funcional del individuo y a una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de múltiples resultados adversos, como discapacidad, dependencia, hospitalización, institucionalización y muerte.
Discapacidad	Incapacidad para realizar actividades esenciales de una vida independiente. Se trata de un término utilizado para referirse a los déficits en la actividad de un individuo y a las restricciones para su participación en el entorno real en el que vive.
Polimedicado	Paciente que toma cinco o más fármacos.
Comorbilidad	Presencia de patologías secundarias o asociadas a una enfermedad o diagnóstico principal, tanto aguda como crónica, que modula el diagnóstico y tratamiento (p. ej. una persona con diabetes que está afectada de retinopatía y neuropatía).

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Pluripatología	Coexistencia de dos o más enfermedades crónicas, que Durán un año o más y que precisan asistencia médica continuada y/o limitan las actividades diarias o presencia de enfermedades crónicas correspondientes a dos o más de las categorías clínicas incluidas en la tabla X
-----------------------	--

1.2.3. Principales características del paciente pluripatológico

En su mayoría los PP presentan edad avanzada. La prevalencia de la pluripatología aumenta con la edad. En nuestro país se estima que las personas con edades entre 65 y 74 años tienen una media de 2,8 enfermedades crónicas, mientras que los mayores de 75 años ascienden a una media de 3,2¹³. Un estudio realizado en Australia mostró que la proporción de pacientes con tres o más enfermedades crónicas se incrementa de un 34% en sujetos con edades entre 20 a 39 años, a un 57% en pacientes con 40 a 59 años, 80% en aquellos con 60 a 74 años y hasta un 86% en mayores de 75 años¹⁴.

Por otro lado, se ha podido observar en diversos estudios que los PP están polimedificados, tienen mayor tasa de mortalidad, mayor deterioro funcional y cognitivo, un aumento de la frecuentación hospitalaria por reagudización de sus enfermedades crónicas y un mayor uso de los servicios sanitarios en distintos niveles asistenciales, incluidas las urgencias¹⁵.

Esta gran demanda de recursos sanitarios conlleva un alto impacto económico para los sistemas sanitarios que necesitan una adecuada gestión de su asistencia para no comprometer su sostenibilidad. En Estados Unidos el gasto sanitario en pacientes con cinco o más enfermedades crónicas es 17 veces más alto que en personas sin afecciones crónicas¹⁶. En nuestro país, las enfermedades crónicas motivan el 80% de las consultas de Atención Primaria, el 60% de ingresos hospitalarios y el 85% de los pacientes ingresados en Medicina Interna, suponiendo la primera causa de gasto sanitario en nuestro país⁵.

El estudio PROFUND incluyó 1632 pacientes en 36 hospitales españoles. Dicho estudio permitió conocer las características de los PP y confirmar, según la definición del PAI 2007, que se trata de una población de edad avanzada homogénea, con una elevada complejidad clínica, vulnerabilidad y dependencia¹⁷. Los datos extraídos de dicho

estudio fueron una edad media de 77.9 años, la media de categorías clínicas por paciente fue de 2.7 (siendo las enfermedades cardiológicas la categoría más frecuente, seguida de las pulmonares y las neurológicas), el 86% estaba polimedicado, el 44% presentaba un índice de Barthel menor de 60, el 43% tenía deterioro cognitivo y el 52% requería cuidador. La media de ingresos en el año y tres meses previos fue 1.9 y 1, respectivamente. La mortalidad de la cohorte global a los 12 meses se sitúa en torno al 40%.

Por todo ello, la población de PP sigue siendo un grupo de riesgo de especial interés para abordar en los modelos de gestión sanitaria.

1.2.4. Abordaje asistencial del paciente pluripatológico: papel del farmacéutico.

En nuestro país, se han afrontado los retos de la cronicidad gracias a un sistema sanitario que cuenta con una atención primaria firmemente implantada y establecida. Sin embargo, aún existen dificultades ante las necesidades de los pacientes crónicos. Los obstáculos que impiden a los pacientes acceder fácilmente a distintos niveles asistenciales, la creciente privatización y la rígida organización de los servicios por especialidad, siguen siendo impedimentos para una adecuada prestación asistencial a una población cada vez más prevalente.

La **estratificación realizada con los PP ha sido una de las iniciativas más importantes realizadas en torno a los pacientes crónicos**. En el año 2002, la descripción del PAI al PP representó la apuesta andaluza por una alternativa novedosa. Esta primera edición pretendía identificar y dar una respuesta asistencial a los pacientes con una especial fragilidad clínica, tratando de identificar y organizar la atención de pacientes con enfermedades que no tenían cura, que generaban deterioro progresivo y pérdida gradual de la autonomía y riesgo de sufrir distintas patologías interrelacionadas, ocasionando todo ello importantes repercusiones sociales y económicas¹⁸.

Desde entonces, se ha avanzado mucho en la caracterización de los PP, lo cual ha contribuido a mejorar la gestión organizativa de la atención a estos pacientes. Tanto en la segunda edición de 2007⁶, como en la tercera de 2018⁷, el papel del farmacéutico aparece como un importante colaborador en todas las actividades relacionadas con la valoración farmacológica y la optimización farmacoterapéutica.

En 2009, el documento redactado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, "Estándares y Recomendaciones para las Unidades de Pacientes Pluripatológicos" recogía el aspecto farmacológico como parte fundamental de la atención sanitaria a estos pacientes, considerando al farmacéutico como parte de la Unidad de PP¹⁹.

Los PP requieren un modelo de **asistencia sanitaria centrada en el paciente**, es decir, una asistencia diseñada, organizada y ejercida situando al paciente en el centro. De esta forma, es posible trabajar en la optimización de la farmacoterapia revisando los procesos de adecuación, adherencia, conciliación y deprescripción y, a su vez, tener en cuenta las preferencias del paciente o del cuidador^{20,21}. A pesar de la dificultad que requiere la implantación de este modelo de actuación, es posible llevarlo a cabo mediante una **estrategia o plan terapéutico individualizado**²², en el cual el tratamiento farmacológico se presenta como una parte relevante del mismo.

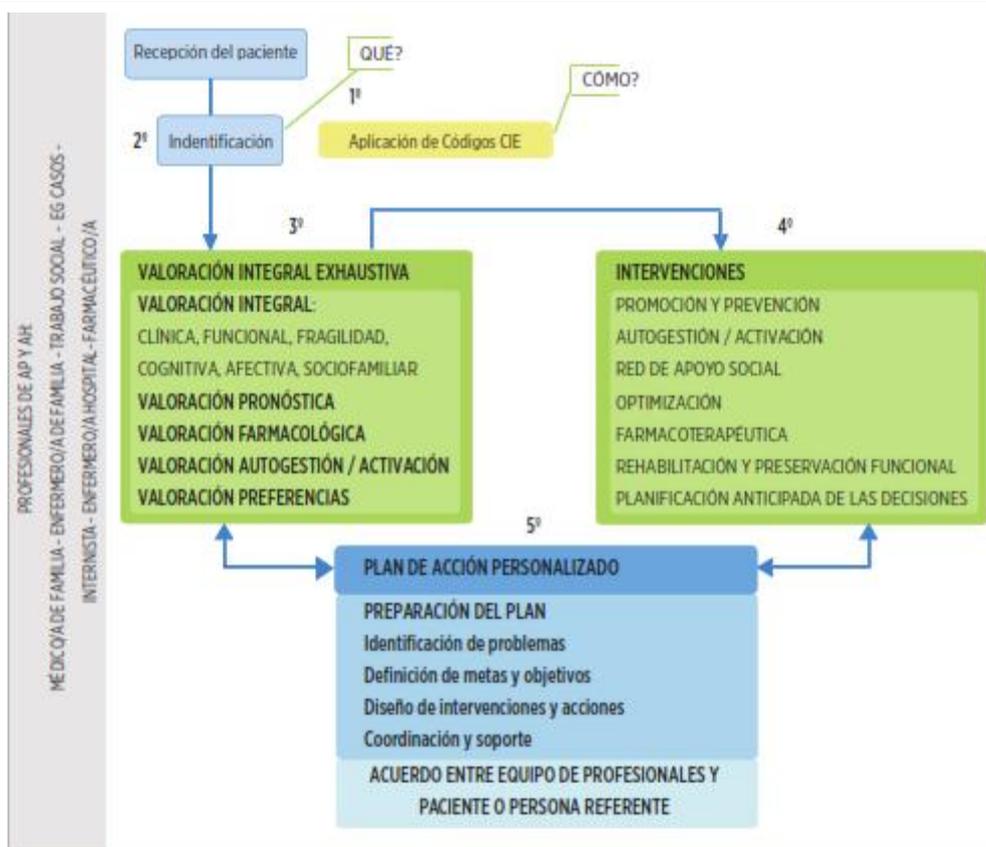
Un grupo de investigadores españoles desarrolló el **Modelo de Prescripción Centrado en la Persona (PCP)**, un modelo de revisión de la medicación que permite adecuar la farmacoterapia de los pacientes con complejidad clínica mediante una valoración centrada en la persona, en el diagnóstico y en el fármaco. Finalmente, realizan una propuesta de un plan terapéutico integral consensuado previamente con el paciente y/o cuidador²³ (Figura 2).



Fuente: Espauella *et al*, 2017.

Figura 2: Modelo de prescripción centrado en la persona.

Siguiendo con esta idea, en Andalucía el PAI propone el **Plan de Acción Personalizado (PAP)**. El objetivo es identificar los riesgos y problemas, definir metas y planificar intervenciones⁷. Se centra en la idea de hacer partícipe al paciente en la autogestión de su salud, confiando en su capacidad para seleccionar objetivos y trabajar en el equipo multidisciplinar. En la elaboración de este, se tendrá en cuenta el pronóstico, la viabilidad y la evidencia de las intervenciones. En la valoración farmacológica el farmacéutico tiene un papel importante como profesional experto del medicamento y estrategias de optimización (Figura 3). El trabajo del farmacéutico en el equipo multidisciplinar ha demostrado reducir los problemas relacionados con el medicamento en PP²⁴, por lo que es fundamental que el farmacéutico siga colaborando en esta línea de trabajo.



Fuente: PAI 2018.

Figura 3: Descripción general del recorrido del Paciente Pluripatológico.

Respecto a la optimización farmacoterapéutica, en los últimos años se ha avanzado en cada uno de los conceptos, los cuales se desarrollan a continuación:

1.2.4.1. Adecuación

Una prescripción se considera adecuada cuando **existe una evidencia clara que apoya su uso en esa indicación, además es bien tolerada y presenta un perfil de coste-efectividad favorable**²⁵, incluyéndose además en pacientes de edad avanzada criterios como el pronóstico, la esperanza de vida y el estado funcional²⁶.

La mayoría de los PP son pacientes mayores, en los cuales existen cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios del envejecimiento, y que requieren ajustes de las dosis de algunos fármacos y un seguimiento posterior, así como una

valoración de la adecuación de los tratamientos, dado que algunos medicamentos o a determinadas dosis pueden no ser apropiados para estos pacientes^{27,28}.

Los métodos que miden la adecuación farmacéutica se dividen en medidas de adecuación implícitas o basadas en juicios, por ejemplo el cuestionario MAI (*Medication Appropriateness Index*)²⁹, y en explícitas o basadas en criterios, por ejemplo los criterios Beers^{30,31} y los STOPP/START^{32,33}.

Según estudios de adecuación en PP³⁴, los métodos más apropiados para este tipo de pacientes son el cuestionario MAI modificado como método implícito y los criterios STOPP/START como método explícito³⁵. Además, el resultado de un estudio pseudoexperimental prospectivo en una cohorte de PP concluyó que, tanto la presencia de un mayor número de diagnósticos como el tratamiento con un mayor número de fármacos, parecen determinar una menor adecuación del tratamiento farmacológico³⁴.

1.2.4.2. Adherencia

Se define adherencia terapéutica como **el grado en el que la conducta de un paciente en relación con la toma de medicación se corresponde con las recomendaciones acordadas con el médico**. Se trata de un proceso dinámico en el cual existe una colaboración activa entre el médico y el paciente³⁶.

En estudios con pacientes polimedicados se utilizan frecuentemente cuestionarios para medir la adherencia³⁷. El cuestionario *Adherence to Refill and Medication Scale (ARMS)*³⁸ fue seleccionado como el más adecuado para la estimación de la adherencia frente a otros cuestionarios en PP³⁵. Este ha sido recientemente traducido al español y validado en una cohorte de pacientes ingresados en un servicio de medicina interna de un hospital de segundo nivel³⁹. Además, se ha estudiado su aplicación en un modelo de prescripción centrado en la persona posicionándose como referencia para el abordaje de la adherencia en pacientes con multimorbilidad⁴⁰.

El grupo de Farmacia y Cronicidad de Sevilla desarrolló el proyecto EdeMAPP (Estrategia de Mejora de la Adherencia en el Paciente Pluripatológico), en el cual se analizaron intervenciones de adherencia³⁷. Entre sus conclusiones destacaron las siguientes estrategias de mejora de adherencia en PP: reducir la complejidad farmacoterapéutica mediante simplificación posológica y/o deprescripción, empleo de sistemas personalizados de dosificación; aumento de la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente; y finalmente, intervenciones educativas a los pacientes y/o cuidadores acerca de su enfermedad principal, importancia del tratamiento y de la adherencia al mismo⁴¹.

1.2.4.3. Conciliación

La conciliación de la medicación **es un proceso formal que consiste en valorar el listado completo y exacto de la medicación previa del paciente conjuntamente con la prescripción farmacoterapéutica después de la transición asistencial, con el objetivo de analizar y resolver las discrepancias detectadas, documentar los cambios y comunicarlos**⁴². Una discrepancia es una diferencia entre los medicamentos que tomaba el paciente de forma habitual y los medicamentos del nuevo tratamiento, la cual no constituye necesariamente un error. Pueden estar justificadas o constituir un error de conciliación⁴³.

Todo el proceso de conciliación debe realizarse mediante un procedimiento normalizado y sistemático⁴⁴. Sin embargo, la metodología no está claramente establecida existiendo diferencias entre diferentes centros e incluso entre países⁴⁵.

Según los resultados de una revisión bibliográfica realizada para conocer la metodología más utilizada en PP o pacientes con características similares, existía una alta variabilidad tanto en las clasificaciones de los errores de conciliación como las discrepancias entre los distintos estudios, por lo que seleccionar una metodología concreta fue difícil⁴⁵. La metodología de conciliación más útil en PP y viable en la práctica diaria es aquella basada en la consulta de la historia clínica digital y la entrevista clínica³⁵. Según otro estudio de

intervención en PP, existe correlación entre polimedicación y errores de conciliación, característica altamente prevalente en los PP⁴⁶.

1.2.4.4. Deprescripción

El concepto de deprescripción cuenta con una variabilidad importante según el autor. Una de las definiciones más recientes define la deprescripción como **un proceso de retirada de medicación inapropiada, supervisado por un profesional de la salud, con el objetivo de manejar la polimedicación y mejorar resultados**⁴⁷. Sin embargo, es una definición poco clara y similar al proceso de adecuación. Otros autores destacan la deprescripción como un proceso estructurado, planificado, supervisado, con distintos pasos secuenciales, que valoran las prescripciones de tratamientos crónicos y medicamentos inapropiados para finalmente elaborar un plan de retirada progresiva, disminución de dosis o sustitución de un fármaco con una monitorización posterior^{48,49}.

Las estrategias de deprescripción se clasifican en tipo **algoritmo de decisión**, aquellos que ayudan en la deprescripción de algunos fármacos (hipoglucemiantes, benzodiazepinas, etc)^{50,51}, y los de tipo **criterios**, que ayudan a identificar fármacos susceptibles de ser deprescritos. Entre estos últimos, destacan los criterios Beers y STOPP^{31,33}, los criterios NORGEP-NH en pacientes institucionalizados de 70 años⁵², y los STOPPFrail en pacientes mayores de 65 años con alto riesgo de fragilidad⁵³.

La deprescripción cuenta con unas barreras importantes en su implementación que se complican aún más en PP por el alto número de especialistas que tratan al paciente y la dificultad comunicativa entre niveles asistenciales, lo cual aumenta la complejidad para revisar de forma integral el plan terapéutico⁵⁴⁻⁵⁶.

Tras una revisión bibliográfica, se desarrollaron y validaron unos criterios de deprescripción aplicables a PP: los **criterios LESS-CHRON** (*List of Evidence-based depreScribing for CHRONic patients*), una herramienta de fácil implementación en la asistencia sanitaria creada específicamente para generar oportunidades de

deprescripción en PP⁵⁷. Un estudio de fiabilidad interobservador entre médico y farmacéutico concluyó un grado de concordancia moderado ($k=0.46$)⁵⁸.

Finalmente, se redefinió el término deprescripción, diferenciándolo de la adecuación y centrándolo en el PP: “proceso de revisión y replanteamiento del plan terapéutico de larga duración, para finalmente retirar, sustituir o bien modificar la dosis de aquellos fármacos (adecuadamente indicados) que, bajo ciertas condiciones clínicas, indicativas de estabilidad de la enfermedad, puedan ser considerados innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable”⁵⁹.

1.3. PERFIL FARMACOLÓGICO DE LOS PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS

Una de las características más importantes de los PP es la polimedicación, motivo por el cual aumenta el riesgo de sufrir inadecuaciones en el tratamiento.

Con objeto de conocer qué tipo de tratamientos tienen los PP, a continuación, se detalla las patologías más habituales de estos pacientes. El proyecto IMPACTO, estudio realizado sobre esta población, registró que los PP incluidos presentaba al menos 3 categorías definitorias de PP. Las categorías de inclusión más frecuentes fueron la insuficiencia cardíaca (71%), enfermedad pulmonar crónica (47%), cardiopatía isquémica (46%) y la insuficiencia renal crónica (40%). Las enfermedades crónicas no definitorias de PP más frecuentes fueron la hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus sin repercusión visceral y la fibrilación auricular asociada la categoría A1 de PP⁶⁰.

Por otro lado, la gran mayoría de los PP suelen ser pacientes mayores, por tanto, podrían sufrir los síndromes geriátricos habituales en esta población. Kane, en 1989, resumía en su libro *Essentials of Clinical Geriatrics* los problemas geriátricos más frecuentes: inmovilidad, inestabilidad y caídas, incontinencia urinaria y fecal, demencia y síndrome confusional agudo o *delirium*, infecciones, desnutrición, alteraciones en vista y oído, estreñimiento, impactación fecal, depresión e insomnio, iatrogenia, inmunodeficiencias e impotencia o alteraciones sexuales⁶¹.

Así, el perfil farmacológico de estos pacientes puede llegar a ser bastante complejo destacando tratamientos para cardiopatías, problemas respiratorios y renales, añadiendo tantos otros para problemas menores, aunque con gran impacto en la calidad de vida, como la incontinencia urinaria, el estreñimiento y la depresión.

Cabe destacar un estudio llevado a cabo sobre adecuación en una cohorte de PP, en el cual se realizaron hasta 840 intervenciones en el tratamiento. En su mayoría fueron intervenciones encaminadas a resolver interacciones medicamentosas (28%), entre las cuales destacaron clopidogrel-omeprazol, simvastatina-acenocumarol y acetilcisteína-nitroglicerina. El 12% de las intervenciones se centraron en medicamentos no indicados, siendo los más frecuentes omeprazol y losartán. En cuanto a las intervenciones en la dosis (6%), los fármacos implicados fueron simvastatina, ácido acetilsalicílico, enalapril, ramipril y omeprazol, mientras que, para la duración, la prescripción prolongada de las benzodiazepinas fueron las más frecuentes⁶². Estos datos aportan información sobre el perfil farmacoterapéutico habitual de esta población y sus dificultades a la hora de abordarlo.

En otro estudio llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío sobre la prevalencia de interacciones medicamentosas en PP, se registraron que los principales fármacos más frecuentemente implicados en interacciones medicamentos detectadas fueron, por orden decreciente de frecuencia: ácido acetilsalicílico (29.7%), Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) (20.1%), furosemida (13.8%), digoxina (13.3%), omeprazol y otros Inhibidores de la Bomba de Protones (10.9%), sulfonilureas (9.5%), insulinas (8.8%), betabloqueantes (8.8%), anticoagulantes orales (8.1%), Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) (7.7%) y espironolactona (6.2%)⁶³.

Respecto a la toma de medicamentos anticolinérgicos, cabe destacar que aproximadamente el 50% de los pacientes mayores se encuentran en tratamiento con algún fármaco anticolinérgico, ya que muchos forman parte del tratamiento habitual de enfermedades crónicas como la incontinencia urinaria, el asma o las alteraciones psiquiátricas⁶⁴.

Un trabajo realizado en pacientes mayores de 65 años institucionalizados mostró que los fármacos anticolinérgicos más frecuentes en estos pacientes fueron antidepresivos (excepto los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina -ISRS-) (17.4%), seguido de los antipsicóticos (9.6%), antieméticos (3.8%), y antiespasmódicos (3.5%). Por otro lado, se observó que los fármacos sedantes más frecuentes fueron los ansiolíticos (18.1%), los ISRS (14.5%), los opioides (6.0%), y los antidiarreicos (1.7%)⁶⁵.

1.4. FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

1.4.1. Definición de fármaco anticolinérgico

Los **fármacos antagonistas colinérgicos** o **anticolinérgicos** son aquellos que inhiben de forma preferente y competitiva los receptores colinérgicos, actuando generalmente sobre los receptores de subtipo muscarínico en el sistema nervioso central (SNC) y periférico. Estos fármacos inhiben a la acetilcolina por unión competitiva a estos receptores tanto en células que habitualmente reciben inervación colinérgica, como en las que no la reciben, pero poseen dicho tipo de receptores⁶⁶.

Hay dos tipos de receptores colinérgicos, los de tipo muscarínicos y los nicotínicos. Pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (Figura 4). Estos se reparten por todo el organismo, ya que la acetilcolina es un neurotransmisor que actúa en un gran número de tejidos y procesos fisiológicos. El anticolinérgico más conocido utilizado como referente es la atropina⁶⁷.

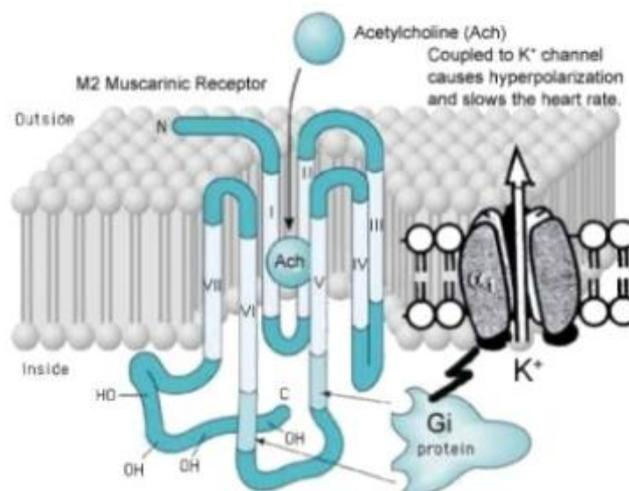


Figura 4: Estructura molecular del receptor muscarínico.

1.4.2. Clasificación de los fármacos anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos muscarínicos se clasifican atendiendo a tres propiedades⁶⁷:

-) En función de su **origen**: son los fármacos naturales como la atropina o escopolamina y los sintéticos o semisintéticos como el ipratropio, tiotropio, otilonio y tolterodina, entre otros.
-) En función de su **estructura química**: determinan su farmacocinética. Se clasifican, por un lado, en estructura terciaria, los cuales se absorben mejor en el tubo digestivo, atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y actúan de forma más selectiva sobre receptores de la fibra muscular lisa (atropina, escopolamina, tolterodina, etc) y, por otro, en estructura cuaternaria, que determina una mayor dificultad para atravesar tubo digestivo y BHE. Estos últimos administrados por vía inhalatoria o intravenosa bloquean con mayor intensidad que los de estructura terciaria (ipratropio, tiotropio, butilescopolamina, etc).

-) En función de su **selectividad por los receptores muscarínicos**: no selectivos como atropina, escopolamina, tolterodina, ipratropio, etc, y los selectivos como darifenacina, solifenacina, entre otros.

1.4.3. Mecanismo de acción de los fármacos anticolinérgicos

Los antagonistas muscarínicos evitan los efectos de la acetilcolina mediante un antagonismo competitivo en los receptores muscarínicos. Puesto que el antagonismo de la atropina es competitivo, se puede revertir si se incrementa lo suficiente las concentraciones de acetilcolina⁶⁷.

Existen cinco subtipos de receptores muscarínicos, cuya distribución en el organismo es la siguiente^{67,68}:

-) **Receptores M1**: se encuentra distribuidos en el SNC, en ganglios autónomos, nervios entéricos, glándulas gástricas y salivales. La estimulación de estos produce intensificación de la función cognitiva e incremento de las secreciones gástricas y salivales.
-) **Receptores M2**: se expresa ampliamente en el SNC, corazón, músculo liso y sistema nervioso autónomo. Entre los efectos funcionales se encuentra el aumento de las contracciones del musculo liso y la disminución de la frecuencia cardíaca.
-) **Receptores M3**: son responsables de la contracción colinérgica del musculo liso; se localizan en glándulas (aumento de secreciones), ojo (miosis por contracción del músculo ciliar y circular del iris), músculo liso asociado con el endotelio vascular (vasodilatación), bronquial (broncoconstricción), gastrointestinal (aumento de motilidad y tono) y urinario (contracción vesical con relajación de esfínteres)
-) **Receptores M4**: se expresa en su mayoría en el SNC, en particular en corteza cerebral e hipocampo.
-) **Receptores M5**: predomina en el SNC y en musculo liso de arteriolas cerebrales.

La mayoría de los fármacos no distingue entre los distintos subtipos de receptores muscarínicos, por lo que los bloquea a todos por igual. Todos los subtipos de receptores se encuentran ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, repartidos de forma irregular y mediante distintas respuestas fisiológicas en función de su ubicación y del subtipo de receptor. Esto explica la gran variedad de efectos tanto a nivel periférico como a nivel central (en sistema nervioso somático y sistema nervioso autónomo, ya sea simpático o parasimpático).

1.4.4. Efectos de los fármacos anticolinérgicos

Tal y como se ha visto anteriormente, los anticolinérgicos actúan a distintos niveles de organismo, pudiendo ocasionar manifestaciones a nivel periférico y otras a nivel central^{67,69}.

A nivel periférico, sus principales efectos son:

-) Gastrointestinales: se reduce intensamente la secreción salival produciendo una característica sequedad de boca que pueden dificultar el habla o al tragar. A nivel gástrico se produce, por un lado, una disminución de la secreción gástrica y, por otro, inhibición del tono y el peristaltismo que retrasa su vaciado. En intestino delgado y grueso se reducen el tono, la amplitud y la frecuencia de las contracciones.
-) Urinarias: reducción del tono vesical.
-) Cardiovasculares: aumento de la frecuencia cardíaca y prolongación del intervalo QT. La acción directa sobre los vasos sanguíneos es escasa y variable dada la pobre inervación parasimpática que reciben. Sin embargo, dosis altas pueden producir vasodilatación inespecífica en áreas cutáneas, originando rubor y calor.
-) Oftálmicas: se produce dilatación pupilar (midriasis) y paralización de la acomodación (cicloplejía). La visión se hace borrosa, aparece fotofobia y disminuye la respuesta pupilar refleja a la luz y a la convergencia (acomodación). En consecuencia, dificulta el drenaje del humor acuoso y, finalmente, hipertensión ocular. Por otro lado, existe una inhibición de la secreción lacrimal.

-) Dermatológicas: se produce un bloqueo de la sudoración lo que origina que la piel esté caliente y seca, contribuyendo al aumento de la temperatura.
-) Respiratorias: se reduce la secreción de las glándulas en las mucosas nasal, faringolaríngea, traqueal y bronquial. Por otro lado, existe una relajación de la musculatura bronquial.

A nivel central:

-) SNC: a corto plazo aparecen efectos como mareos, sedación, confusión y *delirium*. A largo plazo pueden aparecer alteraciones en la memoria. Los efectos son más marcados a medida que aumenta la dosis de anticolinérgicos. Así, con dosis altas aparece excitación central, con nerviosismo, irritabilidad, desorientación, alucinaciones y *delirium*, seguida de depresión central, coma y parálisis bulbar. Su acción en los núcleos vestibulares explica su poderosa acción anticinetósica y antiemética.

1.4.5. Usos clínicos de fármacos anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos se usan fundamentalmente por su acción sobre el sistema nervioso periférico y no por su actividad en el SNC.

Son ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual por su efecto relajante del músculo liso. Su principal uso es en el control de síntomas de pacientes con asma crónica gracias a su efecto broncodilatador. Por otro lado, se usan para evitar espasmos en la vejiga urinaria en pacientes con incontinencia urinaria, como espasmolítico o por su efecto ciclopéjico en exámenes oftalmológicos. Los fármacos anticolinérgicos que actúan en el SNC se utilizan para reducir el temblor asociado a la Enfermedad de Parkinson. A continuación, se indican los fármacos anticolinérgicos más frecuentes y sus principales usos (Tabla 3).

Tabla 3: Fármacos anticolinérgicos utilizados habitualmente en la práctica clínica.

Antiespasmódicos urinarios	Espasmolíticos digestivos	Anticolinérgicos inhalados	Ciclopéjicos	Antiparkinsonianos
<ul style="list-style-type: none"> • Oxibutinina • Trospio • Solifenazina • Tolterodina 	<ul style="list-style-type: none"> • Butilescopolamina • Bromuro de otilonio 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipratropio • Tiotropio • Glicopirronio • Aclidinio 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclopentolato • Tropicamida 	<ul style="list-style-type: none"> • Biperidenos • Proclidina • Trihexifenidilo

Otros fármacos utilizados por razones terapéuticas completamente diferentes también tienen propiedades anticolinérgicas como efecto colateral (Tabla 4).

Tabla 4: Fármacos con efectos colaterales anticolinérgicos.

Antidepresivos tricíclicos	Antipsicóticos	Antihistamínicos 1ª generación
<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina • Clomipramina • Imipramina • Nortriptilina 	<ul style="list-style-type: none"> • Clorpromazina • Clozapina • Olanzapina 	<ul style="list-style-type: none"> • Difenhidramina • Dexclorfeniramina • Hidroxizina

1.4.6. Reacciones adversas de los fármacos anticolinérgicos

Debido a la amplia distribución de los receptores muscarínicos por el organismo, los fármacos anticolinérgicos pueden dar lugar a una variedad de reacciones adversas en el sistema nervioso periférico y el en SNC.

) **A nivel periférico:** los principales efectos adversos son sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y taquicardia.

La **sequedad de boca o xerostomía** es uno de los efectos adversos anticolinérgicos más habituales de estos fármacos. Tanto la edad como la toma medicamentos anticolinérgicos inducen su aparición. Aproximadamente el 37% de una muestra de

pacientes geriátricos institucionalizados sufrieron este trastorno y uno de los factores predictores fue el uso de estos fármacos (OR=1.35, 95% IC (1.05-1.73) p=0.02)⁷⁰. Las consecuencias de la xerostomía en ancianos pueden propiciar otros problemas que, sin duda, perjudican en mayor medida a esta población. Así, la sequedad bucal puede provocar alteraciones en la masticación por molestias en la prótesis, aumenta el riesgo de caries y pérdida dental, alteraciones en la deglución, halitosis por un menor flujo salival y menor capacidad de limpieza de la cavidad oral, mayor riesgo de infecciones bucales (como candidiasis), disgeusia y otros síntomas no menos importantes, como la dificultad en el descanso nocturno al tener que beber agua en múltiples ocasiones que, a su vez, podría aumentar la necesidad de ir al baño con más frecuencia y el peligro de caídas^{71,72}.

Las **reacciones adversas a nivel ocular** son de vital importancia en la vida social de las personas mayores. Los fármacos anticolinérgicos pueden provocar visión cercana borrosa, fotofobia y agravamiento de glaucoma. Estos eventos adversos en el anciano podrían ocasionar problemas para desenvolverse con normalidad en su día a día y relacionarse menos con su entorno. Es lógico pensar que un problema en la visión en pacientes con trastornos oculares *per se* relacionados con la edad, podría aumentar el riesgo de sufrir accidentes y empeorar la calidad de vida del paciente.

El **estreñimiento** se considera uno de los problemas de salud más comunes en la población anciana. La relación entre la edad y el estreñimiento es más un resultado de otros factores contribuyentes como la ingestión de líquidos, la dieta, la movilidad y el entorno. Toda esta situación puede ser agravada por la toma de fármacos anticolinérgicos, ya que provocan un estreñimiento por tránsito lento del colon. Una posible consecuencia del estreñimiento, especialmente importante en ancianos, es la impactación fecal⁷³. De esta manera, el estreñimiento tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente anciano y, por consiguiente, en el uso de los recursos sanitarios⁷⁴.

La **retención urinaria** es una patología muy común en ancianos, siendo una de las urgencias urológicas más habituales. Hasta el 10% de los episodios pueden atribuirse al

uso de medicamentos concomitantes. Los medicamentos anticolinérgicos actúan provocando la disminución de la contracción del músculo detrusor de la vejiga lo que da lugar a la imposibilidad de vaciar de forma total o parcial el contenido vesical. Los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de desarrollarla por la toma de medicamentos, debido a las comorbilidades existentes, como la hiperplasia benigna de próstata y el uso de otros medicamentos concomitantes que podrían reforzar el efecto perjudicial sobre la micción⁷⁵.

La **taquicardia** es otra de las reacciones adversas que pueden presentar los fármacos anticolinérgicos. Pueden manifestarse con ciertas palpitaciones sin importancia, pero las alteraciones de la fisiología cardiovascular con el envejecimiento normal y las comorbilidades podrían causar una mayor sensibilidad a esta reacción adversa. Dado que las cardiopatías se sitúan como la primera causa de muerte en pacientes ancianos, conviene vigilar el tratamiento con fármacos anticolinérgicos⁷⁶.

-) **A nivel central:** existen multitud de efectos adversos como mareos, somnolencia, confusión, alucinaciones, deterioro de la función cognitiva y aparición de delirium.

Ocasionalmente, los medicamentos anticolinérgicos pueden provocar **mareos** y **somnolencia**, que en pacientes mayores podrían desencadenar caídas. El **delirium** es uno de los trastornos más importantes en el anciano. Las alteraciones a nivel de la atención, conciencia y cognición hacen que los enfermos requieran cuidados especiales a nivel sanitario. Los pacientes con delirium tienen mayor riesgo de caídas, estancias hospitalarias más prolongadas y mayor institucionalización⁷⁷. Los fármacos anticolinérgicos en ancianos se han asociado con mayor aparición de confusión y delirium⁷⁸. La prevención sería una estrategia clave en los pacientes más vulnerables.

El uso de estos fármacos y la aparición de **alteraciones cognitivas** en ancianos es conocido desde hace tiempo. Dado que los receptores muscarínicos median mecanismos de atención, aprendizaje y memoria a corto plazo, el uso de fármacos anticolinérgicos puede producir un deterioro de la función cognitiva^{79,80}. Si el consumo

es prolongado podrían provocar un empeoramiento de la cognición a largo plazo pudiendo precipitar cuadros de demencia⁸¹. En pacientes mayores es especialmente importante evitar esta situación que puede ser determinante en la etapa final de la vida por sus consecuencias negativas a nivel personal, familiar, económico y asistencial.

1.5. RELEVANCIA DEL USO DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS.

Los medicamentos anticolinérgicos son ampliamente utilizados en personas mayores ya que se suelen prescribir para el tratamiento sintomático de situaciones clínicas que ocurren con frecuencia en ancianos, como es el caso de la incontinencia urinaria, Enfermedad de Parkinson, depresión, asma, etc^{80,82}.

Estudios epidemiológicos indican que aproximadamente el 50% de la población anciana toma al menos un medicamento con posibles propiedades anticolinérgicas⁶⁴. Además, uno de cada cinco ancianos institucionalizado con demencia toma este tipo de fármacos⁸³ y una de cada tres personas que acude a consulta por pérdida de memoria toma algún fármaco anticolinérgico mostrando, además, una mayor tendencia al deterioro cognitivo⁸⁴.

Otros factores que condicionan una mayor exposición a medicamentos anticolinérgicos en ancianos son el alto número de comorbilidades y la polimedicación asociada a esta población⁸⁵.

Con la edad aumenta la susceptibilidad a estos efectos debido a cambios fisiológicos derivados del envejecimiento, lo cual incrementan los problemas relacionados con los medicamentos⁸⁶. Por un lado, los procesos **farmacocinéticos** se encuentran alterados, sobre todo el metabolismo y la excreción. La **farmacodinamia** también se ve modificada y provoca el incremento de la sensibilidad al fármaco comparado con el adulto joven⁸⁷. Por otro lado, la **BHE aumenta su permeabilidad** lo que implica una mayor distribución del fármaco en el cerebro, aumentando así el riesgo de sufrir reacciones adversas anticolinérgicas a nivel central. Todos estos cambios predisponen al anciano a

desarrollar con más frecuencia reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Se estima que sufren siete veces más reacciones adversas por medicamentos que desembocan en ingreso hospitalario que los adultos jóvenes⁸⁷. Además, el cerebro en la vejez tiene **menor actividad anticolinérgica basal**, por lo que es más fácil presentar síntomas debidos al efecto anticolinérgico a esta edad⁸⁸.

Los síntomas derivados de los efectos anticolinérgicos son falta de concentración y pérdida de memoria y, en personas con deterioro cognitivo, pueden exacerbarse los síntomas cognitivos y deterioro funcional originando falsos diagnósticos de demencia o déficit cognitivo leve⁸⁹.

Por tanto, en pacientes ancianos es evidente la importancia de valorar en cada caso la necesidad del tratamiento con este tipo de medicamentos, ya que las reacciones adversas propias de estos fármacos son especialmente acusadas en esta población, sobre todo aquellas que afectan a nivel central. A corto plazo pueden provocar confusión y mareos con el consiguiente riesgo de caídas, y el estado cognitivo, que puede estar ya deteriorado en el anciano, podría sufrir un declive a largo plazo.

De esta forma, la **población de PP se presenta como un grupo de riesgo** especialmente vulnerable a la administración prolongada y acumulativa de estos fármacos por sus particulares características:

-) Polimedicación: la mayoría de los estudios coinciden en que los pacientes crónicos complejos presentan un elevado consumo de fármacos, con una media de 8 fármacos por persona y día¹⁷. Esto conlleva a un mayor riesgo de recibir fármacos anticolinérgicos.
-) Edad avanzada: por un lado, el paciente anciano tiene mayor riesgo de sufrir el fenómeno “cascada de prescripción”, es decir, un fármaco que produce un efecto secundario que se interpreta como nueva enfermedad o atribuible al envejecimiento, tratándose con otro fármaco. Por otro lado, el paciente mayor sufre cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que incrementan riesgo de sufrir eventos adversos por medicamentos.

-) Frecuente deterioro del estado cognitivo y desarrollo de delirium: los fármacos anticolinérgicos podrían empeorar esta situación⁶⁹.
-) Múltiples descompensaciones por algunas de sus patologías: que multiplica la frecuencia de cambios de nivel asistencial y el riesgo de pautar tratamientos en situaciones agudas o no que perduran en el tiempo, sin que ningún profesional sanitario se arriesgue a suspenderlo.

1.6. CARGA ANTICOLINÉRGICA. DEFINICIÓN Y ESCALAS DE RIESGO ANTICOLINÉRGICO.

1.6.1. Definición de carga anticolinérgica.

Se define **carga anticolinérgica** como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos⁷⁹. Se trata de una forma de determinar la exposición a fármacos con propiedades anticolinérgicas.

El término “acumulativo” que se utiliza constantemente para entender el concepto de carga, comenzó a utilizarse en 1999 por Tune *et al*⁹⁰. En dicho trabajo, Tune describió una técnica puesta en marcha en 1979 basada en radiorreceptores, en el cual muestras séricas de pacientes se añadieron sobre un tejido homogeneizado que contenía antagonistas muscarínicos (³H-quinuclidinil benzilato -HQN-). Así, los compuestos anticolinérgicos del suero competían con el HQN para unirse a los receptores muscarínicos. Posteriormente, estas muestras fueron comparadas con la cantidad de atropina para expresar la actividad anticolinérgica como “equivalentes de atropina”⁹¹.

De esta forma, esta técnica evaluaba los efectos acumulativos de múltiples medicaciones anticolinérgicas y sus metabolitos. Los investigadores de esta línea de trabajo consideraron la medida de los niveles séricos de compuestos anticolinérgicos como una forma segura de predecir la toxicidad cognitiva ocasionada por fármacos anticolinérgicos. Partiendo de esta idea preliminar, es decir, los niveles séricos anticolinérgicos reflejan el “efecto neto” de la medicación, comenzaron a enfocar sus

estudios en intervenciones para disminuir la toma de medicación anticolinérgica en pacientes con deterioro cognitivo, basándose en la hipótesis de que reducir el efecto anticolinérgico acumulativo tendría consecuencias positivas en las medidas del estado cognitivo⁹⁰.

En el trabajo de Tune reconocen que la toxicidad anticolinérgica observada en ancianos no es un problema reciente. Sin embargo, ha aumentado su reconocimiento debido, principalmente, al aumento de la esperanza de vida y al preocupante incremento del número de fármacos prescritos⁷⁹. Es habitual observar en la población anciana una inapropiada “cascada terapéutica” que, como se ha comentado anteriormente, es una sucesión encadenada de prescripciones en la que un fármaco produce un efecto adverso que no se reconoce como tal y se trata con otro fármaco, y así sucesivamente⁹². En la mayoría de los casos, es esta acumulación de fármacos la que aumenta la toxicidad anticolinérgica. La carga anticolinérgica total no se trata de una sobredosificación de fármacos concretos, sino de un aumento significativo de la actividad anticolinérgica por tomar simultáneamente diferentes medicamentos⁷⁹.

1.6.2. Métodos para medir la carga anticolinérgica: Escalas de riesgo anticolinérgico.

1.6.2.1. Actividad anticolinérgica sérica

La carga anticolinérgica concreta que aporta un fármaco se mide 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. Se ha considerado una técnica útil para medir los efectos anticolinérgicos en funciones cognitivas ya que existen estudios que demuestran que, a mayor actividad sérica, peor rendimiento cognitivo^{93, 94}.

Como se ha comentado anteriormente, se trata de un análisis *in vitro* con radiorreceptores que cuantifica la carga anticolinérgica general de una persona midiendo la unión de todos los compuestos presentes en el suero (por ejemplo, medicamentos, metabolitos y posiblemente sustancias endógenas) a los receptores

muscarínicos⁹¹. Se ha demostrado que muchos fármacos que generalmente no eran considerados anticolinérgicos han mostrado actividad con este análisis *in vitro*⁹⁵.

En 2008, Chew *et al* llevaron a cabo un bioensayo utilizando radiorreceptores con 107 medicamentos, en el cual evaluaron la relación dosis-actividad anticolinérgica. Se utilizaron dosis habituales en adultos mayores. Además de estimar la carga anticolinérgica general para un paciente, este análisis ha sido útil para comparar la actividad anticolinérgica entre diferentes fármacos de un mismo grupo terapéutico. Con esta información, el clínico puede evaluar el beneficio-riesgo de un fármaco en particular. Por ejemplo, la relación dosis-actividad anticolinérgica para los medicamentos antipsicóticos atípicos mostró que la clozapina, la olazapina y la quetiapina aumentaron la actividad anticolinérgica dentro de sus rangos terapéuticos, mientras que el aripiprazol, la risperidona y la ziprasidona no. Por tanto, el clínico puede elegir entre medicamentos igualmente eficaces⁹⁵.

A pesar de que una alta actividad anticolinérgica sérica se ha relacionado con la capacidad cognitiva baja⁹⁶, la predicción de los efectos adversos centrales de estos fármacos se ajusta al grado de distribución cerebral. Por ejemplo, un estudio mostró que la actividad anticolinérgica *in vitro* de la oxibutinina fue relativamente baja en comparación con otros fármacos espasmolíticos urinarios, aunque estudios clínicos han demostrado que la oxibutinina puede causar mayor deterioro cognitivo, lo que podría explicarse por alta distribución en el SNC⁹⁷. Se trata, por tanto, de una medida de los compuestos anticolinérgicos en circulación periférica, que no refleja fehacientemente las concentraciones de los fármacos anticolinérgicos en el cerebro.

Por otro lado, los valores obtenidos con esta técnica *in vitro* pueden cambiar por factores extrínsecos a la actividad anticolinérgica. Puede positivizarse con la polifarmacia, y/o por reacción endógena como ocurre por ejemplo en situaciones de estrés donde aumentan los niveles de cortisol⁹⁸. Por último, pero no menos importante, es difícil incorporar esta técnica a la práctica clínica diaria ya que se debe extraer una muestra al paciente y disponer de un laboratorio que cuente con los recursos necesario para su procesamiento.

1.6.2.2. Escalas de riesgo anticolinérgico

Definición

En los últimos años se ha incrementado el diseño y desarrollo de herramientas para medir la carga anticolinérgica total que recibe un paciente en base a su farmacoterapia, sin necesidad de determinar la actividad anticolinérgica sérica. Dichas herramientas son **escalas de riesgo anticolinérgico** o **escalas anticolinérgicas**, generalmente definidas como listas de medicamentos que clasifican los fármacos según su potencial anticolinérgico. De esta forma, cada fármaco de esta lista recibe una puntuación concreta y creciente según su actividad anticolinérgica. La carga total de un paciente es el sumatorio de la puntuación de cada fármaco y, por tanto, el cálculo se basa en el supuesto de que los efectos anticolinérgicos de los distintos fármacos son añadidos de forma lineal⁹⁹. Su resultado permite estimar el mayor o menor riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos (de aquí en adelante, estimación del riesgo anticolinérgico). Estas herramientas son de gran utilidad por su facilidad de uso comparado con la actividad anticolinérgica sérica, tienen un concepto sencillo y para ello sólo se requiere conocer el tratamiento farmacológico del paciente.

Escalas anticolinérgicas

La primera lista de fármacos anticolinérgicos que se conoce se publicaba en 1978 por W. Summers, presentada como un método para estimar el riesgo de inducir *delirium* de algunos fármacos. La lista constaba de 67 medicamentos de distintos grupos terapéuticos y una clasificación de tres niveles de riesgo anticolinérgico, siendo el nivel 3 asignado a fármacos que producen *delirium* que revierte con anticolinesterasas o aquellos con un efecto anticolinérgico en el SNC constatado y que causan el *delirium*. La lista de Summers fue la base de las escalas anticolinérgicas publicadas posteriormente.

En 2001, Han *et al* elaboró una lista considerada como la primera escala anticolinérgica, basada en la clasificación de Summer, pero más amplia: **Clinician-Rated Anticholinergic Score** (CrAS). Para ello, establecieron una relación de 340 fármacos que se utilizaba en

una población de pacientes mayores de 65 años ingresados en urgencias por *delirium*, y que hubieran demostrado tener efecto anticolinérgico en la literatura. Sometieron dicha lista a una ronda de consulta a distintos profesionales (psiquiatras geriátricos) que calificaron de forma independiente el efecto anticolinérgico de cada medicamento de 0 (ninguno) a 3 (alto) según su experiencia clínica y el conocimiento de las propiedades de los fármacos¹⁰⁰.

En 2006, Carnahan *et al* realizaron pequeños cambios a la escala anterior y la validaron en un grupo de pacientes. Por motivos prácticos, cambiaron el nombre a la actual ***Anticholinergic Drug Scale*** (ADS). En dicho estudio, demostraron que existía asociación significativa entre la puntuación ADS con la actividad anticolinérgica sérica en una población de pacientes con *delirium*. Además, quisieron determinar si las modificaciones realizadas a la ADS mejoraban la predicción de la actividad anticolinérgica sérica. Entre ellas se encontraba un sistema de puntuación ajustado según la dosis del fármaco, el cual no mejoró los resultados. Se estableció un modelo simple de cuatro puntos 0: 1: 2: 3 para ponderar la capacidad de los fármacos para desarrollar reacciones anticolinérgicas, y así fue consensuado para facilitar su uso en la práctica clínica.

En 2008, Han *et al* tras la publicación de estudios epidemiológicos y clínicos que demostraban que la CrAS tenía valor predictivo de deterioro cognitivo^{100,101} y buena correlación con la actividad anticolinérgica sérica^{101, 102}, quisieron realizar un estudio sobre la relación longitudinal entre la exposición anticolinérgica y la memoria a corto plazo y el estado funcional en hombres mayores con hipertensión. Para ello, utilizó la CrAS original publicada en 2001 reduciendo el número de fármacos considerados con acción anticolinérgica. Con esta nueva versión de la escala también se demostró que la exposición anticolinérgica Durante un año puede afectar negativamente a la memoria verbal y al estado funcional en hombres mayores¹⁰³.

Simultáneamente, se publicaron dos de las escalas más conocidas y utilizadas para calcular la carga anticolinérgica, la ***Anticholinergic Risk Scale*** (ARS) y ***Anticholinergic Cognitive Burden*** (ACB)^{78, 104}. La escala ARS evalúa las reacciones adversas anticolinérgicas centrales y periféricas mientras que ACB valora fundamentalmente el

impacto cognitivo de fármacos anticolinérgicos. Las dos escalas clasifican los fármacos según puntuaciones de 0 a 3, siendo 0 ninguna actividad anticolinérgica y 3 la actividad máxima. Con ambas escalas, sumando las puntuaciones de los fármacos considerados como anticolinérgicos, se obtiene un valor global de carga anticolinérgica, pudiendo así evaluar el riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos.

En el caso de ARS, sus autores utilizaron métodos similares a Han *et al* para desarrollar una lista clasificada de medicamentos anticolinérgicos, ampliando su aplicación a pacientes mayores con reacciones adversas anticolinérgicas que fueron evaluados por geriatría y pacientes mayores de Atención Primaria. La escala ARS predijo un mayor riesgo de efectos adversos anticolinérgicos en pacientes de edad avanzada⁷⁸.

Por su parte, la escala ACB en comparación con ARS, se basó en una revisión sistemática de la evidencia científica disponible y no en los medicamentos utilizados en un sistema de salud que atendían a una población predominantemente masculina. Además, evaluaron la carga anticolinérgica de los medicamentos en una cohorte de adultos mayores de Atención Primaria. Los autores de ACB piensan que su escala es más precisa a la hora de medir los efectos negativos anticolinérgicos cognitivos de los medicamentos que la ARS o la ADS¹⁰⁴.

Por otra parte, el grupo de investigación de Hilmer *et al* publicaba en 2007 una escala diferente al resto: **Drug Burden Index** (DBI). Entre sus peculiaridades estaban que se trataba de una fórmula matemática sencilla que tenía en cuenta la dosis del fármaco y que en su valor final incluye fármacos anticolinérgicos y sedantes. En su estudio quedó demostrado que la exposición a medicamentos anticolinérgicos y sedantes se asociaba con un peor estado funcional de pacientes mayores de 70 años¹⁰⁵.

Acompañando al creciente interés y preocupación por los efectos adversos anticolinérgicos en los cada vez más numerosos pacientes crónicos, se han ido desarrollando multitud de escalas creadas con el mismo objetivo y, generalmente, basadas en el mismo principio de cálculo o estimación de carga anticolinérgica, pero con diversas metodologías.

Relación entre carga anticolinérgica y efectos adversos

Algunos autores han tratado de comprobar el uso potencial de estas escalas aplicándolas a otras poblaciones. Así, la ADS ha sido evaluada en un grupo de pacientes mayores en cuidados paliativos reportando una asociación significativa entre carga anticolinérgica y disminución de la calidad de vida y el estado funcional¹⁰⁶. Otro trabajo con ARS utilizó el mismo tipo de pacientes, cuyos resultados evidenciaron relación con la aparición de *delirium*¹⁰⁷.

Cabe destacar que ARS ha sido ampliamente utilizada en pacientes mayores institucionalizados y ACB en pacientes con demencia¹⁰⁸.

Una de las poblaciones más estudiadas con escalas anticolinérgicas han sido pacientes mayores que viven en su domicilio. Los resultados más relevantes obtenidos con la escala ADS y ARS en este tipo de pacientes aportan información sobre una clara asociación entre exposición anticolinérgica y deterioro cognitivo, presencia de efectos adversos o riesgo de hospitalización por *delirium* o demencia¹⁰⁹⁻¹¹¹. ACB también se ha estudiado en esta población con resultados interesantes sobre el estado cognitivo^{64, 112}, aunque la más utilizada en pacientes mayores que viven en sociedad es la DBI. Varios trabajos han demostrado ampliamente la utilidad de DBI para actuar como predictora del deterioro cognitivo y funcional en personas de edad avanzada^{105, 113}.

Respecto a los efectos adversos estudiados, generalmente se encuentran trabajos que evalúan resultados con deterioro cognitivo y funcional, los cuales reportan que existe dicha relación con ambos *ítems*, si bien se observa una mayoría de estudios que evidencian una asociación más consistente entre el aumento de carga anticolinérgica y el declive funcional de personas mayores frente al cognitivo⁹⁹.

De esta forma, los datos más relevantes son los aportados por Hilmer *et al*, ya que demostraron un claro empeoramiento funcional y cognitivo a medida que aumentaban los valores de DBI en una muestra de más de 3000 pacientes¹⁰⁵. En contraposición, otro

trabajo realizado por Gnjidic *et al*, no pudo evidenciarlo con ninguna de las dos variables cognitivas estudiadas (rendimiento cognitivo y deterioro cognitivo)¹¹⁴.

Si esto sucede con la escala DBI, revisando lo estudiado con ACB y estado cognitivo, es interesante la correlación que existe entre aumento de carga anticolinérgica y una disminución de 0,33 puntos en el *Mini-Mental State Examination* (medida de estado cognitivo) durante 2 años de estudio (64) o el aumento en el riesgo cognitivo en un estudio longitudinal de 6 años de duración (*odds ratio* 1.46, intervalo de confianza (IC) 95% 1.07-1.99; $p = 0.02$)¹¹².

La evidencia sobre el impacto de la carga anticolinérgica en el deterioro funcional es más congruente. La mayoría de los estudios mostraron que una alta carga de fármacos anticolinérgicos tuvo un impacto significativamente negativo en las funciones físicas y el estado funcional. Uno de los resultados más relevantes lo mostraron el estudio de Hilmer *et al* con DBI (ya citado anteriormente), en el cual la toma de fármacos anticolinérgicos y sedantes se asoció con un empeoramiento físico (exposición anticolinérgica, 2.08 vs 2.21, $p < 0.001$; exposición a sedantes, 2.09 vs 2.19, $P < 0.001$). Otro estudio muy importante fue el realizado por Pasina *et al* en pacientes de edad avanzada hospitalizados, donde se demostró asociación entre la exposición anticolinérgica medida con ARS y ACB y deterioro funcional¹¹⁵.

Las investigaciones también se han realizado con otros resultados clínicos como caídas, delirium, reingresos, calidad de vida o mortalidad. Así, destacamos el impacto de la carga anticolinérgica en la calidad de vida y la mortalidad, donde los resultados no han mostrado hallazgos consistentes⁹⁹.

Como conclusión, existe una evidencia científica disponible sobre escalas anticolinérgicas muy abundante, tanto en población estudiada como reacciones adversas. La obtención de puntuaciones elevadas tras aplicarlas a diferentes poblaciones se ha asociado de forma independiente con un mayor riesgo de sufrir estos eventos adversos anticolinérgicos (*delirium*, deterioro cognitivo, deterioro funcional,

etc) y su valoración ofrece al prescriptor la posibilidad de reconsiderar la farmacoterapia para optimizar el tratamiento.

Sin embargo, existe una gran dificultad a la hora de seleccionar la escala por la elevada evidencia científica. Nos encontramos con numerosas escalas desarrolladas y aplicadas en una población de pacientes muy concreta (hospitalizados, institucionalizados, con *delirium*, hipertensión, demencia, pacientes de Atención Primaria, etc), aunque con edad avanzada como punto en común. Esto hace que actualmente se utilicen de forma general para pacientes mayores, sin que haya un consenso sobre cual es mejor en cada caso.

1.6.3. Limitaciones de las escalas anticolinérgicas

Como se ha avanzado anteriormente, el aspecto crítico en el empleo de estas herramientas es que hay variaciones en cuanto a la elaboración de la lista de los fármacos incluidos en cada escala y en la categorización, según su potencial anticolinérgico y, por tanto, puntuación concedida a los fármacos. Esto repercute directamente en los resultados del riesgo anticolinérgico obtenidos en un mismo paciente al utilizar una u otra escala, creando inconsistencia entre ellas.

Por otro lado, los efectos anticolinérgicos dependen de la dosis y es poco probable que la actividad anticolinérgica de diferentes fármacos sea proporcional a una clasificación de 0: 1: 2: 3. Además, las escalas anticolinérgicas simplifican los mecanismos farmacológicos complejos, lo cual es particularmente problemático en la evaluación del riesgo geriátrico debido a la mayor variación biológica en ancianos⁹⁹.

No obstante, se considera que dichas limitaciones son asumibles por su gran utilidad para estimar el riesgo anticolinérgico y, fundamentalmente, porque existen estudios donde se demuestra la relación entre carga anticolinérgica determinada con estas escalas y la aparición de efectos adversos centrales en personas mayores⁹⁹. La asociación entre el uso de fármacos anticolinérgicos y la aparición de alteraciones cognitivas en ancianos es conocida desde hace tiempo, son muy necesarias

herramientas sencillas de aplicar para poder detectar aquellos pacientes en los que hay que actuar, sobre todo actualmente que no cesan las publicaciones de nuevos estudios que alertan sobre el aumento del riesgo de demencia en ancianos tratados con estos medicamentos⁸⁰.

Además, el uso de escalas anticolinérgicas comparándolo con la determinación de la actividad anticolinérgica sérica, simplifica enormemente la evaluación de la farmacoterapia de un paciente y facilita a su vez la identificación de los fármacos en los que se puede actuar para disminuir el riesgo anticolinérgico.

Por tanto, es interesante seguir estudiando el valor de estas escalas para detectar pacientes en riesgo de sufrir efectos anticolinérgicos que empeoren su calidad de vida, que ayuden a evaluar la necesidad del tratamiento con este tipo de fármacos, teniendo en cuenta la seguridad y carga anticolinérgica, por un lado, y la magnitud del beneficio esperado por otro. Asimismo, es conveniente analizar los resultados en otras poblaciones aun sin estudiar, más desfavorecidas y frágiles como los PP, donde es evidente que el uso de estos fármacos podría ser perjudicial y, finalmente, incorporarlo a la rutina del clínico que valora íntegramente el tratamiento de un paciente.

2. JUSTIFICACIÓN

La tendencia demográfica al envejecimiento progresivo es bien conocida y, como consecuencia de ello, el aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas. Este hecho se refleja también en una mayor categorización de pacientes como los PP, una población bien definida con edad avanzada, complejidad, funcionalidad limitada y mayor fragilidad clínica⁶.

La prevalencia de estos pacientes, aunque baja en la población general, es alta en el medio hospitalario¹¹⁶ (116). El 48,3% de los pacientes atendidos en Medicina Interna son PP¹¹⁷ (117). Son pacientes proclives a la polimedicación, lo cual los hace especialmente vulnerables a sufrir problemas relacionados con la medicación⁶⁰.

Los medicamentos anticolinérgicos son considerados potencialmente inadecuados en personas mayores y, sin embargo, se suelen prescribir con frecuencia para el tratamiento sintomático de diferentes situaciones clínicas como, por ejemplo, la incontinencia urinaria o el asma bronquial. Pueden producir efectos adversos periféricos como retención urinaria y estreñimiento, y centrales, como *delirium* o deterioro cognitivo¹¹⁸.

Aproximadamente el 50% de la población de edad avanzada toma al menos un fármaco con actividad anticolinérgica⁶⁴, en los cuales, las reacciones adversas de estos medicamentos suelen aparecer con mayor intensidad debido a los cambios fisiológicos derivados del envejecimiento⁸⁶.

El manejo de los medicamentos en pacientes polimedificados se está convirtiendo en un reto para los profesionales de la salud y a menudo es difícil establecer el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del uso de la medicación. En este sentido, cuando un paciente recibe uno o más fármacos con actividad anticolinérgica se produce un efecto

acumulativo que aumenta el riesgo de desarrollar efectos adversos anticolinérgicos. A esto se le conoce como carga anticolinérgica y se cuantifican con escalas anticolinérgicas⁷⁹. Las escalas anticolinérgicas son listas de medicamentos que clasifican los fármacos otorgándoles a cada uno una puntuación concreta y creciente según su actividad anticolinérgica. La carga total de un paciente es el sumatorio de la puntuación de cada fármaco y su resultado permite estimar el mayor o menor riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos⁹⁰.

Existen numerosos estudios que han reportado los efectos adversos asociados a una mayor carga anticolinérgica en diferentes poblaciones. Los hallazgos encontrados en dichos trabajos indican que los medicamentos anticolinérgicos pueden afectar de manera negativa a la función cognitiva y física^{78,90}, incluso que las escalas pueden actuar como predictores del deterioro cognitivo y funcional en personas de edad avanzada¹⁰⁵. Sin embargo, no existen estudios de escalas anticolinérgicas específicos en PP, sino que debemos asumir y trasladar los resultados aplicados a las poblaciones estudiadas, que generalmente, han sido pacientes de edad avanzada.

Otra dificultad añadida es que existe un gran número de escalas anticolinérgicas disponibles en la bibliografía con diferencias considerables entre ellas. Por ejemplo, las escalas anticolinérgicas incluyen distintos fármacos considerados como anticolinérgicos, e incluso existen diferencias en el potencial anticolinérgico de un mismo fármaco, lo cual hace que un paciente obtenga diferente puntuación según la escala. Todo ello hace que sea muy difícil seleccionar la mejor, así como la interpretación del valor final.

Las escalas anticolinérgicas tienen la ventaja de ser herramientas muy fáciles de usar para llevar a cabo una revisión más cuidadosa y responsable del tratamiento. No obstante, hay que dedicar tiempo en realizarlo y manejar bien la lista de fármacos de una o varias escalas. Existen dos aplicaciones desarrolladas que calculan la carga según una escala concreta. Una de ellas utiliza DBI, y a pesar de ser de gran utilidad, los derechos de autor limitan su uso a clínicos australianos registrados¹¹⁹.

Con estos antecedentes, se pone de manifiesto la necesidad de identificar aquellas escalas anticolinérgicas desarrolladas con potencial uso en los PP y la utilidad de cada una de ellas tras aplicarlas a una misma muestra de PP. Por último, sería muy valioso contar con una herramienta de ayuda para el cálculo de carga anticolinérgica y así reducir el tiempo dedicado a este proceso durante la valoración farmacoterapéutica de un paciente. Con todo ello, se facilitaría la detección de PP en riesgo de sufrir reacciones adversas anticolinérgicas y se generaría una oportunidad para actuar sobre aquellos fármacos que aporten mayor carga anticolinérgica, si procede.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

1. Identificar las escalas anticolinérgicas disponibles, analizar sus características y utilidad, desarrollando una herramienta que permita aplicarlas simultáneamente a una población de pacientes pluripatológicos para medir en ellos la concordancia de las escalas, así como el riesgo anticolinérgico y su correlación con diversos parámetros clínicos.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar todas las escalas anticolinérgicas disponibles en la literatura mediante una revisión sistemática, que sean aplicables a PP o con características similares.
2. Analizar sus principales características diferenciales.
3. Analizar y comparar los resultados clínicos de los trabajos de campo realizados con las escalas anticolinérgicas identificadas en PP o con características similares.
4. Desarrollar una herramienta que permita el cálculo sistematizado de la carga anticolinérgica utilizando las escalas anticolinérgicas recopiladas en la revisión sistemática.
5. Estimar el riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos mediante el cálculo de carga anticolinérgica, utilizando todas las escalas anticolinérgicas identificadas en la revisión sistemática, en una muestra de PP.
6. Analizar la relación entre la carga anticolinérgica y el deterioro cognitivo y funcional, aparición de delirium, caídas, número de hospitalizaciones y total de días de ingresos hospitalarios, en esta misma muestra de PP.
7. Estudiar el grado de acuerdo o el grado de concordancia para estimar el riesgo anticolinérgico entre las diferentes escalas anticolinérgicas aplicadas a la muestra de PP.

4. METODOLOGÍA

4.1. FASES DEL ESTUDIO

El estudio se ha llevado a cabo en cinco fases que han durado un total de cuatro años (2014-2018): revisión sistemática, desarrollo de la herramienta, estudio de la exposición anticolinérgica, análisis de concordancia y análisis de asociación (Figura 5).

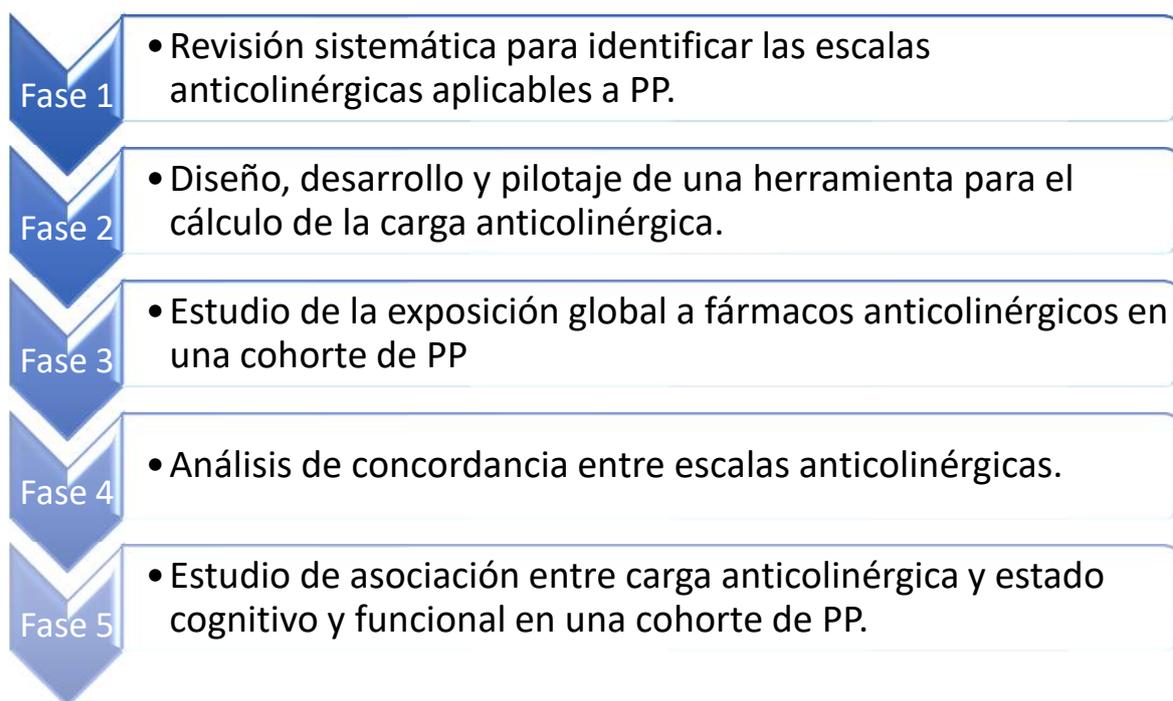


Figura 5: Fases del estudio.

Los resultados obtenidos de las tres últimas fases del estudio proceden de una cohorte de PP incluidos en el proyecto de investigación IMPACTO. Asimismo, las fases 1 y 2 se realizaron de forma independiente a dicho proyecto.

4.1.1. FASE 1: Revisión sistemática para identificar las escalas anticolinérgicas aplicables a PP

4.1.1.1. Justificación de la revisión sistemática

El trabajo de revisión sistemática constituye una etapa fundamental de todo proyecto de investigación y antes de iniciar cualquier análisis o estudio sobre un tema de interés es necesario tener un conocimiento actualizado sobre el mismo. Dado el volumen de información que puede haber sobre un tema de investigación es imprescindible una metodología rigurosa para garantizar que manejamos toda la información más relevante en un campo de estudio.

Por ello, con objeto de estudiar todas las escalas anticolinérgicas disponibles en la bibliografía y evaluar de la exposición anticolinérgica en PP, se ha llevado a cabo una revisión sistemática.

4.1.1.2. Metodología de la revisión sistemática

Para llevar a cabo dicha revisión sistemática, se seleccionaron las principales bases de datos (MEDLINE, EMBASE y Web of Science). La búsqueda se realizó en agosto de 2014, sin límite de fecha. La selección y revisión de los estudios identificados se hizo en los 3 meses posteriores. Para ello, se definieron los criterios de selección de los estudios y la población de estudio.

El PP se caracteriza por la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas agrupadas en categorías que Durán un año o más y que precisan asistencia médica continuada y/o limitan las actividades diarias.

Debido a que no se identificó ningún estudio de exposición anticolinérgica realizados en PP específicamente, se definieron pacientes con características similares a los pluripatológicos. Fueron aquellos que reunían las siguientes características:

-) Edad avanzada (mayores de 60 años)¹²⁰
- y
-) Presentaban enfermedades crónicas (con problemas de salud que requieren tratamiento continuado durante años)¹²⁰

-) Comorbilidades (presencia de patologías secundarias o asociadas a una enfermedad o diagnóstico principal)⁶
 - o
-) Ser polimedicados (toma de 5 o más fármacos)¹²¹.

4.1.1.3. Criterios de selección de los estudios

Los **criterios de inclusión** fueron:

-) Estudios centrados en escalas anticolinérgicas, lo que implicaba que mostraran específicamente:
 - o La lista de fármacos incluidos en las escalas.
 - o La metodología utilizada para la elaboración de la escala.
 - o La clasificación del potencial anticolinérgico de los fármacos.
-) Estudios que utilizaran o validaran las escalas anticolinérgicas identificadas en el punto anterior, como herramienta para medir la exposición a medicamentos anticolinérgicos o riesgo de sufrir reacciones adversas por medicamentos anticolinérgicos en PP o con características similares.
-) Diseño: revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios experimentales y estudios observacionales.
-) Sin límite de fecha.

Los **criterios de exclusión** fueron:

-) Estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia senil grave.
-) Estudios en pacientes pediátricos.

-) Idioma de publicación diferente al inglés o español.
-) Estudios en los que no se haya podido recuperar el texto completo.

4.1.1.4. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda realizada en cada base de datos se detalla en la Tabla 5.

Tabla 5: Estrategia de búsqueda.

MEDLINE
<p>Términos MeSH: (cholinergic antagonist OR muscarinics antagonists) AND (adverse effect) AND (aged)</p> <p>Términos de búsqueda: “anticholinergic cognitive burden”, “anticholinergic loading scale”, “anticholinergic risk scale”, “drugs burden index”, “aged”, “aging”, “older people”, “scales”, “index” y “burden”</p>
EMBASE
<p>Términos de búsqueda: “anticholinergic cognitive burden”, “anticholinergic loading scale”, “anticholinergic risk scale”, “drugs burden index”, “aged”, “aging”, “older people”, “scales”, “index” y “burden”</p>
WOS
<p>Términos de búsqueda: “cholinergic antagonist AND adverse effects AND aged”</p>

4.1.1.5. Extracción y síntesis de los datos

En una primera fase de revisión de los estudios extraídos, se eliminaron aquellos que estaban duplicados. Se verificaron el título y el resumen de todas las referencias obtenidas en la búsqueda sistemática para identificar los de mayor interés. Posteriormente, se aplicaron los criterios de selección a todos los artículos recuperados a texto completo. Las discrepancias fueron resueltas por un segundo investigador. Por último, se eliminaron aquellos trabajos de campo con escalas anticolinérgicas no identificadas según el primer criterio de inclusión, es decir, aquellos estudios con escalas que no habían sido recogida como lista completa y con la clasificación del potencial anticolinérgico detallado, condición indispensable para el desarrollo del presente trabajo. Para obtener el mayor número de información fiable, se completó la búsqueda revisando de forma complementaria las referencias sistemáticas de los artículos seleccionados.

Para la extracción de datos de los estudios seleccionados en la revisión sistemática se utilizó un formulario prediseñado, en el que se registraron los principales aspectos. De todos los estudios incluidos en la revisión, se recogieron: referencia (autor, año de publicación), diseño, objetivo, características de la población y tamaño de la muestra, metodología, escala anticolinérgica utilizada, principales variables medidas y resultados relevantes.

De aquellos estudios identificativos de las escalas anticolinérgicas, es decir, artículos descriptivos de la escala, se recogieron además los siguientes aspectos: número de fármacos incluidos, clasificación del potencial anticolinérgico, validación (SI/NO) y base de la validación.

Para todo el proceso de extracción y síntesis de los datos se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley®.

4.1.2. FASE 2: Diseño, desarrollo y validación de una herramienta de ayuda para el cálculo de la carga anticolinérgica

4.1.2.1. Justificación de la creación de la herramienta

El cálculo de la carga anticolinérgica, aunque es un concepto fácil, puede llegar a ser un proceso tedioso, ya que hay que localizar cada uno los fármacos en una lista más o menos extensa en función de la escala de riesgo anticolinérgico utilizada. Además, el problema se agrava cuando el prescriptor, en el proceso de revisión de la farmacoterapia del paciente, valora la exposición anticolinérgica con más de una escala anticolinérgica. Este proceso enlentece la evaluación del tratamiento farmacológico de un paciente y puede llegar a ocasionar que el prescriptor prescindiera de esta información si no cuenta con el tiempo necesario.

En consecuencia, se diseñó una herramienta de ayuda que incluyera todas las escalas identificadas en la revisión sistemática realizada previamente. De esta forma, se desarrolló una calculadora en formato web basada en todas las escalas anticolinérgicas identificadas en la revisión sistemática y así se ofrecieron todas las opciones para la evaluación de la carga anticolinérgica en pacientes de edad avanzada.

4.1.2.2. Fases de desarrollo de la herramienta de ayuda

El desarrollo de la herramienta se llevó a cabo en tres fases, con una duración total de 8 meses (Figura 6):

-) Fase 1: Se planteó el borrador de la herramienta de ayuda teniendo en cuenta las ideas principales de funcionalidad: selección de fármacos con puntuación en las escalas anticolinérgicas, función de calculadora y posibilidad de almacenar los resultados en un histórico de consultas por paciente.
-) Fase 2: Se discutieron los aspectos más importantes de la versión preliminar. Estos fueron: cambios en la apariencia visual, instrucciones de uso de la aplicación, datos de contacto, categorización del riesgo anticolinérgico según la escala y código de colores, entre otros.

-) Fase 3: Se revisaron los posibles errores para poder solventarlos a tiempo y se validó la aplicación antes de la presentación y difusión de la versión final de la herramienta.



Figura 6: Desarrollo temporal de la herramienta de ayuda.

4.1.2.3. Registro de la propiedad intelectual

Una vez finalizada la creación de la aplicación web y con el fin de proteger los derechos de todos los autores, se iniciaría el proceso del registro de la propiedad intelectual. Para ello, la Oficina de Transferencia Tecnológica (OTT) a través de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI) realizaría todos los trámites de gestión.

4.1.1. FASE 3: Estudio de la exposición global a fármacos anticolinérgicos en una cohorte de PP

Se analizó la exposición anticolinérgica de una muestra de pacientes, utilizando todas las escalas anticolinérgicas identificadas en la revisión sistemática como aplicables a PP o paciente similar.

4.1.1.1. Cálculo de la carga anticolinérgica en PP

Una vez examinado el tratamiento de cada paciente, se llevó a cabo el cálculo de la carga anticolinérgica utilizando dichas escalas anticolinérgicas. Se evaluó con cada una de las escalas identificadas en la revisión sistemática.

El cálculo de carga anticolinérgica y todas las variables quedaron registradas y autocálculadas en un archivo Excel®.

Todos los cálculos se realizaron con el archivo Excel® sistematizado excepto para una de las escalas, DBI (descrita en Resultados). Al tener en cuenta la dosis del fármaco requirió un análisis más pormenorizado: de cada paciente se obtuvo todo el tratamiento farmacológico y, de cada fármaco considerado como anticolinérgico y/o sedante por DBI, la dosis y pauta posológica. Además, se consultaron las dosis mínimas diaria registradas de los fármacos anticolinérgicos y/o sedantes utilizando las fichas técnicas de la AEMPS (122) como estimación del valor δ (123).

4.1.2. FASE 4: Análisis de concordancia entre escalas anticolinérgicas

Aunque todas las escalas anticolinérgicas tienen el mismo objetivo, existen grandes diferencias en los fármacos incluidos en sus listas y los puntos asignados a los mismos. Se desconoce si estas discrepancias originan cambios importantes en la estimación de la carga global anticolinérgica para un paciente determinado.

Por tanto, se desarrolló un análisis de concordancia para medir el grado de acuerdo entre las diferentes escalas anticolinérgicas y su capacidad para clasificar a los PP según el riesgo de desarrollar efectos anticolinérgicos. Al no existir un *gold standard* para la medición de la exposición a los medicamentos anticolinérgicos, se determinó la concordancia entre las categorías de riesgo en las diferentes escalas anticolinérgicas utilizando el coeficiente kappa de Cohen.

De esta forma, se realizaron dos análisis de concordancia:

- 1) Análisis de concordancia cuantitativo entre aquellas escalas con el mismo sistema de puntuación, es decir, todas las escalas excepto DBI. En este caso se obtuvo el grado de acuerdo entre los resultados numéricos de carga anticolinérgica calculados con las diferentes escalas.
- 2) Análisis de concordancia cualitativo entre todas las escalas anticolinérgicas. Para ello, se realizó una propuesta sobre la interpretación de los resultados de carga anticolinérgica según los autores de cada escala, reconvirtiendo una variable cuantitativa (por ejemplo 0, 1, 2, 3, etc.) en categórica (sin riesgo, riesgo bajo, moderado y alto) para todas las escalas y así, poder comparar el grado de acuerdo en el riesgo anticolinérgico asignado por cada escala.

4.1.3. FASE 5: Análisis de asociación entre variables clínicas

4.1.3.1. Marco de la investigación. Proyecto IMPACTO

El presente trabajo trata de definir el dilema actual que existe en torno a la exposición anticolinérgica derivada del tratamiento farmacológico y su implicación en el riesgo de desarrollar efectos negativos, concretamente en pacientes que reunieran criterios de pluripatología, según el PAI de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía⁶ (6).

Este trabajo se lleva a cabo en la cohorte de PP generada mediante el macro-proyecto IMPACTO, desarrollado en el HUVR. Se trata de un estudio multidisciplinar titulado “Implantación del Plan de Asistencia Continuada a Pacientes Pluripatológicos. Impacto sobre la evolución natural de la enfermedad, el deterioro funcional y la calidad de vida” cuyo objetivo principal fue evaluar el impacto clínico de un modelo de intervención multinivel basado en la atención compartida entre el médico internista de referencia y el servicio de atención primaria en una población multicéntrica de PP¹²⁴ (124).

En el proyecto IMPACTO participaron los servicios de Farmacia y Medicina Interna del HUVR, el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios del Aljarafe y centros

de salud de la provincia de Sevilla. Fundamentalmente, se desarrolló en el HUVR, desde donde se lideraba y coordinaba.

Actualmente, el HUVR es el mayor complejo hospitalario del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Destaca por su elevada producción asistencial, su relevante posición dentro de la investigación biomédica española, su importante trabajo docente y su estrategia organizativa y de gestión. Dentro de sus líneas estratégicas se encuentran potenciar los programas de formación para posicionarse en la vanguardia del conocimiento científico, así como fomentar la investigación y favorecer la traslación de los resultados a la práctica clínica. Por todo esto, se considera un claro referente nacional e internacional.

El HUVR es un centro público del Servicio Andaluz de Salud (SAS), organismo de gestión sanitaria de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Como hospital de máximo nivel de prestaciones, cuenta con la cartera de servicios más amplia para una población básica asignada de medio millón de habitantes en la provincia de Sevilla, siendo en algunas de sus especialidades más complejas hospital de referencia para toda la Comunidad Autónoma Andaluza.

Dispone de 1367 camas con un total de 7.175 profesionales que conforman la plantilla actual. Cuenta con unos recursos económicos anuales de 470.496.428 euros.

Los centros asistenciales que integran el HUVR son: Hospital General, Hospital de Rehabilitación y Traumatología, Hospital de la Mujer, Hospital Infantil, Centro de Diagnóstico y Tratamiento, Edificio de Laboratorios, Anatomía Patológica y Unidad de Salud Mental. El centro en el que se ha desarrollado dicho estudio ha sido el Hospital General, en el que se atienden a la gran mayoría de PP, ya que en el él se encuentra la planta de Medicina Interna.

El periodo de reclutamiento del proyecto se realizó desde diciembre de 2009 hasta abril de 2012, es decir, durante dos años y medio.

4.1.3.2. Diseño del estudio

Tipo de estudio

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, analítico y de corte transversal.

Duración del estudio

El cálculo de la carga anticolinérgica de los PP (fase 3) se realizó entre junio 2016 y diciembre 2016. El análisis de asociación entre variables (fase 5) se realizó de enero 2017 a diciembre de 2017.

Definición de la población de estudio

En el contexto del proyecto IMPACTO, la población de estudio se estableció en aquellos pacientes con criterios para activar el Plan de Asistencia Continuada tras un alta hospitalaria, es decir, aquellos que requerían una asistencia compartida entre Medicina Interna y el Centro de Salud.

Para el presente estudio, la muestra se seleccionó entre dichos PP pertenecientes al proyecto.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para el presente estudio fueron:

-) Mayoría de edad.
-) Reunir criterios de PP según la definición recogida en el PAI de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Aquellos que sufren enfermedades crónicas sintomáticas y progresivas de dos o más de ocho categorías clínicas (Anexo 1).
-) Presentar la siguiente situación asistencial: Ingreso hospitalario o en Hospitalización Domiciliaria reciente (en los tres últimos meses).

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

-) Presencia de enfermedad neoplásica maligna ACTIVA salvo adenocarcinoma de próstata localizado en tratamiento hormonal, y carcinoma basocelular-epinocelular cutáneos.
-) Inclusión en lista activa de trasplante cardíaco, hepático y/o renal.
-) Previsión de entrada en programa crónico de depuración extrarrenal.
-) Situación clínica de agonía.
-) Presencia de enfermedad de Alzheimer o demencia senil grave.
-) Falta de información respecto al tratamiento domiciliario del paciente.

4.1.3.3. Variables

Se determinaron, para cada paciente, variables demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas.

Variables demográficas

-) Edad (expresada en años).
-) Sexo (hombre o mujer)

Variables clínicas

-) Estado cognitivo según la puntuación obtenida en el Test de Pfeiffer.
-) Estado funcional según las puntuaciones obtenidas en el Índice de Barthel y la Escala de Lawton y Brody.

-) Comorbilidades según la puntuación en el Índice de Charlson.
-) Aparición de delirium en el último ingreso, es decir, en el momento de la inclusión del paciente en el proyecto (Sí/No).
-) Caídas en los últimos dos meses (Sí/No).
-) Número de ingresos hospitalarios en los últimos 12 meses.
-) Días totales de ingreso hospitalarios en los últimos 12 meses.

Perfil farmacoterapéutico

Se registraron los siguientes datos:

-) Principio activo.
-) Dosis.
-) Pauta posológica.
-) Vía de administración.
-) Medicamentos sin receta

4.1.3.4. Instrumentos de medida

A continuación, se detallan las características más importantes de los instrumentos de medida utilizados para la caracterización de la muestra y, por otro lado, el procedimiento llevado a cabo para la revisión del perfil farmacoterapéutico de los pacientes.

Todos los datos recogidos fueron datos basales, es decir, previo al desarrollo de la enfermedad que desencadenó el ingreso hospitalario.

Test de Pfeiffer

Se trata de un cuestionario elaborado específicamente para detectar deterioro cognitivo en pacientes mayores, aunque puede ser administrado a cualquier persona que requiera valoración de su capacidad mental^{6, 125-127} (6) (125) (126) (127).

Es muy útil como herramienta de *screening* para la detección de trastorno cognitivo en pacientes en los que se sospecha que éste pueda existir. También puede usarse en analfabetos y personas con deficiencias sensoriales severas. Valora funciones relativamente básicas como la memoria a corto y largo plazo, atención, orientación, información sobre hechos cotidianos y capacidad matemática.

Es una escala heteroadministrada validada en nuestro país y muy utilizada por los profesionales de salud, sobre todo por los de Atención Primaria, ya que es breve y sencilla de administrar. Su ejecución es rápida y tan sólo requiere de cinco minutos para llevarla a cabo.

El cuestionario consta de diez *ítems* (Anexo 2). Si las puntuaciones son extremas no surgen dudas. Puntuaciones intermedias son dudosas y precisan confirmación. Tiene una sensibilidad próxima al 70% y una especificidad muy alta del 95%.

Para su interpretación se utiliza la siguiente estratificación teniendo en cuenta que puntúan los errores, 1 punto por error:

-) 0-2 errores: normal.
-) 3-4 errores: leve deterioro cognitivo.
-) 5-7 errores: moderado deterioro cognitivo, patológico.
-) 8-10 errores: importante deterioro cognitivo.

Si el nivel educativo es bajo (no ha recibido educación primaria) se admite un error más para cada categoría. Si el nivel educativo es alto (universitario), se admite un nivel menos.

Actividades básicas de la vida diaria de Barthel

Se trata de una herramienta que permite valorar la autonomía de la persona para realizar las actividades básicas e imprescindibles de la vida diaria y, mediante la cual, se asignan diferentes puntuaciones según la capacidad del sujeto para realizar estas

actividades. Estas son comer, lavarse, vestirse, arreglarse, trasladarse del sillón o silla de ruedas a la cama, subir y bajar escaleras, etc^{6, 128-130} (6) (128) (129) (130).

Puede realizarse autoadministrado, por observación directa, preguntando al paciente o a su cuidador. El tiempo estimado de administración es de cinco minutos. Se usa sobre todo en ámbitos hospitalarios o centros especializados en rehabilitación de pacientes adultos con patología neurológica y en centros de atención a población geriátrica.

Los valores que se asignan a cada actividad dependen del tiempo empleado para su realización y la necesidad de ayuda para llevarlo a cabo. Las actividades se valoran de manera diferente, pudiendo ser asignada la ponderación de 0, 5, 10 ó 15 puntos. El rango global puede variar entre 0 (completamente dependiente) y 100 puntos (completamente independiente) siendo 90 la puntuación máxima si va en silla de ruedas (Anexo 3).

La estratificación debe aportarse en valores cuantitativos ya que han sido propuesta diferentes interpretaciones para una misma puntuación. Por ejemplo, un resultado de 70 puede ser interpretado como una dependencia leve o moderada según diferentes publicaciones (6).

La interpretación definida por Shah *et al* sobre la puntuación es¹³¹ (131):

-) 0-20: dependencia total.
-) 21-60: dependencia severa.
-) 61-90: dependencia moderada.
-) 91-99: dependencia escasa.
-) 100: independencia.

En el PAI se recogen dos formas de estratificar los resultados según diferentes autores (Tabla 6).

Tabla 6: Estratificación del Índice de Barthel (recogidas en el PAI de Atención a Pacientes Pluripatológicos 2007).

DIRAYA (131)		PROCESO APP (129)	
Puntuación	Dependencia	Puntuación	Dependencia
0-20	Total	< 20 (0-15)	Total
25-60	Severa	20-35	Grave
65-90	Moderada	40-55	Moderada
95	Leve	≥60 (60-95)	Leve
100	Independencia	100	Independencia

Proceso APP: Proceso de Atención al Paciente Pluripatológico.

El Índice de Barthel tiene una buena reproducibilidad inter e intraobservador con unos coeficientes de correlación de 0.88 y 0.98, respectivamente (130). Es un instrumento de elección para la medida de la discapacidad física tanto en la práctica clínica como en la investigación epidemiológica y en Salud Pública.

Escala de actividades instrumentales de la vida diaria. Escala de Lawton y Brody

Se trata de un cuestionario que permite valorar la capacidad de la persona para realizar las actividades instrumentales necesarias para vivir de manera autosuficiente en la comunidad. Son actividades más complejas que las actividades básicas de la vida diaria y su realización, permiten que una persona pueda ser independiente dentro de una

comunidad, es decir, son actividades que posibilitan la relación con el entorno (hacer la compra, preparar la comida, manejar dinero, usar el teléfono, tomar medicamentos, etc.). Evalúa actividades más elaboradas y que, por tanto, se pierden antes que las actividades básicas de la vida diaria^{6, 132} (6) (132)(Anexo 4).

Se aplica a la población general y debe realizarse heteroadministrado. La información se obtiene preguntando directamente al individuo o a su cuidador principal. Para evaluar correctamente los ocho *ítems* de esta herramienta resulta importante diferenciar si el paciente pudiera llevar a cabo, previamente, esa actividad. Detecta las primeras señales de deterioro del anciano. El tiempo estimado de administración es de cinco o diez minutos.

A cada *ítem* se le asigna un valor numérico 1 (independiente) ó 0 (dependiente). La puntuación final es la suma del valor de todas las respuestas. Oscila entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total).

Estratificación:

-) 0-1: dependencia total.
-) 2-3: dependencia severa.
-) 4-5: dependencia moderada.
-) 6-7: dependencia ligera.
-) 8: independencia.

Índice de comorbilidad de Charlson

Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años dependiente de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto¹³³ (133) (Anexo 5).

Además de la edad, consta de 19 *ítems* que, si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años.

En general, se estratifica de la siguiente forma:

-) 0-1 puntos: ausencia de comorbilidad.
-) 2 puntos: comorbilidad baja.
-) >3 puntos: comorbilidad alta.

La interpretación respecto a la predicción de mortalidad es:

-) En seguimientos cortos (< 3 años):
 - ✓ Índice de 0: 12% mortalidad/año
 - ✓ Índice 1-2: 26% mortalidad/año
 - ✓ Índice 3-4: 52% mortalidad/año
 - ✓ Índice > 5: 85% mortalidad/año
-) En seguimientos prolongados (> 5 años): la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años. Por ejemplo., 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.

Perfil farmacoterapéutico

El perfil farmacológico se obtuvo a través de los registros de receta XXI y los informes clínicos, revisados de forma retrospectiva. Se consultaron aquellos informes cercanos al momento de la inclusión del paciente en el proyecto IMPACTO. Esto fue al alta hospitalaria o alta de hospitalización domiciliaria.

La receta XXI es un modelo de prescripción y dispensación de los medicamentos y productos sanitarios incluidos en la financiación pública, que utiliza la vía telemática. El médico prescribe a través de la aplicación informática de Historia de Salud Digital, denominada DIRAYA, le entrega al paciente una hoja informativa, de forma que pueda presentarla en las sucesivas dispensaciones hasta su caducidad. El paciente puede

retirar su medicación en cualquier Oficina de Farmacia presentando su tarjeta sanitaria como medio de autenticación y acceso a los datos de prescripción médica.

Los informes clínicos se consultaron a través del programa DIRAYA, sistema que se utiliza en el SSPA como soporte de la historia clínica electrónica. Integra toda la información de salud de cada una de las personas atendidas en los centros sanitarios, para que esté disponible en el lugar y momento en que sea necesario para atenderle, y sirve también para la gestión del sistema sanitario.

Durante el proceso de revisión, se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones:

-) No se registraron los antibióticos prescritos para un tratamiento de duración limitada, así como los medicamentos de aplicación tópica por su escaso efecto sistémico (no aplicable a parches transdérmicos).
-) Se comprobó el motivo de prescripción y duración de aquellos medicamentos con potencial anticolinérgico de frecuente administración puntual. Estos son codeína, bisacodilo, colchicina, hidroxizina y metoclopramida. Si el paciente los tenía prescrito de forma crónica se mantuvieron para el cálculo, en caso contrario, se eliminaron.

4.1.3.5. Aspectos éticos

El estudio IMPACTO fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del hospital. Todos los pacientes fueron informados debidamente a través de un consentimiento informado (Anexo 6).

4.1.3.6. Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo y funcional en PP

Los objetivos del análisis de asociación entre variables cuantitativas en el grupo de sujetos fueron:

-) Determinar si las variables están correlacionadas, es decir, si los valores de una variable tienden a ser más altos o más bajos para valores más altos o más bajos de la otra variable.
-) Poder predecir el valor de una variable dado un valor determinado de la otra variable.

De esta forma, se estudió la influencia que tenía la exposición anticolinérgica en el estado cognitivo y funcional de la cohorte seleccionada de PP. Para ello, se definieron dos grupos de pacientes de la siguiente forma:

-) Pacientes “no expuestos” o “sin riesgo”: aquellos que no tenían prescrito ni tomaban medicamentos con actividad anticolinérgica, es decir, pacientes con puntuación cero tras aplicar la EA.
-) Pacientes “expuestos” o “en riesgo”: aquellos que tenían prescrito o tomaban al menos un medicamento con actividad anticolinérgica, es decir, pacientes con puntuación mayor que cero.

Se establecieron las siguientes variables:

-) Variable independiente: carga anticolinérgica calculada con cada una de las escalas anticolinérgicas.
-) Variables dependientes: estado cognitivo medido a través de las puntuaciones en Test de Pfeiffer, estado funcional según las puntuaciones de Índice de Barthel y Escala de Lawton y Brody, aparición de delirium en el último ingreso., número de caídas en los últimos dos meses, número de ingresos hospitalarios en los últimos doce meses y días totales de ingreso hospitalarios en los últimos doce meses.

Tal y como se ha descrito anteriormente, el momento seleccionado para analizar la relación entre dichas variables es previa a la inclusión del paciente en el proyecto IMPACTO, es decir, antes del alta en los incluidos tras ingreso, o en el mes anterior a la evaluación en consulta ambulatoria. Respecto a variables como *delirium*, caídas e

ingresos hospitalarios, se examinó la asociación entre carga anticolinérgica en el momento de la inclusión y la aparición de estos eventos de forma retrospectiva.

Para profundizar más en la posible relación de asociación entre la toma de fármacos anticolinérgicos y la presencia de eventos relacionados con reacciones adversas de estos medicamentos, se analizó no solo en función de la toma o no de fármacos anticolinérgicos, si no también, según los valores obtenidos de carga anticolinérgica según cada una de las escalas. Así, se estudiaría si a mayor carga anticolinérgica, mayor riesgo.

4.1.4. Análisis estadístico

Se creó una base de datos y se analizaron estadísticamente en el programa SPSS® (versión 22 para Windows).

La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central (media o mediana) acompañadas de una medida de dispersión (desviación estándar) así como máximos y mínimos.

Para analizar la asociación entre estar “expuesto” o “no expuesto” a fármacos anticolinérgicos según cada una de las escalas y las puntuaciones totales de los Índices Pfeiffer, Índice de Barthel e Índice de Lawton y Brody, primero se hace la global H de Kruskal-Wallis, si esta es significativa se pasa a comparar las categorías dos a dos con la U de Mann-Whitney, según seguían o no una distribución normal. Para analizar la asociación entre carga anticolinérgica con delirium y caídas se realizó la prueba ji-cuadrado o el test exacto de Fisher, según procedía.

Se describieron las puntuaciones del Índice de Pfeiffer, Barthel y Lawton y Brody y se recodificaron en cuartiles. Se realizó una regresión lineal mediante análisis bivariante para detectar posibles relaciones entre las variables y, posteriormente, un multivariante añadiendo factores de confusión para comprobar si existen variables que distorsionaban

la medida. Dichos factores de confusión fueron edad, sexo e Índice de Charlson, ajustándose el modelo anterior por estos factores.

Se obtuvo las medias e intervalos de confianza al 95% del Test de Pfeiffer, Índice de Barthel y Lawton y Brody para cada una de las puntuaciones obtenidas de carga anticolinérgica total, agrupando las puntuaciones mayores en un sólo grupo.

Se asumió que las diferencias encontradas tenían significación estadística cuando $p < 0.05$.

Se realizó un análisis de concordancia entre las diferentes escalas anticolinérgicas, obteniendo el coeficiente Kappa de Cohen así como su intervalo de confianza al 95%.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1.RESULTADOS DE LA FASE 1: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Se localizaron 1396 estudios, de los cuales, 394 eran duplicados y 888 fueron excluidos mediante revisión del título o resumen. De los 114 estudios revisados, 92 se excluyeron tras revisar el texto completo y se consideraron 3 estudios relevantes Durante la revisión de la bibliografía de estudios incluidos. Finalmente se incluyeron 25 (Figura 7).

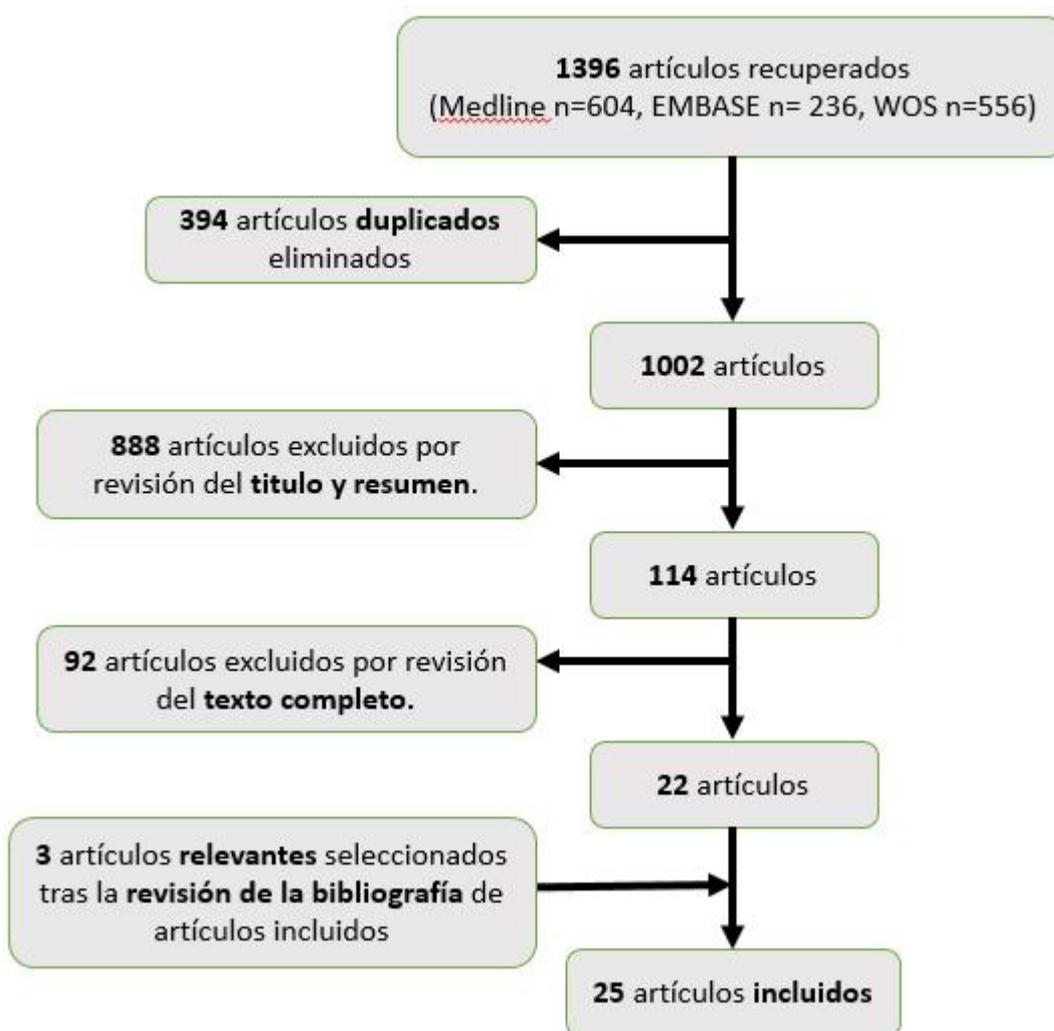


Figura 7: Diagrama de flujo de selección de los estudios incluidos en las fases de la revisión sistemática.

Se ha realizado una estrategia de búsqueda de alta sensibilidad para detectar y seleccionar todos los posibles artículos que hayan desarrollado y/o aplicado una escala

anticolinérgica en pacientes que se asemejen lo más posible a la población de estudio, los PP. Por esta razón, se han analizado un elevado número de artículos.

Aunque existen publicaciones que han seleccionado escalas y estudiado su utilidad clínica en pacientes mayores^{99, 134} (99) (134), **la presente revisión es la primera llevada a cabo para identificar escalas anticolinérgicas con potencial aplicabilidad en PP.**

A continuación, se detallan los motivos de exclusión de los 1002 estudios que no cumplieron los criterios definidos en la revisión (Figura 8).

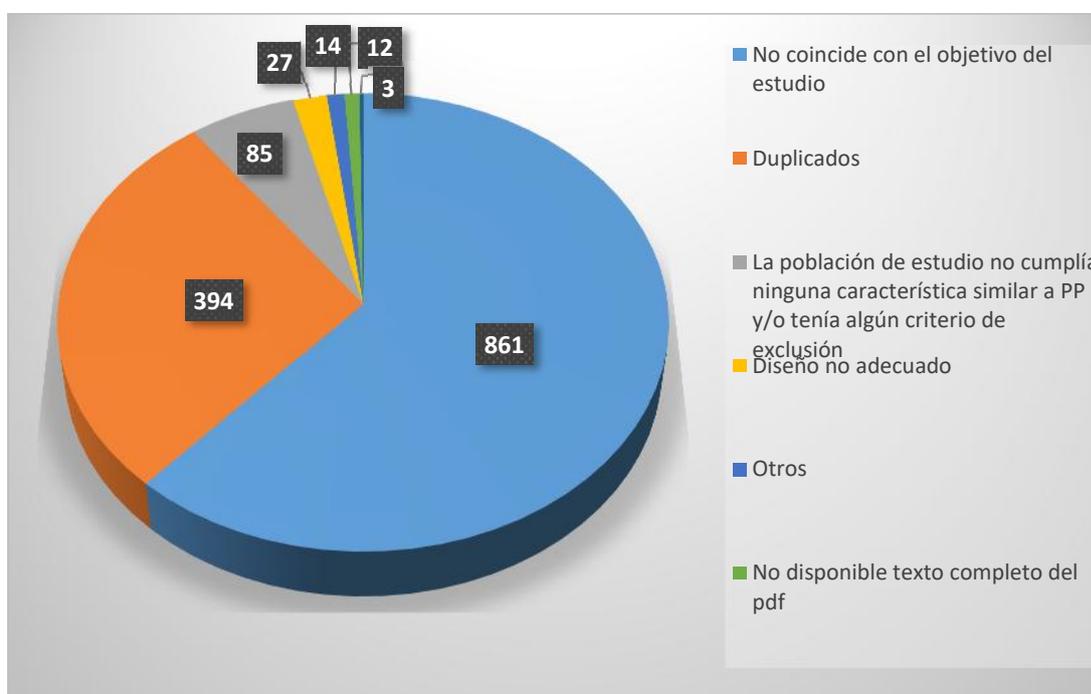


Figura 8: Motivos de exclusión del total de estudios encontrados en la revisión sistemática.

Se excluyeron 85/1396 trabajos tras comprobar que la población no se ajustaba a las características establecidas. Los motivos más destacables fueron: personas mayores que vivían en su domicilio (31/85), pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia grave (27/85) y pacientes que no cumplían la edad establecida, ya que no se especificaba y la media \pm desviación estándar incluía pacientes <60 años (6/85), entre otros.

Con la idea de ajustar lo más posible la población de estudio al PP, caracterizado por la presencia de comorbilidades, mayor fragilidad y estar polimedicados, se decidió definirlos más exhaustivamente en los criterios de selección, considerándose que aquellos que vivían en su domicilio, no respondían al concepto de PP, que generalmente tienen riesgo de deterioro funcional que condicionan un grado de dependencia que requieren un cuidador.

Se excluyeron 5 trabajos en los que se determinó la actividad anticolinérgica sérica para calcular la exposición a dichos fármacos. Aunque se trata del método *gold standard* para analizar la carga anticolinérgica, no estudian ni utilizan ninguna escala anticolinérgica. Dos de los trabajos incluidos en la revisión sí que realizan una medida de la actividad anticolinérgica sérica, pero formando parte de la metodología para desarrollar una escala anticolinérgica: Chew y ADS.

Por último, 6 trabajos de campo se excluyeron por no cumplir el primer criterio de inclusión, es decir, utilizaron escalas que no pudieron ser incluidas en el presente estudio por no cumplir alguno de los siguientes puntos: no se recuperó la lista de fármacos de la escala anticolinérgica, no se especificaba la categorización de los fármacos y/o no especificaba la metodología utilizada para su desarrollo.

5.1.1. Características de los estudios seleccionados en la revisión sistemática

En la Tabla 7 se resumen las principales características de los trabajos encontrados en la literatura.

Se incluyeron artículos publicados a partir de 2006 hasta el año de realización de la revisión, 2014. De los 25 documentos seleccionados, en 10 de ellos se describieron el desarrollo de una escala anticolinérgica. Por tanto, se identificaron un total de 10 escalas anticolinérgicas.

Por otro lado, 23 artículos fueron trabajos de campo que aplicaban las escalas en una población de estudio determinada. Aquellos que no lo aplicaron a una muestra de pacientes fueron: Chew *et al*⁹⁵, estudio experimental in vitro que analizó la actividad sérica de una lista de fármacos concreta; y Durán *et al*¹³⁴, el cual desarrolló una nueva escala de riesgo basada en otras ya publicadas.

Respecto al diseño de los estudios, se observó que la mayoría eran observacionales y de corte transversal. Destaca el trabajo de Kersten *et al*, por tratarse de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y simple ciego, cuyo objetivo fue analizar la aplicabilidad de la *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) en pacientes mayores frágiles con una puntuación ADS mayor o igual a 3¹³⁵. Para ello, en el grupo intervención se revisó el tratamiento farmacológico de forma sistematizada por un farmacéutico clínico, el cual realizó propuestas para disminuir la carga anticolinérgica calculada con ADS, frente al grupo control donde no se realizó la propuesta. Tras un seguimiento de 8 semanas se midió la función cognitiva, reacciones adversas periféricas como el flujo salival y la actividad anticolinérgica sérica. Como resultado relevante se obtuvo que, a pesar de conseguir una reducción significativa de la carga anticolinérgica según ADS, esta no mejoró la función cognitiva ni redujo significativamente la sequedad de boca ni la actividad anticolinérgica sérica.

La mayoría de los estudios tenían una media de 350 pacientes incluidos aproximadamente, salvo casos extremos, como el estudio de Mangoni *et al* con 71 pacientes¹³⁶ y Fox *et al* que analizaron los resultados en 13004 pacientes⁶⁴. Al compararlo con el presente estudio, se observa que nuestro tamaño de muestra está dentro de la normalidad, teniendo en cuenta las características restrictivas que tienen la población de PP.

Respecto a la población los estudios incluidos, ninguno de ellos ha sido realizado en PP específicamente, tratándose en su mayoría de pacientes con características similares a PP. Así, la población se caracterizó por ser de edad avanzada, encontrarse durante un episodio de hospitalización en plantas como Geriátrica o Medicina Interna, en residencias de ancianos y/o padecer alguna/s enfermedad/es crónica/s. Se hace lógico asumir que

este tipo de pacientes estén altamente polimedcados y sean más vulnerables a efectos adversos medicamentosos.

El trabajo de Sittironnarit *et al* cumplía parcialmente uno de los criterios de exclusión, ya que, aunque no estaba centrado en pacientes con Alzheimer, hubo un grupo reducido del total de pacientes (112/1112) que padecían esta enfermedad. Dado que cumplía todos los criterios de inclusión, la mayoría de su población no cumplía el criterio de exclusión y permitía la detección de una escala anticolinérgica, objetivo principal de la revisión, decidió incluirse¹³⁷.

Las variables estudiadas a destacar, por orden de frecuencia, fueron: deterioro cognitivo (11/25), deterioro funcional (10/25), mortalidad (4/25), duración del ingreso hospitalario (3/25), número de caídas (2/25), aparición de delirium (1/25) y reingreso hospitalario (1/25). Otros estudios, determinaron la actividad sérica de una serie de fármacos en una población concreta de pacientes¹⁰², la actividad anticolinérgica *in vitro*⁹⁵, entre otras. Por tanto, la mayoría de los trabajos fueron estudios observacionales cuyo objetivo principal era demostrar relación entre carga anticolinérgica con variables clínicas que medían importantes resultados en salud, como deterioro cognitivo y funcional o incluso mortalidad.

Tabla 7: Principales características de los trabajos incluidos en la revisión sistemática.

ESTUDIO	AÑO DE PUBLICACIÓN	DISEÑO	NÚMERO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LA POBLACIÓN	ESCALA ANTICOLINÉRGICA UTILIZADA	VARIABLES PRINCIPALES ESTUDIADAS
Ancelin et al ¹³⁸	2006	Estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal	372	Pacientes >60 años institucionalizados sin demencia	ABC	Función cognitiva y evaluación neurológica
Carnahan et al ¹⁰²	2006	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal	297	Pacientes de edad avanzada en centros de cuidados a largo plazo	ADS	Actividad anticolinérgica sérica
Hilmer et al ¹⁰⁵	2007	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal	3075	Pacientes >70 años que viven en la comunidad	DBI	Función cognitiva y física
Boustani et al ¹⁰⁴	2008	Revisión sistemática	3013	Pacientes de edad avanzada de atención primaria	ACB	Cálculo de carga anticolinérgica con ACB
Chew et al ⁹⁵	2008	Estudio in vitro	-	-	Chew	Actividad anticolinérgica
Han et al ¹⁰³	2008	Estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal	544	Pacientes varones >65 años, de atención primaria, con hipertensión arterial	Clinician-Rated Anticholinergic Score	Función cognitiva y funcional
Rudolph et al ⁷⁸	2008	Estudio observacional, analítica, ambispectivo, transversal	249	Pacientes >65 años en centros de larga estancia y atención primaria	ARS	Reacciones adversas a nivel periférico
Ehrt et al ¹⁴⁵	2010	Estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal	235	Pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson	AAS	Función cognitiva
Wilson et al ¹⁴⁷	2010	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal	602	Pacientes >70 años, institucionalizados	DBI	Estado físico
Fox et al ⁶⁴	2011	Estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal	13004	Pacientes >65 años, institucionalizados y que viven en la comunidad	ACB	Función cognitiva
Lowry et al ¹⁴³	2011	Estudio observacional, analítico, prospectivo y transversal	362	Pacientes >60 años, hospitalizados en Geriatría, frágiles y con multimorbilidad	ARS	Estado funcional, duración del ingreso hospitalario y mortalidad

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Sittironnarit et al¹³⁷	2011	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal	1112	Pacientes >60 años. Tres grupos: adultos sanos, con leve deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	ALS	Función cognitiva
Wilson et al⁶⁵	2011	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal	602	Pacientes >70 años, institucionalizados	DBI	Número de caídas
Gnjidic et al¹¹³	2012	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal	115	Pacientes >70 años, institucionalizados	DBI	Estado físico
Koshoedo et al¹⁴²	2012	Estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal	117	Pacientes >65 años, en rehabilitación ortopédica	ARS	Función cognitiva, física y duración de la estancia hospitalaria
Lowry et al¹³⁸	2012	Estudio observacional, analítico, prospectivo y transversal	362	Pacientes >60 años, hospitalizados en Geriátrica, frágiles y con multimorbilidad	DBI	Estado funcional, duración del ingreso hospitalario y mortalidad
Wilson et al¹⁴⁸	2012	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal	602	Pacientes >70 años, institucionalizados	DBI	Mortalidad
Best et al¹⁴⁹	2013	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal	329	Pacientes >65 años ingresados en Geriátrica o Rehabilitación	DBI	Número de caídas y aparición de delirium
Bostock et al¹⁴⁰	2013	Estudio observacional, analítico, prospectivo y transversal	271	Pacientes de edad avanzada (media 83 ± 7 años), hospitalizados en Geriátrica, procedentes de residencias de ancianos o residentes en la comunidad	DBI y ARS	Función cognitiva y estado funcional.
Durán et al¹³⁴	2013	Revisión sistemática	-	-	Durán	Desarrollo de una escala que incluye 7 escalas ya publicadas.
Kersten et al¹⁴⁶	2013	Ensayo clínico	87	Pacientes >73 años, frágiles e institucionalizados	ADS y Chew	Función cognitiva
Kersten et al¹³⁵	2013	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal	87	Pacientes >73 años, frágiles e institucionalizados	ADS y Chew	Función cognitiva y estado funcional.
Mangoni et al¹³⁶	2013	Estudio observacional, analítico, prospectivo y transversal	71	Pacientes >65 años, hospitalizados a la espera de intervención quirúrgica tras fracturas de cadera	ARS, ADS, ACB y DBI	Mortalidad
Pasina et al¹¹⁵	2013	Estudio observacional, analítico, prospectivo y transversal	1380	Pacientes >65 años con múltiples patologías, polimedicado,	ACB y ARS	Función cognitiva y estado funcional

Resultados y Discusión

				hospitalizados en Medicina Interna o Geriatría		
Dispennette et al¹⁵⁰	2014	Estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal	229	Pacientes >65 años, vulnerables	DBI y ARS	Reingreso hospitalario

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index.

5.1.2. Análisis de los resultados obtenidos en la revisión

5.1.2.1. Identificación de escalas de riesgo anticolinérgico

Se identificaron un total de 10 escalas anticolinérgicas: Durán 2013, ACB, ADS, ARS, Chew 2008, CrAS, *Anticholinergic Burden Classification (ABC)*, *Anticholinergic Load Scale (ALS)*, *Anticholinergic Activity Scale (AAS)* y DBI. Las principales características se recogen en la Tabla 8.

Este trabajo pone de manifiesto la gran variedad de escalas anticolinérgicas desarrolladas recientemente (años 2006-2013). En cuanto a la metodología empleada para el desarrollo de cada una de ellas, y, por tanto, en la lista de fármacos anticolinérgicos a incluir en ellas, la mayoría se basaron en escalas previamente publicadas, y/o la revisión teórica de fármacos con actividad anticolinérgica conocida y opiniones de expertos sobre su experiencia clínica con los fármacos anticolinérgicos estudiados.

Diferente fue el caso de Chew 2008, escala basada en un estudio *in vitro* con radiorreceptores⁹⁵. Así, midieron la actividad anticolinérgica en 107 fármacos, los más frecuentemente prescritos a pacientes mayores. A pesar de ser una escala elaborada con una base experimental y, por consiguiente, con gran valor de evidencia para utilizarla en pacientes, tiene algunas limitaciones. Una de las más importantes fue eludir metabolitos de algunos fármacos con unión a receptores muscarínicos conocida (por ejemplo, clozapina, oxibutinina y tolterodina). Tampoco tuvo en cuenta aquellos fármacos que, si bien no mostraron actividad anticolinérgica en el análisis *in vitro*, sus metabolitos tenían afinidad por receptores muscarínicos.

Esta variabilidad en el procedimiento de elaboración de las escalas repercute directamente en los medicamentos incluidos en cada una de ellas (que van desde 27 en ABC hasta 128 medicamentos en la lista original de DBI), y a la diferencia en la puntuación que se atribuyen a cada uno de ellos. Por ejemplo, furosemida se considera en ACB, AAS, Chew y ADS con una puntuación de 1, mientras que ABC lo considera con

3, la escala ARS no la incluye y Durán descarta su actividad anticolinérgica y otorga una puntuación de 0. Por otro lado, es notable la ausencia de ciertos fármacos considerados clásicamente de tipo anticolinérgico como biperideno, un fármaco antiparkinsoniano con una incuestionable actividad anticolinérgica (no disponible en Estados Unidos), mientras que otros del mismo grupo (prociclidina y trihexifenidilo) se incluyen con puntuaciones altas. Asimismo, es importante mencionar la ausencia de tiotropio, ampliamente utilizado en nuestro país, y que ipratropio solo esté incluido en la escala AAS y en la escala de Durán, la cual fue desarrollada como una lista única de medicamentos anticolinérgicos basada en siete escalas de riesgo. Sorprendentemente, la escala ADS no incluye ipratropio y tiotropio que ejercen su actividad farmacológica bloqueando directamente receptores muscarínicos, pero si incluye salmeterol-fluticasona. A su vez, también destaca la falta de algunos fármacos comercializados más recientemente como paliperidona, que probablemente comparte propiedades anticolinérgicas similares a risperidona que, si está incluida en las escalas ACB, ARS, ALS, CrAS, Durán y DBI.

Esto pone de manifiesto dos aspectos importantes. En primer lugar, adaptar las escalas anticolinérgicas a un país o a una población determinada, ya que no considerar fármacos con una clara actividad anticolinérgica comercializados y con una alta frecuencia de uso en pacientes mayores, repercute directamente en la estimación del riesgo anticolinérgico. En segundo lugar y por el mismo motivo, la actualización periódica para no hacer exclusiones importantes de fármacos con propiedades anticolinérgicas.

Respecto a la validación de las escalas anticolinérgicas, es decir, a la verificación de la utilidad de cada una por parte de sus autores, se observó que la mayoría (8/10) sí fueron validadas mediante diferentes metodologías. En 6/10 escalas anticolinérgicas, sus autores realizaron un estudio para evidenciar la utilidad de estas aplicándolas a una cohorte de pacientes concreto. Así, determinaron la relación entre carga anticolinérgica y variables clínicas determinadas, mayoritariamente deterioro cognitivo. Uno de los estudios más relevantes tanto por su elevado tamaño muestral (n=3075), como por sus importantes resultados en salud, fue el del Hilmer *et al* y su escala DBI, la cual demostró relación significativa tanto con deterioro cognitivo como con deterioro funcional¹⁰⁵. Por

otro lado, en 2/10 escalas anticolinérgicas, se comprobó la relación con la actividad anticolinérgica sérica en pacientes con delirium en un caso y mediante un bioensayo con radiorreceptores *in vitro* en otro.

Las dos escalas anticolinérgicas no validadas fueron Durán 2013¹³⁴ y ACB¹⁰⁴. En el primer caso, se trata de una lista uniforme de fármacos extraídos de siete escalas, previamente publicadas y validadas. En el caso de ACB es de una de las escalas más utilizadas en poblaciones de edad avanzada con diferentes características, en las cuales se han obtenido resultados tan importantes como asociación significativa con deterioro cognitivo, deterioro funcional e incluso mortalidad^{99, 115}. Además, existe una actualización posterior (2012) no recogida en el presente trabajo, al no encontrarse publicada en la literatura, como sí lo está la versión inicial.

Por otra parte, se revisó la vía de administración de los fármacos referida en las escalas anticolinérgicas. Resulta importante conocer esta particularidad, puesto que puede influir en la actividad anticolinérgica en mayor o menor medida. En este sentido, se sobreentiende que la vía de administración habitual es la vía oral. No obstante, se recogieron todas las observaciones realizadas por cada autor en la Tabla 8.

Durante el proceso de revisión, se comprobó que existía cierta confusión respecto al origen de la escala CrAS. Inicialmente, se desarrolló por Han *et al* en 2001, para conocer la gravedad de los síntomas de delirium en pacientes mayores¹⁰⁰ (la lista incluía 340 fármacos). En 2006, se modificó por Carnahan *et al* y cambiaron el nombre original: ADS¹⁰². Además, se validó mediante la determinación de la actividad anticolinérgica sérica en pacientes mayores. Por otro lado, Han *et al* en 2008, desarrolló otra relación de fármacos basada en la CrAS original, aunque más reducida (60 fármacos en total), con valor predictivo demostrado de deterioro cognitivo¹⁰³. En la presente revisión, se han descrito ADS y CrAS versión 2008 por cumplir los criterios de inclusión. Por tanto, se debe tener en cuenta que, aunque son dos escalas diferentes, ambas tienen un origen común.

Por último, cabe destacar las diferencias y particularidades de la escala DBI, tal y como se anticipaba en el apartado de “Metodología”.

En primer lugar, se trata de una herramienta que evalúa, no sólo el riesgo anticolinérgico, sino también sedante, mediante una fórmula matemática sencilla. Para el desarrollo de la ecuación, se asumió que, los efectos anticolinérgicos y sedantes de diferentes fármacos, eran aditivos de forma lineal⁹⁹. Así, la fórmula original fue la siguiente¹⁰⁵:

$$E/\alpha = \sum D / DR50 + D$$

Donde los parámetros de la ecuación representan:

E: efecto farmacológico.

α : constante de proporcionalidad.

D: dosis diaria del fármaco.

DR50: dosis diaria para alcanzar el 50% del máximo efecto en estado estacionario.

Debido a que DR50 era un término difícil de obtener, y por la necesidad de normalizarlo, se reconsideró sustituyéndolo por δ , quedando la siguiente fórmula:

$$\text{Carga total} = \sum D / \delta + D$$

Así, δ es la dosis diaria mínima efectiva o dosis mínima registrada en el país.

Dicho valor δ fue una estimación de DR50, de manera que asume que una dosis registrada debe tener cierta eficacia¹²³. Esta premisa permite ser flexibles, ya que el valor δ puede cambiar según la agencia reguladora de cada país. Se puede citar como ejemplo lo siguiente: diazepam tiene una dosis mínima registrada de 4 mg en Estados Unidos (también en nuestro país) y de 5 mg en Australia¹³⁸.

Respecto a los fármacos considerados anticolinérgicos y/o sedantes, se elaboró una lista de aquellos utilizados con mayor frecuencia en pacientes mayores. Estos medicamentos se extrajeron de dos manuales: *Mosby's Drug Consult* y *Physicians' Desk Reference*¹⁰⁵. Dado que la fórmula podía ser aplicada a cualquier fármaco con actividad anticolinérgica y/o sedante, el número de medicamentos incluidos puede variar.

Una de las limitaciones de DBI, es la dificultad para discernir entre fármaco anticolinérgico o sedante. Además, muchos de los fármacos considerados en la escala DBI tienen efectos tanto anticolinérgicos como sedantes. Por tanto, para el presente estudio se analizará la carga anticolinérgica y/o sedante de forma global (de aquí en adelante, se utilizará el término carga total que, referido a DBI, englobará exposición anticolinérgica y/o sedante). Otra limitación, es la propia estimación del DE50, ya que no tiene en cuenta aquellos pacientes con cambios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos. Todos los fármacos se consideran equivalentes, lo que puede llegar a sobreestimar o subestimar el efecto de la medicación en estos pacientes.

Tabla 8: Características de las escalas anticolinérgicas identificadas.

AUTOR (AÑO)	ESCALA	METODOLOGÍA DE SELECCIÓN Y CLASIFICACION DE LOS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS	Nº DE FÁRMACOS INCLUIDOS	CLASIFICACIÓN DEL POTENCIAL ANTICOLINÉRGICO DE LOS FÁRMACOS	VÍA DE ADMINSTRACIÓN CONSIDERADA	VALIDACIÓN (SI/NO)	POBLACIÓN EN LA QUE SE HA VALIDADO	BASE PARA LA VALIDACIÓN
Carnahan et al (2006)	ADS	Basada en una escala publicada (<i>Clinician-Rated Anticholinergic Score-modified version</i>) y opiniones de expertos.	117	Numérico:0-3	En su lista, especifica algunos fármacos por vía nasal, oftálmica y tópica (por ejemplo, ketotifeno oftálmico con puntuación 1).	SI	Pacientes de edad avanzada en centros de cuidados a largo plazo	Actividad anticolinérgica sérica.
Ancelin et al (2006)	ABC	Revisión de la actividad anticolinérgica sérica mediante ensayos publicados con radiorreceptores y opiniones de expertos.	27	Numérico:0-3	Aclara que tiene en cuenta el modo de administración del fármaco (tópico, nasal, oral, etc), sin embargo, no se ve reflejado en la lista.	SI	Pacientes >60 años en centros de larga estancia y sin demencia	Aplicado a la población de estudio: función cognitiva y evaluación neurológica.

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Hilmer et al (2007 y 2009)	DBI	Desarrollo de una fórmula por un grupo de expertos mediante un modelo aditivo simple.	128**	Fórmula: 0, <1y >1.	Especifica la vía oral y tópica con parches transdérmicos en algunos fármacos.	SI	Pacientes de edad avanzada	Aplicado a la población de estudio: estado físico y rendimiento cognitivo.
Boustani et al (2008)	ACB	Revisión sistemática de fármacos con actividad anticolinérgica y opiniones de expertos.	88	Numérico: 1-3:	No se especifica	NO	-	-
Rudolph et al (2008)	ARS	Revisión de fármacos con potenciales efectos anticolinérgicos y opiniones de expertos.	49	Numérico: 0-3	Especifica que no considera los fármacos tópicos.	SI	Pacientes >65 años en centros de larga estancia y atención primaria	Aplicado a la población de estudio: registro de reacciones adversas.
Chew et al (2008)	Chew	Análisis in vitro de actividad anticolinérgica mediante radioreceptores.	107	Categoría: 0, 0/+, +, ++ y +++	Aclara que sólo engloba fármacos orales.	SI	Fármacos prescritos en pacientes mayores	Actividad anticolinérgica in vitro

Resultados y Discusión

Han et al (2008)	CrAS	Basada en una lista de fármacos publicada (Summers et al) y en opiniones de experto.	60	Numérico:..0-3	Establece un valor cero a fármacos nasales y oftálmicos.	SI	Pacientes varones >65 años, de atención primaria y con hipertensión arterial	Aplicado a la población de estudio: memoria y función ejecutiva.
Ehrt et al (2010)	AAS	Basada en la escala de Chew, revisión de fármacos con actividad anticolinérgica y opiniones de expertos.	99	Numérico:..0-4	No especifica nada.	SI	Pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson	Aplicado a la población de estudio: rendimiento cognitivo.
Sittironnarit et al (2011)	ALS	Revisión de la actividad anticolinérgica sérica, escalas publicadas anteriormente y opiniones de expertos.	49	Numérico:..0-3	Establece un valor cero a fármacos nasales y oftálmicos	SI	Pacientes >60 años. Tres grupos: adultos sanos, con leve deterioro	Aplicado a la población de estudio: rendimiento cognitivo.
Durán et al (2013)	Durán	Revisión sistemática sobre escalas ya publicadas.	100	Numérico:..0-2	No se especifica	NO	-	-

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index.

*La consideración de la dosis en esta escala, significa que se tuvo en cuenta a la hora de elaborar la escala. La diferencia con DBI, es que su fórmula sí incluye la dosis diaria del fármaco que recibe el paciente.

** Variable según los formularios de cada país.

5.1.2.2. Análisis de los principales resultados en salud de los trabajos de campo incluidos

Tras la revisión de los trabajos incluidos, se observó que las escalas anticolinérgicas más utilizadas en pacientes con características similares a PP fueron: DBI (10/25), ARS (7/25), ADS (4/25) y ACB (3/25).

De forma general, la exposición acumulada a fármacos anticolinérgicos, calculada mediante escalas anticolinérgicas, se ha relacionado con el deterioro cognitivo y funcional en muchos trabajos^{64, 103, 105, 115, 137, 139, 139-145}. En la Tabla 9 se han detallado los resultados más importantes de cada artículo, ordenados por escalas anticolinérgicas.

Deterioro cognitivo

Las escalas que han mostrado asociación entre la carga anticolinérgica y el deterioro cognitivo son: DBI, ARS, ACB, ABC, AAS y CrAS.

En el caso de DBI, existe discrepancia en esta asociación, ya que el estudio que validó la herramienta con 3075 pacientes demostró asociación significativa entre la carga anticolinérgica y el deterioro cognitivo¹⁰⁵, mientras que, en el trabajo de Bostock *et al* con 271 pacientes, no hubo asociación entre ambas variables (también aplicando la ARS)¹⁴⁰. Estas diferencias podrían atribuirse a las distintas herramientas utilizadas para medir el estado cognitivo (*Digit Symbol Substitution Test* y *Abbreviated Mental Test*, respectivamente).

Por otra parte, el estudio REPOSI analizó la asociación entre la carga, medida con ACB y ARS, y el estado cognitivo con el *Short Blessed Test* (SBT), en 1380 pacientes¹¹⁵. La puntuación media de SBT para pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos (medido con ACB) fue superior a los que no los recibieron ($p=0.05$), es decir, mostraron un deterioro cognitivo. También destaca el resultado de Fox *et al*, por su elevado tamaño muestral con 13004 pacientes. Se observó un descenso en el *Mini-Mental State*

Examination (0.33 (IC95% 0.03-0.64); $p=0.03$), en pacientes que tomaban fármacos anticolinérgicos con puntuación 3 según ACB. Esto significa que existe una asociación entre carga anticolinérgica, originada por fármacos con la máxima puntuación en ACB, y deterioro cognitivo⁶⁴.

En contraposición, el grupo de Kerten *et al*^{135, 146}, cuestionan la utilidad de ADS en estos pacientes, por no encontrar mejora en la función cognitiva al reducir la exposición anticolinérgica. Es la única escala sin datos de asociación en las variables medidas (estado cognitivo, funcional y mortalidad).

Estado funcional

Los hallazgos respecto al estado funcional se han encontrado principalmente al emplear DBI y ARS. En general, ocho estudios concluyeron que una alta carga anticolinérgica tenía un impacto negativo en las funciones físicas y estado funcional^{103, 105, 115, 139-143}. En otros tres, no se encontró dicha asociación, cuyas escalas implicadas eran DBI, ARS y ADS^{135, 140, 147}.

La utilidad de DBI ha sido ampliamente demostrada en el estudio Hilmer *et al*¹⁰⁵. El uso de fármacos anticolinérgicos se asoció con un peor rendimiento físico calculado con *Health ABC Physical Function Score* (exposición anticolinérgica 2.08 vs 2.21 $p < 0.001$, en expuestos y no expuestos, respectivamente). Destaca también el estudio REPOSI, en el que se concluyó que ARS identificaba mejor que ACB los pacientes con deterioro cognitivo y funcional más graves, siendo de gran importancia en la detección de pacientes en riesgo¹¹⁵.

Mortalidad

Los resultados obtenidos respecto a la mortalidad son controvertidos. En dos estudios no se obtuvo asociación entre carga anticolinérgica, calculada con DBI, y mortalidad^{141, 148}. Sin embargo, en dos análisis se observó que, incrementos en la exposición anticolinérgica, determinada con ARS, se asociaron a mayor mortalidad^{136, 143}.

Concretamente, puntuaciones más altas de ARS predecían independientemente la mortalidad a 3 meses (HR 2.2 (IC95%, 1.2-3.7 p=0.006)¹³⁶. Por tanto, según la escala utilizada, la carga anticolinérgica puede estar o no asociada a mortalidad en este tipo de pacientes. Serán necesarios más estudios para poder obtener resultados más fiables y consolidados.

Otros resultados relevantes

El impacto de la exposición anticolinérgica en el número de caídas, duración de la estancia hospitalaria, riesgo de reingreso y delirium, aunque han obtenido resultados significativos de asociación, éstos han sido menos consistentes.

Se encontraron tres documentos que analizaron la asociación con la duración de la estancia hospitalaria¹⁴¹⁻¹⁴³, y sólo en uno de ellos se encontró relación entre carga anticolinérgica y duración del ingreso.

Respecto a la aparición de delirium, caídas y riesgo de reingreso, todos están relacionados con la carga anticolinérgica calculada con DBI, aunque sólo se han encontrado resultados en un artículo en cada caso^{65, 149-150}.

Tabla 9: Asociación entre carga anticolinérgica calculada por distintas escalas anticolinérgicas y resultados clínicos relevantes.

ESCALA UTILIZADA	ESTUDIO (AÑO)	POBLACIÓN DE ESTUDIO (N)	VARIABLES ESTUDIADAS RELEVANTES	ASOCIACIÓN	RESULTADO PRINCIPAL
DBI	Best <i>et al</i> (2013)	Pacientes >65 años ingresados en Geriatría o Rehabilitación (N=329)	Delirium	+	OR 2.95 (IC95% 1.34, 6.51)
	Gnjidic <i>et al</i> (2012)	Pacientes >70 años en residencia de ancianos (N=115)	<u>Estado físico:</u> <i>The Short Performance Physical Battery</i>	+	Beta -1.28 (IC95% -2.53, -0.04) ^a
	Wilson <i>et al</i> (2012)	Pacientes >70 años en residencia de ancianos (N=602)	Mortalidad	-	HR 1.19 (IC95% 0.82, 1.74) p=0.63
	Wilson <i>et al</i> (2011)	Pacientes >70 años en residencia de ancianos (N=602)	Nº de caídas	+	Tasa de Incidencia 1.90 (IC95% 1.30, 2.78)
	Wilson <i>et al</i> (2010)	Pacientes >70 años en residencia de ancianos (N=602)	<u>Estado físico:</u> Equilibrio ^b Velocidad de la marcha ^c	- -	“Expuestos” 3.3±0.1 vs “No expuestos” 3.6±0.2 p=0.02 -0.01 m/s p=0.3

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Bostock <i>et al</i> (2013)	Pacientes de edad avanzada, hospitalizados, procedentes o no de residencias de ancianos (N=271)	Estado funcional: Barthel Index	+	RR 2.96 (IC95% 1.21, 7.27) p=0.02
		Estado cognitivo: Abbreviated Mental Test	-	Coefficiente de correlación -0.106 p=0.084
Hilmer <i>et al</i> (2007)	Pacientes >70 años integrados en la sociedad (N=3075)	Estado físico: <i>Health, Aging, and Body Composition physical function Score^d</i>	+	“Expuestos a anticolinérgicos” 2.08 vs “No expuestos” 2.21 p<0.001
		Estado cognitivo: <i>Digit Symbol Substitution Test^e</i>	+	“Expuestos a anticolinérgicos” 34.5 vs “No expuestos” 35.5 p=0.045
Dispennette <i>et al</i> (2014)	Pacientes >65 años, vulnerables (N=229)	Riesgo de reingreso hospitalario	+	“DBI en pacientes con reingresos” 1.55±1.26 vs “DBI en pacientes sin reingreso” 1.00 ± 0.92 p=0.008
Mangoni <i>et al</i> (2013)	Pacientes >65 años, hospitalizados en espera de intervención quirúrgica tras fracturas de cadera (N=71)	Mortalidad	+	HR 3.2 (IC95% 1.1, 9.4) p=0.04
Lowry <i>et al</i> (2012)	Pacientes >60 años, hospitalizados en Geriátrica, frágiles y con multimorbilidad (N=362)	Estado funcional: Índice de Barthel	+	OR 0.71 (IC95% 0.55, 0.91) p=0.007
		Duración de la hospitalización	+	HR 1,23 (IC95% 1.06, 1.42) p= 0.005

Resultados y Discusión

			Mortalidad	-	HR 1.17 (IC95% 0.72, 1.90) p= 0.52
ARS	Rudolph <i>et al</i> (2008)	Pacientes >65 años en Geriatría y de Atención Primaria (N=249)	Incidencia de reacciones adversas anticolinérgicas	+	Cohorte retrospectiva RR 1.3 (IC95% 1.1, 1.6) c=0.74 y prospectiva RR 1.9 (IC95% 1.5, 2.5) c=0.77
	Pasina <i>et al</i> (2013)	Pacientes >65 años con múltiples patologías, polimedicado, hospitalizados en Medicina Interna o Geriatría (N=1380)	<u>Estado funcional:</u> Índice de Barthel	+	“Expuestos” 79.0 (IC95% 74.9, 83.0) vs “No expuestos” 85.2 (IC95% 84.0, 86.4) p=0.006
			<u>Estado cognitivo:</u> <i>The Short Blessed Test</i>	+	“Expuestos” 9.7 (IC95% 8.4, 10.9) vs “No expuestos” 8.3 (IC95% 7.9, 8.7) p=0.04 ^f
	Bostock <i>et al</i> (2013)	Pacientes de edad avanzada, hospitalizados procedentes o no de residencias de ancianos (N=271)	<u>Estado funcional:</u> Índice de Barthel <u>Estado cognitivo:</u> <i>Abbreviated Mental Test</i>	-	RR 1.16 (0.086, 1.59) p=0.32 -
Dispennette <i>et al</i> (2014)	Pacientes >65 años, vulnerables (N=229)	Riesgo de reingreso hospitalario	+	“ARS en pacientes con reingresos” 1.16±1.14 vs “ARS en pacientes sin reingresos” 0.53±1.45 p=0.0008	

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

ADS	Koshoedo <i>et al</i> (2012)	Pacientes >65 años, en rehabilitación ortopédica (N=117)	Duración de la estancia	-	Tasa de incidencia 0.98 (0.94, 0.92) p=0.27
			<u>Estado físico:</u> Índice de Barthel	+	IRR 0.97 (IC95% 0.95, 0.99) p=0.008
	Mangoni <i>et al</i> (2013)	Pacientes >65 años, hospitalizados en espera de intervención quirúrgica tras fracturas de cadera (N=71)	Mortalidad	+ ^g	HR 2.2 (IC 95% 1.2, 3.7) p=0.006
	Lowry <i>et al</i> (2011)	Pacientes >60 años, hospitalizados en Geriátrica, frágiles y con multimorbilidad (N=362)	<u>Estado funcional:</u> Barthel Index	+	OR 0.71 (IC95% 0.59, 0.86) p=0.001
			Duración de la hospitalización	-	HR 1.02 (IC95% 0.88, 1.17) p=0.82
			Mortalidad ^h	+	HR 3.66 (IC95% 1.70, 7.89) p=0.001
	Carnahan <i>et al</i> (2006)	Pacientes de edad avanzada en residencias de ancianos (N=297)	Actividad anticolinérgica sérica	+	R ² = 0.0947, p <0.0001
	Kersten <i>et al</i> (2013)	Pacientes >73 años, frágiles, en residencias de ancianos (N=87)	<u>Estado cognitivo:</u> <i>The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)</i>	-	Diferencia entre medias 0.54 (IC95% -0.91, 2.05) p=0.48 ⁱ
			<i>Mini-Mental State Examination</i>	-	Diferencia entre medias 0.39 (IC95% -0.96, 1.75) p=0.57

Resultados y Discusión

	Kersten <i>et al</i> (2013)	Pacientes >73 años, frágiles, en residencias de ancianos (N=87)	<u>Estado cognitivo:</u> <i>Mini Mental State Examination</i> <u>Estado funcional:</u> <i>Barthel's Index of Activity of Daily Living</i>	-	Beta -0.1 (IC95% -3.4, 3.1) p>0.05 (ADS>6)
	Mangoni <i>et al</i> (2013)	Pacientes >65 años, hospitalizados en espera de intervención quirúrgica tras fracturas de cadera (N=71)	Mortalidad	-	Beta 19.11 (IC 95% 0.2, 30.4) p>0.05 (ADS>6) HR 1.2 (IC95% 0.9, 1.6) p=0.15
ACB	Mangoni <i>et al</i> (2013)	Pacientes >65 años, hospitalizados en espera de intervención quirúrgica tras fracturas de cadera (N=71)	Mortalidad	-	HR 1.1 (IC95% 0.7, 1.8) p= 0.63
	Fox <i>et al</i> (2011)	Pacientes >65 años en residencias de ancianos o no (N=13004)	Mortalidad	+	OR 1.68 (IC95% 1.30, 2.16) p<0.001
			<u>Estado cognitivo:</u> <i>Mini-Mental State Examination</i>	+	0.33 (IC95% 0.03, 0.64) p=0.03 ^j
	Pasina <i>et al</i> (2013)	Pacientes >65 años con múltiples patologías, polimedicado, hospitalizados en Medicina Interna o Geriátrica (N=1380)	<u>Estado funcional:</u> Índice de Barthel <u>Estado cognitivo:</u> <i>The Short Blessed Test</i>	+	"Expuestos" 83.5 (IC95% 81.9, 85.0) vs "No expuestos" 86.3 (IC95% 84.4, 88.1) p = 0.03 "Expuestos" 8.9 (IC95% 8.4, 9.4) vs "No expuestos" 7.8 (IC95% 7.2, 8.4) p= 0.006 ^f

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

ABC	Ancelin <i>et al</i> (2006)	Pacientes >60 años, en residencias de ancianos y sin demencia (N=372)	Estado cognitivo ^k	+	OR 5.12 (IC95% 1.94, 13.51) p=0.001)
AAS	Ehrt <i>et al</i> (2010)	Pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson (N=235)	<u>Estado cognitivo:</u> <i>Mini-Mental State Examination</i>	+	Beta 0.229, p=0.04
ALS	Sittironnarit <i>et al</i> (2011)	Pacientes >60 años. Tres grupos: adultos sanos, con leve deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer (N=1112)	<u>Estado cognitivo:</u> Test de Stroop	+ ^l	F= 8.285, p = 0.004
CrAS	Han <i>et al</i> (2008)	Pacientes varones >65 años de Atención Primaria y con Hipertensión Arterial (N=544)	<u>Estado funcional:</u> <i>The Instrumental Activity of Daily Living Scale</i>	+ ^m	Beta 0.10 (IC95% 0.04, 0.17) p=0.001
			<u>Estado cognitivo:</u> <i>Hopkins Verbal Recall Test</i>	+ ^m	Beta 0.32 (IC95% 0.05,0.58) p=0.02

ACB: *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*, ADS: *Anticholinergic Drug Scale*, ARS: *Anticholinergic Risk Scale*, CrAS: *Clinician-Rated Anticholinergic Scale*, ABC: *Anticholinergic Burden Classification*, ALS: *Anticholinergic Load Scale*, AAS: *Anticholinergic Activity Scale*, DBI: *Drug Burden Index*.

(+) Asociación entre la carga anticolinérgica calculada y el resultado clínico (-) No hubo asociación entre la carga anticolinérgica calculada y el resultado clínico. (a) Valor beta: un aumento de 1 unidad en la puntuación DBI (equivalente a la exposición a 2 o más medicamentos anticolinérgicos y sedantes a la dosis mínima efectiva) pronosticó una disminución en la puntuación de *The Short Performance Physical Battery* de 1.28 (peor rendimiento), que ha demostrado ser clínicamente significativa. (b) La medida de equilibrio forma parte de una batería de pruebas físicas del test *Short Physical Performance Battery*. Así, la prueba de equilibrio puntúa un máximo de 5 puntos y a mayor puntuación, mejor rendimiento. (c) En análisis univariante se observó que un aumento de DBI se asoció con una disminución significativa de la velocidad de la marcha, sin embargo, en el análisis multivariante, perdió la significación estadística. (d) A mayor puntuación en la escala *Health, Aging, and Body Composition physical function Score*, mejor rendimiento físico. (e) A mayor puntuación en Digit Symbol Substitution Test, mejor función cognitiva. (f) Análisis bivariante (g) Análisis multivariante, mortalidad a 3 meses. (h) En pacientes con hiponatremia. (i) Tras 8 semanas de la intervención, la diferencia de medias ajustada en el recuerdo inmediato fue de 0.54 palabras entre el grupo de intervención (pacientes a los que se les reduce la carga anticolinérgica) y el control (pacientes a los que no se les reduce la carga anticolinérgica). (j) La

Resultados y Discusión

toma de fármacos anticolinérgicos se asocia con una disminución de 0,33 en el Mini-Mental State Examination, es decir, un empeoramiento, que aquellos que no tomaron fármacos anticolinérgicos. (k) Hubo asociación en los siguientes ítems: tiempo de reacción, atención, retraso en la memoria no verbal, memoria narrativa, construcción visuoespacial y tareas de lenguaje. No hubo asociación en tareas de razonamiento, memoria de listas de palabras inmediata y diferida y la memoria implícita. (l) En el grupo de adultos sanos. (m) Un aumento de 1 punto en la escala supuso un deterioro en cada variable.

5.1.3. Conclusiones de la revisión sistemática

Esta revisión pone de manifiesto el elevado número de escalas anticolinérgicas para estimar el riesgo anticolinérgico existente en la literatura, así como la elevada variabilidad en el método y procedimiento de elaboración de cada una. En consecuencia, aunque todas están elaboradas con el mismo objetivo, el resultado obtenido por cada una de ellas puede variar cuando se aplica a un mismo paciente, según los fármacos considerados anticolinérgicos y la puntuación que cada escala atribuye a cada fármaco.

Así, los resultados en salud más frecuentemente analizados en los trabajos seleccionados son el estado cognitivo y funcional, con los cuales se ha visto asociación entre carga anticolinérgica y un empeoramiento de ambos *ítems*, no sin controversias en algunos trabajos donde no se demostraba dicha relación. La escala DBI fue la que reunía el mayor número de trabajos de campo, algunos de ellos analizando el resultado en salud más importante como es la mortalidad, obteniendo resultados contradictorios.

A pesar del número tan elevado de escalas anticolinérgicas publicadas, no existen estudios que las hayan aplicado todas en una misma población de pacientes para compararlas, detectar discrepancias y similitudes entre ellas en cuanto a resultados de salud se refiere. Por tanto, es imprescindible analizar y comparar la utilidad de cada escala anticolinérgica en la identificación de pacientes con alto riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos, aplicándose sobre una misma y amplia población de PP y, así, analizar la relación entre exposición anticolinérgica y diferentes variables clínicas.

5.1.4. Actualización de la revisión sistemática

Tras la finalización de la revisión sistemática realizada en 2014, se han publicado multitud de trabajos sobre escalas anticolinérgicas. Se ha realizado una actualización de la revisión sistemática en la actualidad (2018) para detectar posibles escalas nuevas que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en nuestra revisión sistemática.

Aunque no se procede a profundizar en cada uno de los trabajos recientemente localizados, sí se detalla a continuación en qué consisten las últimas escalas anticolinérgicas creadas, aplicables a nuestra población de estudio. Se han identificado tres escalas anticolinérgicas, de las cuales, sólo una de ellas es una lista de fármacos siguiendo con el modelo clásico de escalas anticolinérgicas, las otras dos están basadas en la DBI.

En 2015 Gray *et al* desarrolló una fórmula similar a DBI para calcular la exposición a fármacos anticolinérgicos. En ella, tiene en cuenta tanto la dosis prescrita como la duración de todo el tratamiento (Figura 9). En la relación de fármacos considerados anticolinérgicos solo tiene en cuenta los de alta potencia según la escala de Durán y basándose en trabajos de farmacología¹⁵¹.

$$\begin{aligned}
 \text{Meclizine SSD:} \quad \sum \text{Meclizine fills} &= \frac{2 \text{ fills (90 tablets)}(25 \text{ mg})}{25 \text{ mg}^*} = 180 \text{ SDD} \\
 \text{Oxybutynin SSD:} \quad \sum \text{Oxybutynin fills} &= \frac{6 \text{ fills (60 tablets)}(10 \text{ mg})}{5 \text{ mg}^*} = 720 \text{ SDD} \\
 \text{TSDD} = 180 \text{ SDD}_{\text{Meclizine}} + 720 \text{ SDD}_{\text{Oxybutynin}} &= 900
 \end{aligned}$$

SDD: dosis diaria estandarizada. TSDD: dosis diaria estandarizada total.

Figura 9: Ejemplo del cálculo realizado para calcular la carga anticolinérgica en el trabajo de Gray et al.

Por otro lado, en 2017 se publicó la escala MARANTE, también similar a DBI pero más compleja. La carga anticolinérgica se calcula multiplicando los valores de potencia y la dosis diaria de cada medicamento. Para determinar la potencia se basa en la escala de Durán y para la dosis tiene en cuenta un espectro de dosificación. En su lista incluye 41 fármacos¹⁵². Utilizada en una cohorte de ancianos mostró que al utilizar esta escala aquellos pacientes con mayor exposición anticolinérgica presentaron mayor riesgo de mortalidad y hospitalización¹⁵³.

Por último, la escala anticolinérgica más reciente encontrada hasta el momento es la desarrollada por Kiesel *et al* en 2018. Se trata de una lista que intenta incluir todos los fármacos de las escalas anticolinérgicas publicadas con el objetivo de homogeneizar las diferencias encontradas en cada una de ellas. Realiza un trabajo similar a Durán *et al*, aunque indica en todo momento que está desarrollada para el uso de prescriptores de Alemania adaptándola a su población. Para ello realiza una actualización de los fármacos que están disponibles en este país. Incluye un total de 548 fármacos¹⁵⁴.

Hasta el momento no se han localizado trabajos de campo con estas escalas más allá de estos estudios y todos concluyen que dichas herramientas necesitan ser validadas.

5.2. RESULTADOS DE LA FASE 2: DISEÑO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA HERRAMIENTA WEB PARA EL CÁLCULO DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA

5.2.1. Desarrollo de la herramienta web

La creación de la herramienta web se llevó a cabo como parte del presente trabajo de tesis doctoral y contando con el apoyo del Grupo de Investigación de Farmacoterapia y Cronicidad de Sevilla¹⁵⁵.

El desarrollo técnico de la herramienta web se llevó a cabo por una empresa externa llamada Talemnology® dedicada a la transferencia al mercado en forma de *medical devices*, de resultados de investigación generados por grupos de investigación clínica o de bioingeniería con clara viabilidad técnica y económica.

El desarrollo de la herramienta se realizó en tres fases, revisando en primer lugar un borrador de la herramienta, posteriormente la versión preliminar y, por último, antes de difundirla, validación de la versión final.

5.2.1.1. *Elaboración del borrador de la herramienta web*

En primer lugar, se elaboró una base de datos en Microsoft Excel® que sirvió de soporte a la herramienta web para la función de calculadora (Anexo 7). De esta forma, se fue creando minuciosamente un archivo fuente con todos los medicamentos incluidos en cada una de las escalas anticolinérgicas. A cada fármaco se le otorgaron las puntuaciones establecidas por cada una de las escalas de riesgo anticolinérgico de manera que, cada línea correspondía a un fármaco y cada columna a la puntuación establecida por la escala.

DBI, al ser distinta al resto de escalas, incorpora otros datos al archivo fuente. La fórmula de DBI utiliza la dosis diaria mínima registrada o autorizada en el Formulario Nacional como una estimación de la dosis requerida para proporcionar el 50% del efecto máximo¹²³. DBI se ha calculado y validado frente a una variedad de resultados clínicos en diferentes continentes, países y escenarios, incluidos los Estados Unidos¹⁰⁵, Australia¹⁵⁶, el Reino Unido¹⁴¹, y Finlandia¹¹³.

Por tanto, con objeto de adaptar esta información a nuestro medio, se realizó una revisión de los fármacos considerados como anticolinérgicos y/o sedantes por el autor para determinar la dosis diaria mínima efectiva establecida en nuestro país. Para ello, se examinaron las fichas técnicas de los fármacos en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios¹²² recogiendo la dosis diaria mínima registrada. Finalmente, se añadieron a la base de datos los fármacos con actividad anticolinérgica y/o sedante considerados por DBI y el valor de "dosis diaria mínima recomendada". A continuación, en la Tabla 10, se detallan los fármacos considerados en DBI y su valor delta revisados y adaptados a nuestro país.

Tabla 10: Listado de fármacos incluidos en DBI y la "dosis mínima recomendada" o valor δ correspondiente a cada uno.

FÁRMACOS INCLUIDOS EN DBI	Valor δ (mg)
Alfuzosina	7.5
Alprazolam	0.5

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Amitriptilina	25
Aripiprazol	10
Asenapina	10
Baclofeno	15
Benzotropina	0.5
Bromfeniramina	9
Bromocriptina	1.25
Buspirona	10
Carbamazepina	200
Cetirizina	10
Ciclobenzaprina	20
Ciproheptadina	4
Citalopram	10
Clomipramina	10
Clonazepam	1.5
Clonidina	0.15
Clorazepato	5
Clordiazepoxido	5
Clorfeniramina	4
Clorpromazina	25
Clozapina	12.5
Codeína	28.7
Dexclorfeniramina	6
Dextrometorfano	60
Diazepam	4
Diciclomina=Diclooverina	5
Difenhidramina	50
Dimenhidrinato	50
Disopiramida	400
Doxazosina	1
Doxepina	25
Doxilamina	12.5
Escitalopram	10
Fenelzina	15
Fenitoína	300
Fenobarbital	50
Fentanilo transdérmico	0.012
Fesoterodina	4
Flavoxato	200
Fluoxetina	20
Flurazepam	30
Gabapentina	300
Haloperidol	1.5
Hidromorfina	4

Resultados y Discusión

Hidroxizina	25
Imipramina	10
Lamotrigina	25
Levetiracetam	500
Levocetirizina	5
Litio	400
Loperamida	2
Loratadina	10
Lorazepam	1
Meclizina	25
Metadona	5
Metildopa	250
Metocarbamol	500
Metoclopramida	10
Mirtazapina	15
Morfina intravenosa	4
Morfina oral	10
Nabilona	2
Nortriptilina	10
Olanzapina	5
Orfenadrina	100
Oxazepam	10
Oxcarbazepina	600
Oxibutinina	15
Oxicodona	20
Paliperidona	3
Paroxetina	20
Perfenazina	8
Pimozida	1
Pramipexol	0.264
Prazosina	1
Pregabalina	150
Primidona	250
Propantelina	22.5
Quetiapina	50
Risperidona	0.5
Ropinero	0.25
Selegilina oral	5
Sertralina	50
Silodosina	8
Solifenacina	5
Tamsulosina	0.4
Terazosina	1
Tiagabina	5

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

Tiotixeno	10
Tizanidina	6
Tolterodina	4
Tramadol	150
Tranilcipromina	10
Trazodona	100
Triazolam	0.125
Trifluoperazina	4
Trihexifenidilo	1
Trimipramina	25
Trospio	40
Venlafaxina	75
Zaleplon	5
Ziprasidone	40
Zolpidem	5
Ácido Valproico	200

En el Anexo 7 se listan todos los fármacos anticolinérgicos y/o sedantes incluidos en la herramienta desarrollada (un total de 262 principios activos), seleccionado por estar incluido como tal en cualquiera de las 10 escalas anticolinérgicas identificadas en la revisión sistemática y aplicables a nuestra población de estudio.

5.2.1.2. Versión preliminar de la herramienta web

Una vez desarrollada la versión inicial de la herramienta, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la misma que implicaba comprobación de los siguientes aspectos:

-) Aspecto visual del sitio web.
-) Textos libres para la definición de la herramienta y detallar el funcionamiento.
-) Erratas en la base de datos.
-) Cálculo general de la carga anticolinérgica.
-) Presentación de los resultados en diferentes tablas.
-) Categorización del riesgo anticolinérgico según la interpretación de los autores de cada escala anticolinérgica.
-) Código de colores según el riesgo anticolinérgico de cada escala anticolinérgica.
-) Datos de contacto.

En esta versión *demo*, trabajaron todos los miembros del grupo de investigación por orden de responsabilidad. En primer lugar, se revisaron todos los aspectos por la primera investigadora que describió las mejoras y aportaciones principales, seguido del resto de investigadores (tres en total) para completar y aprobar la versión final.

5.2.1.3. Versión final de la herramienta web: “Anticholinergic Burden Calculator”

Una vez desarrollada la versión final, se realizó la fase de pilotaje de la misma para asegurar su correcto funcionamiento y poder rectificarlo en caso de errores antes de la puesta en marcha en la comunidad científica.

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Con este objetivo, se seleccionaron pacientes de la muestra total de PP utilizados en el presente estudio de asociación, así realizar el cálculo manual de carga anticolinérgica y comparar los resultados obtenidos con los de la herramienta web.

De esta forma, se tomó una muestra de 35 pacientes, se revisaron 310 fármacos y tras el cálculo, **hubo un 100% de acuerdo entre ambas formas de calcular la carga anticolinérgica**. A continuación, se muestran los datos procedentes del cálculo de carga anticolinérgica (Tabla 11).

Tabla 11: Resultados del cálculo de carga anticolinérgica de forma manual y con la herramienta web.

ESCALAS	ACB		ARS		Chew		ADS		AAS		ALS		CrAS		Durán		ABC		DBI		
	Man	Herr	Man	Herr	Man	Herr	Man	Herr	Man	Herr	Man	Herr	Man	Herr	Man	Herr	Man	Herr	Man	Herr	
PACIENTES																					
1	4	4	1	1	4	4	2	2	4	4	2	2	2	2	1	1	3	3	0,50	0,50	
2	2	2	0	0	2	2	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	6	6	0,00	0,00	
3	1	1	0	0	4	4	4	4	7	7	1	1	1	1	3	3	3	3	0,50	0,50	
4	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	3	0,00	0,00	
5	1	1	0	0	2	2	2	2	5	5	0	0	0	0	2	2	3	3	0,80	0,80	
6	1	1	0	0	1	1	2	2	5	5	0	0	0	0	2	2	3	3	0,50	0,50	
7	1	1	0	0	2	2	1	1	5	5	0	0	0	0	2	2	3	3	0,00	0,00	
8	3	3	2	2	2	2	2	2	5	5	3	3	1	1	4	4	3	3	0,50	0,50	
9	5	5	1	1	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	3	3	0,50	0,50	
10	1	1	0	0	1	1	2	2	5	5	0	0	0	0	2	2	3	3	0,00	0,00	
11	1	1	4	4	1	1	3	3	5	5	1	1	3	3	4	4	3	3	0,80	0,80	
12	2	2	0	0	2	2	2	2	5	5	1	1	1	1	3	3	5	5	0,51	0,51	
13	1	1	0	0	1	1	3	3	5	5	0	0	0	0	2	2	3	3	1,00	1,00	
14	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	3	0,00	0,00	
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	
16	2	2	0	0	2	2	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	6	6	1,25	1,25	
17	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	3	3	0	0	3	3	0,50	0,50	
18	4	4	1	1	5	5	2	2	4	4	4	4	2	2	1	1	3	3	1,16	1,17	
19	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

21	2	2	0	0	2	2	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	6	6	0,50	0,50
22	2	2	0	0	3	3	3	3	7	7	3	3	0	0	3	3	5	5	0,50	0,50
23	2	2	0	0	3	3	3	3	6	6	2	2	0	0	2	2	6	6	0,50	0,50
24	1	1	0	0	1	1	2	2	5	5	0	0	0	0	2	2	3	3	0,00	0,00
25	1	1	0	0	3	3	4	4	5	5	1	1	1	1	2	2	3	3	0,50	0,50
26	1	1	0	0	1	1	1	1	5	5	0	0	0	0	2	2	3	3	1,00	1,00
27	6	6	2	2	5	5	6	6	4	4	3	3	4	4	3	3	6	6	0,00	0,00
28	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,26	2,27
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00
30	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	3	0,00	0,00
31	1	1	0	0	1	1	2	2	5	5	0	0	0	0	2	2	3	3	0,00	0,00
32	2	2	0	0	1	1	1	1	5	5	0	0	1	1	2	2	3	3	0,00	0,00
33	1	1	0	0	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	3	3	0,00	0,00
34	1	1	0	0	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	3	3	0,00	0,00
35	4	4	1	1	6	6	2	2	4	4	3	3	2	2	1	1	3	3	0,00	0,00

Man: Cálculo manual de carga anticolinérgica. Herr: Cálculo de la carga anticolinérgica con la herramienta web.

La versión final de la herramienta web quedó disponible para su uso libre y gratuito en mayo de 2016. A continuación, se muestra la portada de la versión final de la herramienta web, nombrada finalmente como **Anticholinergic Burden Calculator**¹⁵⁷ (Figura 10).

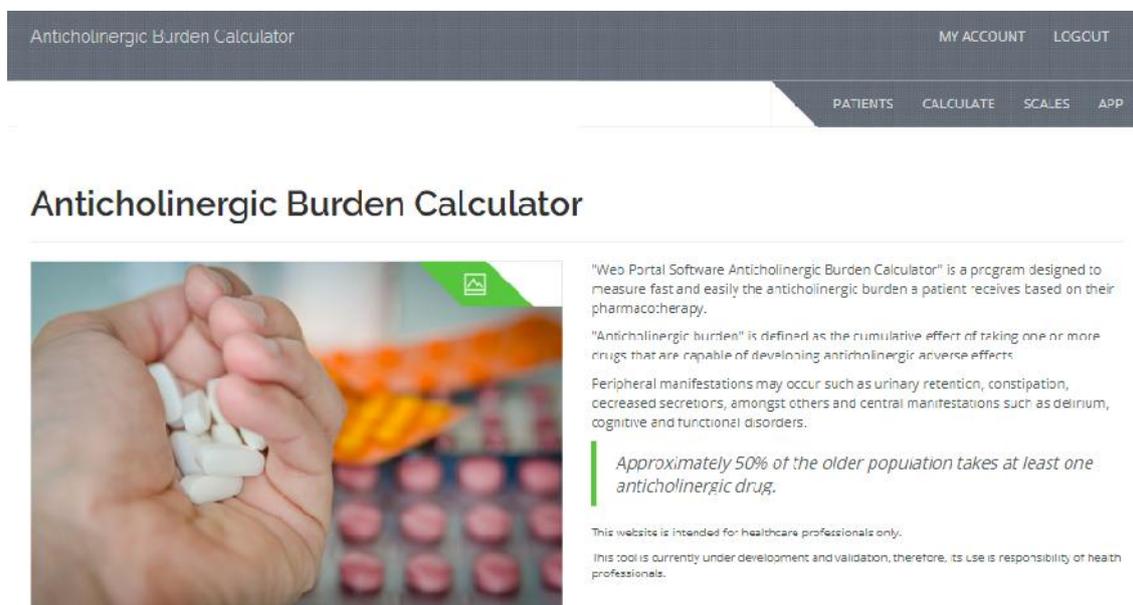


Figura 10: Portada de la herramienta web “*Anticholinergic Burden Calculator*”.

5.2.2. Funcionalidad de la *Anticholinergic Burden Calculator*

Para hacer uso de la herramienta web, el único requerimiento para el usuario es que debe registrarse para obtener una contraseña. A continuación, se resumen las funciones que tiene disponible la herramienta web:

1. Cálculo de carga anticolinérgica.

Es la pantalla donde se introducen los fármacos que toma el paciente para realizar el cálculo de la carga anticolinérgica total. Para ello, se muestra una caja de búsqueda donde se encuentran todos los fármacos considerados como anticolinérgicos por las diez escalas identificadas en la revisión sistemática. En el caso de fármacos anticolinérgicos y/o sedantes incluidos en la DBI, se debe introducir la dosis total diaria

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

que recibe el paciente de dicho fármaco. Por ejemplo, un paciente que toma clorazepato 5 mg cada 12 horas, se debe indicar una dosis total de 10 mg.

Es importante resaltar que la introducción de los fármacos anticolinérgicos que toma el paciente se realiza una sola vez. De esta forma, una vez identificados todos los medicamentos, solo habría que seleccionar el botón de “Calculate” para que el cálculo se realice con las diez escalas anticolinérgicas a la vez.

A continuación, se muestra un ejemplo de la pantalla donde se realiza la selección de los fármacos anticolinérgicos y/o sedantes que toma un paciente (Figura 11).

Anticholinergic Burden Calculator

MY ACCOUNT LOGOUT

PATIENTS CALCULATE SCALES APP

Home / Calculate

Anticholinergic scales are defined as medication lists that classify drugs according to their anticholinergic potential. A patient's burden is the sum of the score for each drug included in the scale.

A total of 10 anticholinergic scales have been identified in the literature search*. They are as follows: Duran's scale, Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB), Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Chew's scale, Clinician-Rated Anticholinergic Scale (CRAS), Anticholinergic Burden Classification (ABC), Anticholinergic Load Scale (ALS), Anticholinergic Activity Scale (AAS) and Drug Burden Index (DBI)

Drug Burden Index is based on the calculation of a simple mathematical formula that takes into account the prescribed dose and the minimum effective dose of the drug. It is a scale developed to measure exposure to anticholinergic drugs and sedatives. The software calculate the total DBI. The delta values have been revised and adapted to the Spanish product information.

To calculate the anticholinergic load:

- You must enter the prescribed drugs.
- If it does not appear in the dropdown list, it is not included in any scale.
- In certain drugs, you must enter the total daily dose.

If you want to save results of your patients, register as a user and press Patients

*A.M. Villalba-Moreno, et al., Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients, Arch. Gerontol. Geriatr. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2015.10.002>

IPRATROPIUM

IMI

MIMPRAMINE

PRIMIDONE

TRIMIPRAMINE

Name	Total daily dose (mg)
CLORAZEPATE	10
FUROSEMIDE	
IPRATROPIUM	

Calculate

Figura 11: Ejemplo del procedimiento de selección de fármacos en la herramienta web.

2. Resultados del cálculo de carga anticolinérgica.

Los resultados se ofrecen al usuario con tres tablas y un gráfico.

En la primera tabla se muestra la carga anticolinérgica total y la interpretación del riesgo anticolinérgico según los autores de las nueve escalas anticolinérgicas que comparten el mismo procedimiento de cálculo (es decir, todas excepto DBI que se presenta por separado). Además, para facilitar la lectura de los resultados, el riesgo se muestra con un código de colores de forma que, el rojo corresponde a alto riesgo anticolinérgico, amarillo a riesgo anticolinérgico medio y verde a bajo riesgo anticolinérgico.

En la segunda tabla, se pueden consultar los fármacos que hemos introducido y la puntuación que tiene asignada por cada escala anticolinérgica. De esta forma, se puede tomar como referencia para la optimización del tratamiento, por ejemplo, aquellos fármacos que puntúen más alto.

En la tercera tabla se muestran los datos según la escala DBI con sus respectivas dosis introducidas previamente, así como el riesgo anticolinérgico y/o sedante asociado a esta escala.

Por último, se muestran los mismos datos de carga anticolinérgica total en forma de gráfico, con el fin de observar rápidamente cuál de las escalas anticolinérgicas puntúa más alto.

Desde esta misma sección, existe la posibilidad de volver a la pantalla principal y continuar con la introducción de los fármacos, así, en caso de querer modificar alguno, no se pierde la selección de medicamentos que se había realizado.

Todos los datos del cálculo realizado se pueden exportar en un informe en formato PDF o en Excel®.

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

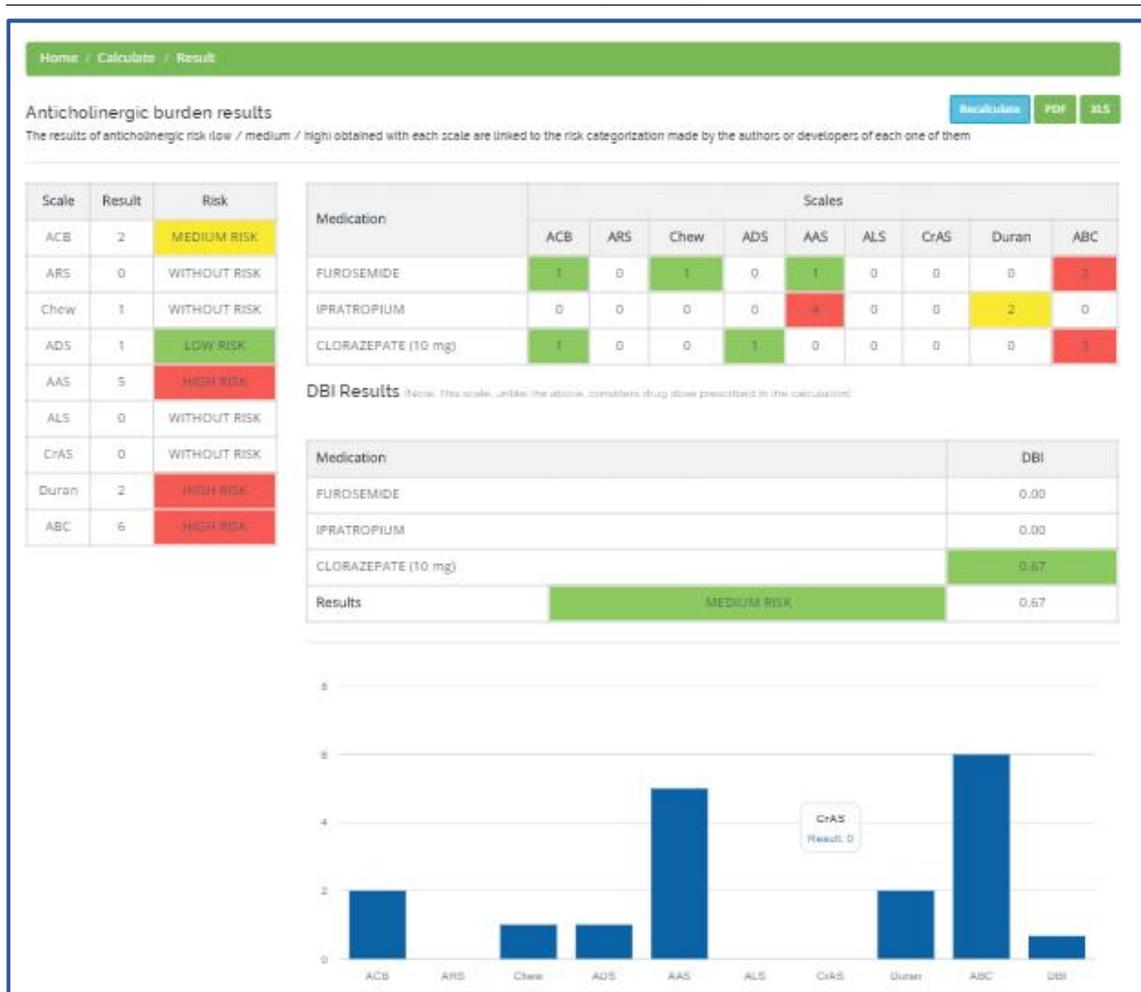


Figura 12: Ejemplo de resultados finales emitidos por la herramienta web

3. Histórico de pacientes.

Con la herramienta web, existe la posibilidad de llevar un registro de pacientes con los cálculos realizados a cada uno de ellos. Para ello, previamente se deben registrar los datos del paciente nuevo introduciendo un código anonimizado, fecha de nacimiento y observaciones. De esta forma, todos los cálculos que se realicen en este paciente quedarían almacenados y con posibilidad de editarlos en cualquier momento. A continuación, se muestra, primero, un ejemplo de un paciente registrado y, segundo, el histórico de cálculos realizados para dicho paciente (Figura 13).

Resultados y Discusión

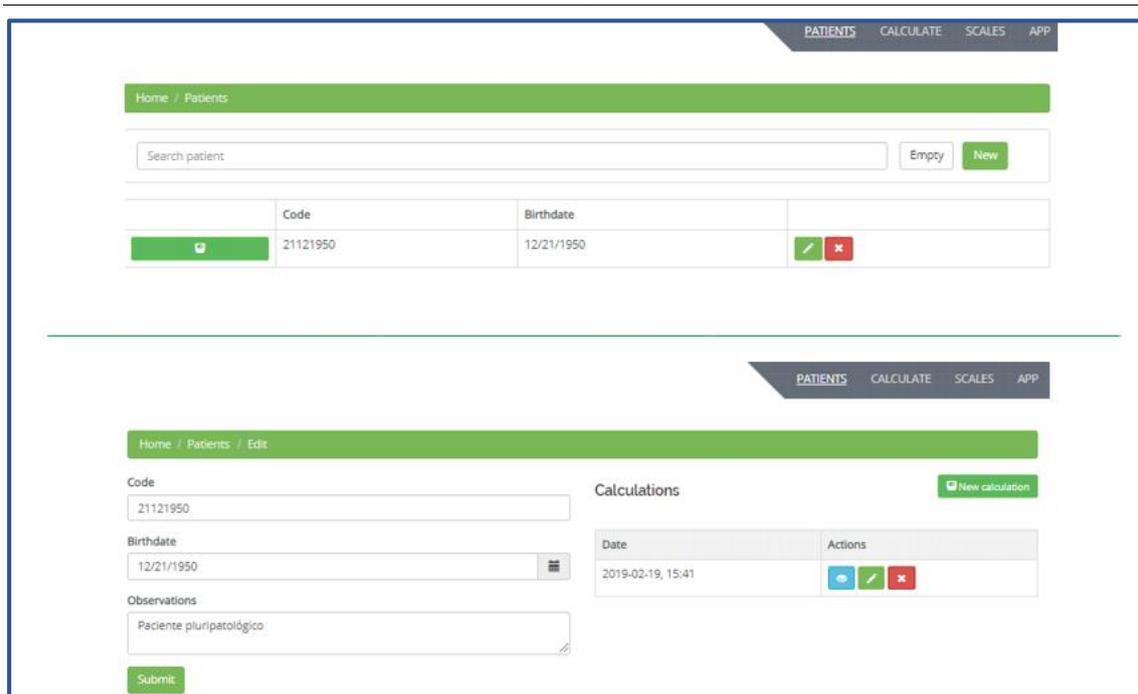


Figura 13: Ejemplo de la sección de histórico de pacientes.

5.2.3. Divulgación de la Anticholinergic Burden Calculator

Se propuso un plan de divulgación para dar a conocer la herramienta web a la comunidad científica. Se planificaron las siguientes estrategias de difusión:

-) A nivel local, se presentó en el Servicio de Farmacia del HUVR mediante una sesión clínica y en las I Jornadas Conjuntas de Unidades de Farmacia Hospitalaria y Centros Socio-Sanitarios, celebrada en Sevilla en 2018, presentándolo en un taller.
-) A nivel autonómico, se contactó con el Observatorio para la Seguridad del Paciente de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía cuya publicación se realizó en octubre de 2016¹⁵⁸. Además, se incluyó en el “Proyecto Zinkinn” cuya plataforma impulsa proyectos innovadores a través de la grabación de un video sobre la herramienta¹⁵⁹.
-) A nivel nacional, se difundió mediante correo electrónico masivo a los socios de la SEFH. Se presentó en varias comunicaciones a Congresos Nacionales de

Atención al Paciente Crónico y SEFH. Se publicó un manuscrito en la revista de Farmacia Hospitalaria¹⁶⁰.

) A nivel internacional, a través de la publicación en la revista nacional, se divulgó a nivel internacional por encontrarse indexada y tener el *abstract* disponible en *Pubmed*. Por otro lado, se presentó una comunicación en el Congreso Internacional *European Association of Hospital Pharmacists*.

De forma paralela, la empresa Talemnology llevó a cabo un trabajo de difusión en redes sociales de forma activa. Existen citas a la herramienta en blogs y miembros del equipo investigador han presentado en varias ocasiones ponencias con citas a la herramienta.

5.2.4. Registro de la propiedad intelectual

El registro de la propiedad intelectual fue realizado el 10 de mayo de 2017, con número de registro **RPI 201799901593003**.

5.2.5. Primera actualización de la herramienta *Anticholinergic Burden Calculator*

Tras varios meses en funcionamiento, se realizó una actualización recopilando algunas sugerencias propuestas por los usuarios, subsanando erratas, mejorando aspectos formales e incorporando versiones más actualizadas de algunas escalas anticolinérgicas (ADS y DBI). La escala ACB actualizada no pudo ser incorporada por motivos de derechos de autor. La versión actualizada de la calculadora estuvo disponible en septiembre de 2017. La principal mejora aportada es la facilidad para introducir los datos con fármacos que puntúen en DBI, ya que se incorporó un nuevo campo para la dosis de fármaco (inexistente en la versión inicial).

La aceptación por parte de los usuarios es cada vez mayor, sobre todo con la última actualización y el trabajo de difusión para darla a conocer entre la comunidad científica.

5.3. RESULTADOS DE LA FASE 3: ESTUDIO DE LA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS EN UNA COHORTE DE PP

5.3.1. Caracterización de pacientes incluidos

Para el presente estudio, se localizaron los PP incluidos en el proyecto IMPACTO, en el cual realizaron el cálculo del tamaño muestral de forma exigente y rigurosa. Se detalla a continuación, el cálculo del tamaño muestral del proyecto IMPACTO.

Así, para conseguir una reducción absoluta de 10 puntos en el resultado de eficacia primaria (reducción de la mortalidad del 40% en la cohorte no intervenida histórica a 30% en el grupo de intervención objeto de estudio del proyecto IMPACTO), y asumiendo una potencia del 80% y una probabilidad de error $\alpha=0.05$, utilizando el test de dos colas, el número necesario de pacientes a incluir resulta en 378. Contando con un porcentaje de pérdidas máximo tolerable del 15% durante el seguimiento, el tamaño muestral resultante ajustado a las pérdidas sería= $378 \times (1/1-0.15)= 445$ pacientes.

En total se incluyeron 420 pacientes en el proyecto IMPACTO.

Para el presente estudio, se intentó seleccionar de forma ambiciosa, todos los PP posibles del proyecto IMPACTO. **Finalmente, se incluyeron un total de 336 PP.** El principal motivo de pérdida de muestra fue la presencia de enfermedad de Alzheimer o demencia grave (50 pacientes), uno de los criterios de exclusión del presente estudio. El resto se debe a falta de información requerida para completar el análisis (fundamentalmente el perfil farmacoterapéutico).

5.3.1.1. Variables demográficas

La media de edad fue de 77.6 ± 8.7 años y la mediana, 78, con un máximo de 102 años y un mínimo de 43 años. El 53,6% (n=180) eran varones y el 46.4% (n=156), mujeres.

En el siguiente gráfico (Figura 14) se muestra la distribución de los pacientes según la edad, en su mayoría comprendidos entre 76 y 85 años.

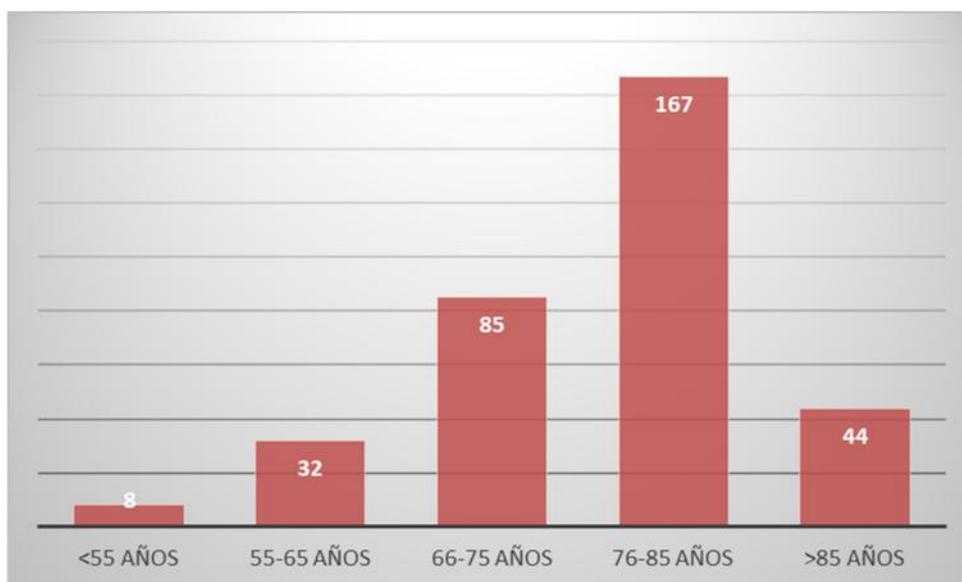


Figura 14: Distribución de los pacientes por grupo de edad.

Respecto a la relación edad-sexo, el grupo de las mujeres tienen una media de edad de 76.9 ± 9.0 mientras que los hombres tienen 77.0 ± 8.9 , muy similar entre ambos grupos.

5.3.2. Variables clínicas

De los 336 pacientes incluidos en el estudio, no fue posible obtener todas las variables clínicas de cada uno de ellos. Así, se recogiendo las puntuaciones del Test de Pfeiffer en 286 pacientes, el Índice de Barthel en 252 pacientes y el Índice de Lawton y Brody en 223 pacientes.

Los PP estudiados en la cohorte presentaron una mediana y rango intercuartílico de la función cognitiva de 1 (0-3) según el Test de Pfeiffer y una mediana de estado funcional de 80 (60-95) según el Índice de Barthel y de 3 (1-5) según el Índice de Lawton y Brody.

Por otro lado, presentaron una mediana del número de ingresos en los últimos 12 meses de 1 (1-2) y del total de días de ingreso en los últimos 12 meses de 11(6-22) días.

Además, el 19% de los PP en la cohorte presentaron caídas y 10% sufrieron episodios de *delirium*.

5.3.3. Perfil farmacológico

5.3.3.1. Fármacos más frecuentemente prescritos

De todos los principios activos registrados en la muestra de PP (un total de 235 fármacos), los diez más utilizados fueron omeprazol, furosemida, insulinas, ácido acetilsalicílico, nitroglicerina, ipratropio, simvastatina, acenocumarol, carvedilol y paracetamol (Tabla 12). Entre ellos, sólo furosemida e ipratropio se consideran fármacos anticolinérgicos. El 85,4% de los PP tenían prescritos furosemida de forma crónica.

Tabla 12: Fármacos más frecuentes en pacientes pluripatológicos.

FÁRMACOS	Nº DE PACIENTES	%
OMEPRAZOL	296	88.1
FUROSEMIDA	287	85.4
INSULINAS	231	68.7
ACETILSALICILICO ACIDO	221	65.8
NITROGLICERINA	144	42.9
IPRATROPIO	128	38.1
SIMVASTATINA	120	35.7
ACENOCUMAROL	103	30.6
CARVEDIOL	98	29.2
PARACETAMOL	97	28.9

5.3.3.2. Fármacos con actividad anticolinérgica

Se identificaron los fármacos con actividad anticolinérgica (considerando todos aquellos fármacos clasificados con actividad anticolinérgica por, al menos, una de las escalas anticolinérgicas). Así, el 30.2% del total de fármacos prescritos en la muestra de PP tienen actividad anticolinérgica (71/235). Los diez fármacos anticolinérgicos más frecuentes fueron, por orden decreciente de frecuencia: furosemida (26.3%), ipratropio (11.7%), fluticasona-salmeterol (7.4%), metformina (6.3%), Lorazepam (4.5%), doxazosina (4.0%), digoxina (2.8%), citalopram (2.2%), diltiazem (2.1%) y atenolol (2.0%).

A continuación, se detallan los fármacos anticolinérgicos más utilizados en la muestra de PP estudiada, así como el potencial de actividad anticolinérgica que presentan categorizada según las escalas anticolinérgicas identificadas en la revisión sistemática (Tabla 13).

Tabla 13: Fármacos anticolinérgicos más frecuentes en PP y su potencial anticolinérgico según la escala anticolinérgica.

FÁRMACOS	PACIENTES (%)	ESCALAS ANTICOLINÉRGICAS									
		ACB	ARS	Chew	ADS	AAS	ALS	CrAS	Durán	ABC	DBI*
FUROSEMIDA	85.4	1	0	1	0	1	0	0	0	3	No
IPRATROPIO	38.1	0	0	0	0	4	0	0	2	0	No
FLUTICASONA-SALMETEROL	24.1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	No

Resultados y Discusión

METFORMINA	20.5	0	0	1	0	0	1	0	0	0	No
LORAZEPAM	14.6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	Sí
DOXAZOSINA	13.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Sí
DIGOXINA	9.2	1	0	1	1	1	1	0	0	3	No
CITALOPRAM	7.1	0	0	2	0	2	1	0	1	0	Sí
DILTIAZEM	6.8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	No
ATENOLOL	6.5	1	0	0	0	0	0	1	0	0	No

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index.

*DBI: considerado anticolinérgico y/o sedante (SI/NO)

Es relevante destacar las diferencias encontradas en un mismo fármaco en cuanto al potencial anticolinérgico otorgado por cada escala. Así, furosemida, siendo el fármaco más frecuente en PP, se considera anticolinérgico por cuatro escalas, aunque tres de ellas con una puntuación baja. Otros como fluticasona-salmeterol, doxazosina o diltiazem son clasificados como anticolinérgicos por una sola escala y también con baja puntuación. A pesar de contribuir en baja medida al riesgo anticolinérgico, debido a su alta frecuencia de uso en PP, son fármacos a tener muy en cuenta la valoración global del tratamiento del paciente. Por otro lado, hay fármacos que destacan por su coincidencia en la clasificación de varias escalas, como es el caso de citalopram con una puntuación correspondiente a riesgo medio.

Agrupando por familia de fármacos, los más frecuentemente prescritos en orden descendente fueron: benzodiazepinas y análogos (30.2%), inhibidores alfa adrenérgicos (21.7%), antidepresivos (18.9%, de los cuales 13.9% correspondían a Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (ISRS)), antipsicóticos (9.3%), opiáceos (6.9%),

antiepilépticos (5.4%), antiespasmódicos (2.7%), antidiarreicos y antieméticos (2.3%), antihistamínicos (1.9%) y otros (0.7%).

Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Wilson *et al*, teniendo en cuenta que utilizaba la escala DBI para clasificarlos como anticolinérgicos y/o sedantes. Las diferencias más importantes radican en los inhibidores alfa adrenérgicos, ya que no aparecen en dicho trabajo y en nuestro análisis representan un 21.7%⁶⁵. Esta discrepancia se repite en otros trabajos donde tampoco se tiene en cuenta este grupo de fármacos¹⁶¹. Esto podría deberse a la tendencia de prescripción en el lugar del estudio (ambos hechos en Australia), ya que tanto el grupo de pacientes que es similar a PP (ancianos con comorbilidades) como la escala utilizada que incluye este grupo de fármacos como anticolinérgicos no explica esta disconformidad.

5.3.4. Cálculo de carga anticolinérgica

Se calculó la carga anticolinérgica de cada paciente (suma de puntos de cada fármaco anticolinérgico prescrito previos al ingreso hospitalario), según las nueve escalas anticolinérgicas referenciadas anteriormente (todas excepto DBI) (Tabla 14).

Tabla 14: Valores de carga anticolinérgica media obtenida en la cohorte de pacientes.

Carga anticolinérgica (media±DE)	
ACB	1.4±0.9
ARS	0.3±0.7
Chew	1.6±1.2
ADS	1.8±1.1
AAS	2.6±2.1
ALS	0.8±1.1
CrAS	0.5±0.9
Durán	1.1±1.1
ABC	2.8±1.8

En la Figura 15, se indica el número de pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos clasificados según la escala utilizada. Son pacientes que toman al menos un fármaco con propiedades anticolinérgicas.

Así, las escalas que destacan por localizar un alto porcentaje de pacientes en riesgo son de mayor a menor: ADS (91.7% de los PP toman al menos un fármaco anticolinérgico), Chew (88.1%), ACB (86.9%), AAS (85.1%) y ABC (79.5%).

Casi todas ellas tienen en común un fármaco incluido en su listado: furosemida. Al tratarse de un fármaco ampliamente utilizado en pacientes mayores, según estas escalas la mayoría de los PP estarían en riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos. Tres de las cuatro escalas que consideran furosemida como fármaco anticolinérgico (ACB, Chew 2008 y AAS), categorizan el fármaco en nivel uno, por lo que se debe interpretar con cautela a la hora de detectar pacientes en riesgo. Como se ha referido anteriormente, resulta útil tenerlo en cuenta en la valoración global cuando la carga total es elevada.

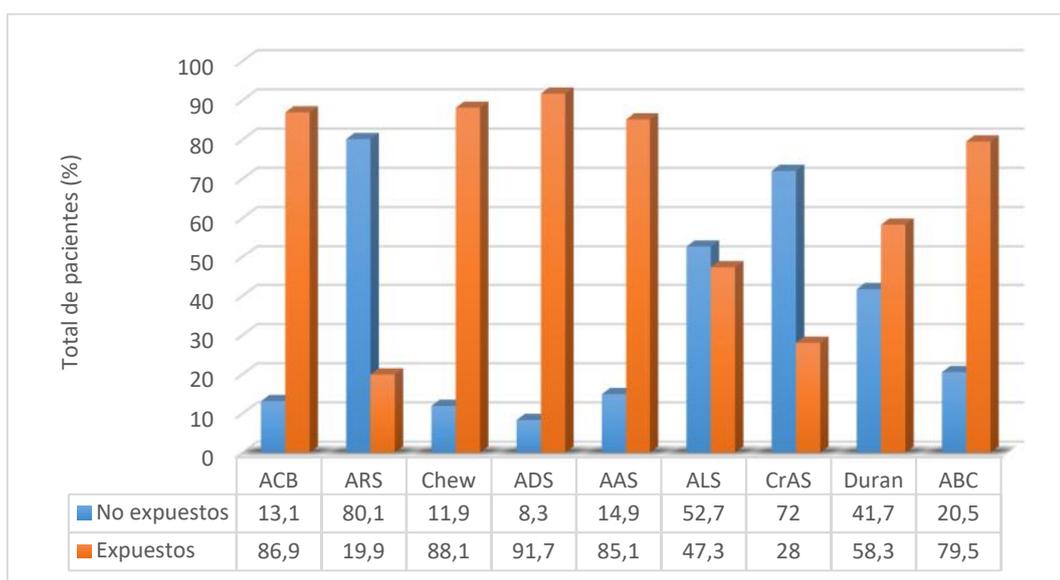


Figura 15: Distribución de pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica, según la escala anticolinérgica utilizada.

Hay grandes diferencias entre las escalas anticolinérgicas para detectar pacientes en riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos. La variabilidad obtenida según la escala anticolinérgica aplicada se debe fundamentalmente a los fármacos que se incluyen en cada una de ellas, así como el grado de actividad anticolinérgica que le otorga cada escala. Existen diferencias en la sensibilidad para identificar a pacientes en riesgo. Este punto es importante para realizar una valoración integral del PP, ya que se necesita que la herramienta utilizada sea capaz de identificar con la mayor precisión y fiabilidad posible un paciente en riesgo de sufrir eventos adversos. Con los datos aportados hasta el momento, no es posible concluir qué escala sería mejor para localizar PP en riesgo.

A continuación, en la Tabla 15 se muestran los datos de distribución de pacientes según la puntuación total creciente de carga anticolinérgica al aplicar las nueve escalas.

Tabla 15: Distribución de pacientes según la puntuación total de carga anticolinérgica.

Escala	ACB		ARS		Chew		ADS		AAS		ALS	
	Pacientes (n)	Porcentaje (%)										
0	44	13.1	269	80.1	40	11.9	28	8.3	50	14.9	177	52.7
1	172	51.2	50	14.9	150	44.6	127	37.8	109	32.4	95	28.3
2	84	25.0	7	2.1	77	22.9	105	31.3	32	9.5	36	10.7
3	24	7.1	8	2.3	41	12.2	51	15.2	20	5.9	21	6.3
≥4	12	3.6	2	0.6	28	8.4	25	7.5	125	37.2	7	2.1

(continuación)

Puntuación total	CrAS		Durán		ABC	
	Pacientes (n)	Porcentaje (%)	Pacientes (n)	Porcentaje (%)	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
0	242	72.0	140	41.7	69	20.5
1	44	13.1	57	17.0	0	0
2	37	11.0	105	31.3	3	0.9
3	10	3.0	26	7.7	214	63.7
≥4	3	0.9	8	2.4	49	14.6

Las escalas anticolinérgicas que identifican un mayor porcentaje de pacientes con carga total mayor o igual a 4 son AAS (37.2%) y ABC (14,6%).

En el caso de AAS, donde este porcentaje es claramente mayor comparado con el resto de las escalas anticolinérgicas, pueda deberse a que es la única, junto con la escala de Durán (que a su vez está elaborada a partir de AAS, entre otras), que incluye en su lista el fármaco ipratropio con una puntuación de 4 (el de mayor nivel). Se trata de un fármaco ampliamente utilizado en pacientes mayores con patologías respiratorias que, además, resulta ser la segunda categoría definitoria de PP más frecuente en los pacientes incluidos en el proyecto IMPACTO (enfermedad pulmonar crónica). De esta forma, es razonable que la mayoría de los PP del estudio tengan una carga anticolinérgica total elevada según AAS.

El motivo por el cual la escala de Durán no obtiene estos mismos resultados dado que también incluye en su lista el fármaco ipratropio, es que lo clasifica con una puntuación de 2 que, aunque es más baja que AAS, su interpretación es parecida a esta escala, es decir, lo considera un fármaco de alta potencia.

Esto pone de manifiesto la relevancia que tiene realizar **una interpretación cualitativa del riesgo anticolinérgico** según los autores de cada escala. Así, siguiendo con el ejemplo anterior, una carga total de 2 corresponde a un paciente con alto riesgo anticolinérgico según Durán y riesgo bajo según AAS.

Por tanto, es importante resaltar no solo aquellas escalas que identifican un mayor porcentaje de pacientes con carga total mayor o igual a 4, sino aquellas que detectan un mayor porcentaje de pacientes **con alto riesgo anticolinérgico**.

A continuación, en la Tabla 16 se detallan los porcentajes de pacientes con alto riesgo anticolinérgico, según la interpretación que realiza cada autor del valor numérico.

Tabla 16: Porcentajes de PP con riesgo anticolinérgico alto según la escala anticolinérgica utilizada.

Escalas anticolinérgicas	Pacientes con riesgo anticolinérgico alto (%)
Durán	41.4
AAS	37.2
ADS	22.7
ABC	14.6
ACB	10.7
ALS	8.4
Chew	8.4
CrAS	3.9
ARS	2.9

En este caso, las escalas que detectan un mayor porcentaje de pacientes con un riesgo anticolinérgico elevado son la escala de Durán (41.4%) y AAS (37.2%). Como se ha comentado anteriormente, esto se debe a que son las únicas que incluyen el fármaco ipratropio, medicamento considerado con alto potencial anticolinérgico y muy utilizado en PP.

La escala que detecta menos pacientes en riesgo anticolinérgico alto es ARS con un 2.9%. Uno de los motivos que explicaría esto es que muchos de los fármacos que incluye ARS tienen una puntuación más baja de los que le otorgan otras escalas. Por ejemplo, es el caso de clozapina, nortriptilina, paroxetina, quetiapina y tolterodina.

A continuación, se analiza con más profundidad los resultados obtenidos en PP según aquellas escalas anticolinérgicas que han detectado a esta población con un considerable riesgo anticolinérgico, para poder contextualizar y comprender el riesgo anticolinérgico en esta población de pacientes.

5.3.4.1. Carga anticolinérgica en PP según la escala de Durán

Con la escala de Durán se identifican el mayor porcentaje de PP con un riesgo anticolinérgico alto, es decir, un 41.4% de los 58.3% pacientes en riesgo detectados de forma general. Esta escala fue desarrollada con el objetivo de unificar los fármacos incluidos en otras escalas y su puntuación¹³⁴. De esta forma, surgió otra lista de fármacos cuya clasificación es la siguiente: 58.3%

- Puntuación 1: Fármacos con baja potencia anticolinérgica.
- Puntuación 2: Fármacos con alta potencia anticolinérgica.

Tiene la peculiaridad de tener un sistema de puntuación con los valores más bajos, esto es de 0 a 2, mientras que el resto clasifican hasta 3 e incluso 4 en el caso de Chew y AAS. Según sus autores, esta clasificación, aunque la consideran muy básica, era la única forma de realizar una combinación consistente de las puntuaciones que tenían los fármacos de otras escalas anticolinérgicas. Esto hace que, para Durán *et al*, un paciente que tome dos fármacos con una puntuación de 1 (carga total=2), sea considerado con un riesgo alto mientras que para el resto de las escalas sea riesgo bajo o moderado. Además, es una de las que incluye el mayor número de fármacos¹⁰⁰.

Por todo ello, es esperable que sea la escala que registre el mayor número de PP con un riesgo alto en comparación con el resto de escalas anticolinérgicas.

5.3.4.2. Carga anticolinérgica en PP según Anticholinergic Drug Scale (ADS)

Según ADS, casi la totalidad de los PP (91.7%) se encontrarían en riesgo de padecer reacciones adversas de tipo anticolinérgico, de los cuales, el 22.7% son considerados de alto riesgo.

Según el autor de la herramienta, la clasificación de los fármacos sería la siguiente:

- Nivel 1: aquellos con actividad anticolinérgica potencial basada en ensayos con receptores.

- Nivel 2: aquellos en los que se observan en ocasiones reacciones adversas anticolinérgicas, sobre todo con dosis elevadas.
- Nivel 3: fármaco con marcado efecto anticolinérgico.

Para Carnahan *et al*, es importante prestar atención a los fármacos con nivel 2 y 3, ya que la evidencia de los que puntúan en nivel 1 es menos evidente¹⁰². Algunas de las pruebas que llevaron a esas calificaciones son inconsistentes con estudios más recientes. En el trabajo realizado por Chew *et al* probaron una gran cantidad de medicamentos y descubrieron que muchos de los fármacos identificados como anticolinérgicas por el trabajo anterior de Larry Tune no tenían propiedades anticolinérgicas según sus ensayos⁹⁵. El trabajo de Tune fue la base de muchas de las clasificaciones de nivel 1⁹¹. Sin embargo, no todos los medicamentos han sido reevaluados.

La conclusión es que es preferible ignorar los medicamentos de nivel 1 a menos que se tenga en cuenta el efecto acumulativo en el puntaje completo.

5.3.4.3. Carga anticolinérgica en PP según Chew

Se trata de la única escala basada en ensayos con radiorreceptores para determinar la actividad anticolinérgica in vitro en una selección de 107 fármacos. Es la segunda escala que identifica un mayor número de PP en riesgo (88.1%), aunque sólo un 8.4% son pacientes con un riesgo alto. Las cuatro categorías para clasificar los medicamentos se basan en la actividad anticolinérgica (medida en pmol/ml), de la siguiente forma:

- Nivel 0: sin actividad anticolinérgica in vitro a dosis terapéuticas.
- Nivel 0/+: sin actividad anticolinérgica o mínima actividad in vitro.
- Nivel + (0.5–5 pmol/mL): baja actividad anticolinérgica a dosis terapéuticas.
- Nivel ++ (5–15 pmol/mL): moderada actividad anticolinérgica a dosis terapéuticas.
- Nivel +++ (>15 pmol/mL): alta actividad anticolinérgica a dosis terapéuticas.

A menos que se tenga en cuenta el efecto acumulativo en el contaje total, los niveles 0/+ y +, no deberían ser tenidos en cuenta para la detección de pacientes en riesgo por la mínima posibilidad de actividad anticolinérgica. Además, la actividad anticolinérgica obtenida in vitro no implica necesariamente una manifestación clínica de este tipo, sino más bien un mayor riesgo de sufrirlas.

Por tanto, es un estudio muy útil para generar datos analíticos que apoyen la evidencia clínica de otros trabajos sobre escalas anticolinérgicas, pero en la detección de pacientes en riesgo se debe utilizar con precaución, a menos que se usen más escalas de riesgo de forma complementaria.

5.3.4.4. Carga anticolinérgica en PP según Anticholinergic Activity Scale (AAS)

La escala anticolinérgica desarrollada por Ehrt *et al*¹⁴⁵ detecta el 85.1% de los PP en riesgo anticolinérgico, de los cuales el 37.2% serían pacientes con un riesgo anticolinérgico alto. Se basa en la lista creada por Chew⁹⁵ a la cual añade otros fármacos con actividad anticolinérgica, principal motivo para que haya tanta diferencia con la escala Chew en cuanto a la identificación de pacientes con riesgo alto (37.2% frente a 8.4%). El fármaco que marca tal diferencia es ipratropio.

Por otro lado, sus autores transforman la clasificación realizada por Chew en cinco categorías con el mismo significado:

- Nivel 0: sin actividad anticolinérgica in vitro a dosis terapéuticas.
- Nivel 1: sin actividad anticolinérgica o mínima actividad in vitro.
- Nivel 2: baja actividad anticolinérgica a dosis terapéuticas.
- Nivel 3: moderada actividad anticolinérgica a dosis terapéuticas.
- Nivel 4: alta actividad anticolinérgica a dosis terapéuticas.

Dado que las diferencias con la escala Chew se dan por muy pocos fármacos, podría concluirse de forma similar a la escala anterior.

5.3.4.5. Carga anticolinérgica en PP según Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)

La escala desarrollada por Boustani et al¹⁰⁴, detecta 86.9% PP en riesgo anticolinérgico, de los cuales el 10.7% tienen riesgo alto. Clasifica los fármacos en tres categorías:

- Nivel 1: fármacos con posibles efectos anticolinérgicos (con actividad in vitro y/o sérica pero sin ser clínicamente relevante).
- Nivel 2: con efectos anticolinérgicos clínicamente relevantes.
- Nivel 3: ídem anterior pero asociados al traspaso de la BHE y aparición de delirium.

En este caso, de forma singular, el autor de la escala especifica cómo deben interpretarse los resultados e incluso de la intervención a llevar a cabo: si el paciente toma un fármaco con una carga mayor de dos o recibe una carga total mayor o igual de tres, se debe considerar medicación alternativa hasta conseguir reducir la carga.

5.3.4.6. Carga anticolinérgica en PP según Anticholinergic Burden Classification (ABC)

La escala ABC detecta hasta un 79.5% de pacientes en riesgo anticolinérgico y un 14.6% de ellos tendrían un riesgo alto. La clasificación que realiza de sus fármacos¹⁴⁴ es expresada según la carga anticolinérgica total obtenida:

- Carga anticolinérgica 0: no toma ningún fármaco anticolinérgico.
- Carga anticolinérgica 1: toma algún fármaco con efecto anticolinérgico improbable.
- Carga anticolinérgica 2: toma algún fármaco con efecto anticolinérgico bajo.
- Carga anticolinérgica 3: toma algún fármaco con efecto anticolinérgico alto.

Tiene la peculiaridad de no tener en su lista ningún fármaco que puntúen con 1, por tanto, no identificarán pacientes con un riesgo anticolinérgico bajo.

Otro detalle destacable de ABC es la categorización que hace de furosemida, la cual se incluye en el nivel 3. Parece contradictorio que el resto de las escalas anteriormente detalladas la clasifiquen con puntuación de uno (sin actividad o mínima actividad anticolinérgica de forma general) y para Ancelin *et al*, sea considerado un fármaco con efecto anticolinérgico alto. Son necesarios estudios que aclaren dicha clasificación, ya que podría aumentar la rigurosidad a la hora de seleccionar pacientes en riesgo anticolinérgico real.

5.3.5. Cálculo de carga anticolinérgica con Drug Burden Index (DBI)

Por otro lado, se calculó la carga total (anticolinérgica y sedante) con DBI a la misma muestra de pacientes (Tabla 17). La media de la carga total obtenida fue 0.44 ± 0.53 . Los pacientes se distribuyeron de la siguiente forma según el riesgo anticolinérgico y sedante: 129 (38.4%) en riesgo bajo, con un valor medio de carga de 0.59 ± 0.13 ; y 51 (15.2%) en riesgo alto, con un valor medio de 1.43 ± 0.46 .

Tabla 17: Carga total de los PP estudiada con DBI.

DBI		
Puntuación total	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
0	156	46.4
<1	129	38.4
≥1	51	15.2

La media obtenida en la carga total DBI de los PP es ligeramente mayor que en otras poblaciones, como los pacientes mayores residentes en la comunidad¹⁰⁵. Es muy probable que la complejidad de los PP y las comorbilidades habituales incrementen el uso de fármacos anticolinérgicos y/o sedantes, por ejemplo, el uso de benzodiazepinas como lorazepam.

5.4. RESULTADOS DE LA FASE 4: ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE ESCALAS ANTICOLINÉRGICAS

5.4.1. Análisis de concordancia de carga anticolinérgica

En primer lugar, se evaluó la concordancia entre las nueve escalas anticolinérgicas (excepto DBI) que calculan la carga anticolinérgica de forma similar, es decir, mediante el sumatorio de las puntuaciones otorgadas a cada fármaco considerado como anticolinérgico, sin tener en cuenta la dosis del fármaco. De forma cuantitativa, DBI no es comparable con el resto de las escalas anticolinérgicas ya que para el cálculo de carga total tiene en cuenta la dosis del fármaco y el valor delta previamente establecido para el fármaco, obteniendo valores de carga total diferentes al resto de escalas anticolinérgicas.

Así, se determinó el Índice Kappa entre los valores obtenidos de carga anticolinérgica mediante las nueve escalas en la cohorte de PP, comparándolas dos a dos (Figura 19).

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

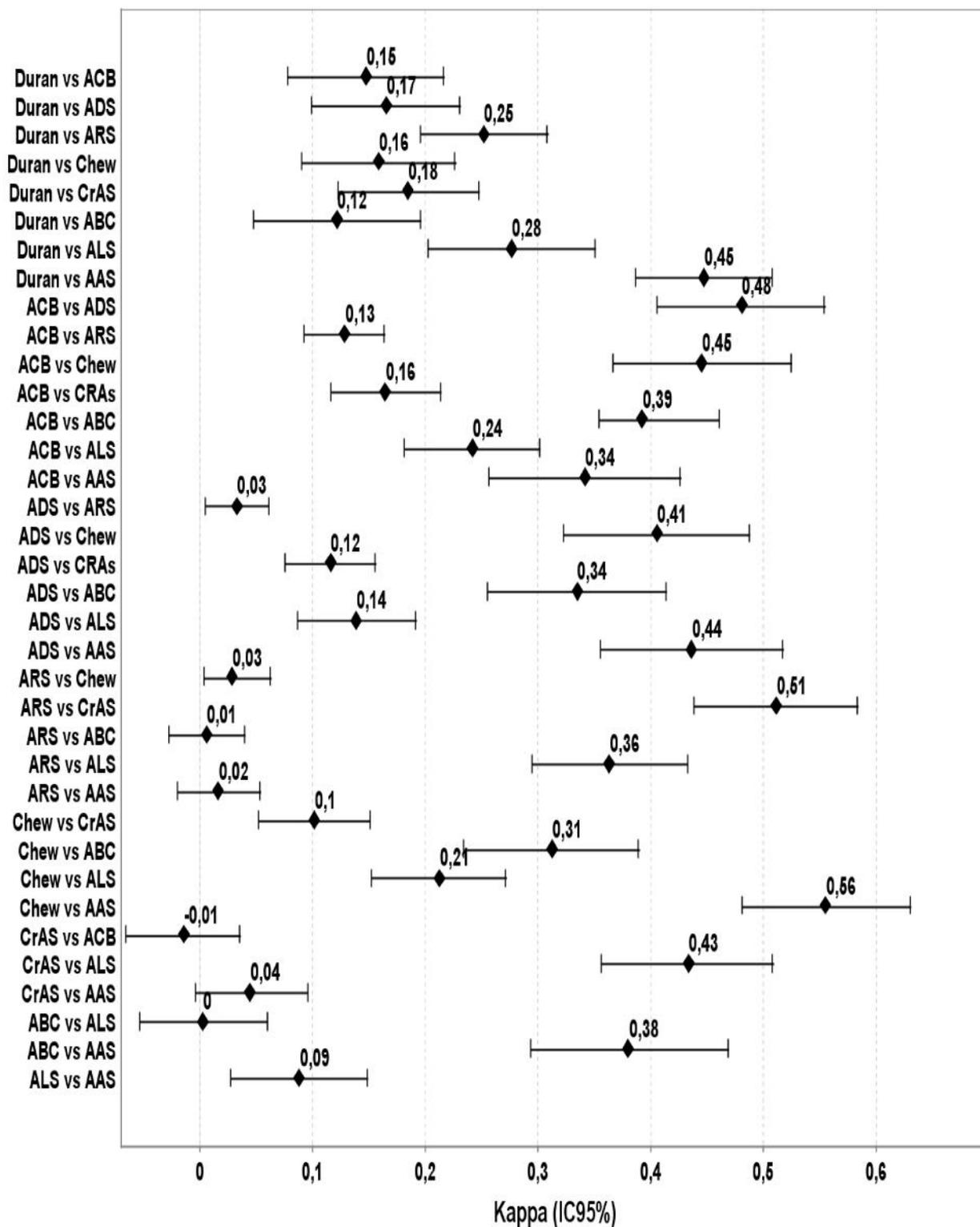


Figura 16: Valores del Índice Kappa e Intervalos de Confianza representados por pares de escalas anticolinérgicas.

A continuación, se muestra la interpretación del valor Kappa para obtener el grado de acuerdo según la escala de Landis y Koch¹⁶². (Tabla 18)

Tabla 18: Escala de Landis y Kosh para interpretar el Índice Kappa.

Valor Kappa	Grado de acuerdo
<0.00	Sin acuerdo
>0.00–0.20	Pobre
0.21-0.40	Discreto
0.41-0.60	Moderado
0.61-0.80	Bueno
0.81-1.00	Muy bueno

Aproximadamente, la mitad de las comparaciones realizadas entre escalas tienen un grado de acuerdo pobre. Es importante destacar que el 19% de los valores Kappa entre escalas muestran un acuerdo moderado (Figura 20). Las escalas que presentan mayor fuerza de concordancia son **Chew versus AAS** (0.556) y **ARS versus CrAS** (0.512), lo cual es posible debido a que la mayoría de los fármacos que comparten dichas escalas tienen un potencial anticolinérgico similar.

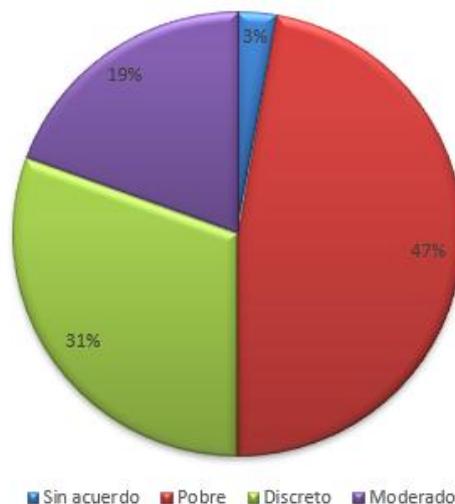


Figura 17: Distribución en el grado de acuerdo presente en las escalas anticolinérgicas.

Estos resultados eran esperables debido a la alta variabilidad encontrada tanto en los fármacos incluidos en las listas de fármacos como en las diferentes puntuaciones para un mismo medicamento en cada escala anticolinérgica.

Hasta el momento, ningún estudio ha realizado una comparación entre las nueve escalas anticolinérgicas, y tampoco, en una población de PP. Los trabajos publicados sobre análisis de concordancia comparan fundamentalmente ARS, ADS y ACB en distintas poblaciones.

Así, el trabajo desarrollado por Lertxundi *et al* en una población de pacientes mayores de un hospital psiquiátrico de media y larga estancia, concluye que existe un acuerdo pobre entre las tres escalas, siendo los valores del Índice Kappa los siguientes (valores del presente análisis entre paréntesis): 0.19 ARS-ADS (0.03), 0.21 ACB-ADS (0.48) y 0.25 ARS-ACB (0.13). Salvo en ARS-ADS donde el grado de acuerdo es pobre tanto en el estudio de Lertxundi *et al* como en el actual análisis, no existe coincidencia en el resto de las comparaciones¹⁶³. Esto podría ser por el tipo de población estudiada ya que una de las diferencias más importantes es que los pacientes hospitalizados de psiquiatría tienen una mayor carga anticolinérgica que la observada en la cohorte de PP, debido al uso de medicamentos frecuentemente utilizados en psiquiatría con elevada potencia anticolinérgica.

Otro estudio más reciente sobre concordancia compara también ARS, ADS, ACB y, además, el componente anticolinérgico de DBI en pacientes mayores residentes en la comunidad. Los valores Kappa del estudio (entre paréntesis se muestran los del presente análisis) fueron: 0.263 ARS-ADS (0.03), 0.628 ACB-ADS (0.48) y 0.247 ARS-ACB (0.13). Uno de los hallazgos del estudio fue encontrar un buen grado de acuerdo entre ACB y ADS, lo cual coincide parcialmente con lo obtenido en el presente análisis ya que, a pesar de obtener un grado de acuerdo moderado, es una de las comparaciones con mejores resultados de acuerdo obtenido entre escalas¹⁶⁴. Esto podría explicarse por la similitud en la metodología utilizada para el desarrollo de ambas escalas anticolinérgicas, ya que tanto ADS como ACB han tenido en cuenta la actividad anticolinérgica basada en estudios de unión a receptores. Estos resultados contrastan

con el trabajo de Lertxundi *et al* que obtuvo una mala concordancia entre dichas escalas. Esta discrepancia se debe fundamentalmente al tipo de paciente estudiado. Lertxundi *et al* analizó pacientes hospitalizados de psiquiatría cuya farmacoterapia incluía medicamentos con gran potencia anticolinérgica, menos frecuente en pacientes mayores residentes en su domicilio o en PP. Algunos de los fármacos que más marcan la diferencia son la perfenadina con 3 puntos según ACB y 1 según ADS o la promazina con 3 puntos según ACB y no incluida en la lista de ADS, lo que explica las diferencias en el Índice Kappa obtenido en ambas poblaciones.

Por otro lado, las escalas con un mayor grado de acuerdo obtenido en el presente análisis son: Chew-AAS (0.556) y ARS-CrAS (0.512). En el primer caso, son resultados coherentes ya que la escala AAS se elaboró teniendo en cuenta la escala Chew y revisando otros fármacos con actividad anticolinérgica. Además, solo difieren en el potencial anticolinérgico de dos fármacos (oxibutinina y teofilina), aunque la principal razón por la que no tienen mayor grado de acuerdo son los fármacos considerados anticolinérgicos por Chew que no los contempla AAS.

Respecto a las escalas ARS-CrAS, existen grandes diferencias entre los fármacos incluidos en ellas, sin embargo, el grado de acuerdo moderado se justifique por el perfil farmacoterapéutico de la cohorte de PP con fármacos cuyo potencial anticolinérgico sea similar en dichas escalas, lo cual repercute directamente en el grado de concordancia obtenido.

5.4.2. Análisis de concordancia del riesgo anticolinérgico

Todas las escalas anticolinérgicas (excepto DBI) calculan la carga total de la misma forma, es decir, sumando puntos asignados a fármacos según su potencial anticolinérgico sin tener en cuenta la dosis del fármaco. Es importante considerar que, en función de la escala utilizada, un determinado valor de carga anticolinérgica refleja una estimación del riesgo anticolinérgico determinado por cada autor. De esta forma, un ejemplo de carga anticolinérgica de 2 según la escala de Durán corresponde a alto riesgo, mientras que con AAS correspondería a un riesgo moderado. Por tanto, es

fundamental la **interpretación cualitativa del riesgo anticolinérgico** según los autores de cada escala.

Con objeto de conocer la concordancia entre escalas para estimar el riesgo anticolinérgico en la cohorte de PP, se transformaron las variables cuantitativas (0, 1, 2, 3, etc.) en categóricas (sin riesgo, riesgo bajo, moderado y alto) para todas las escalas. Además, se añadió en el análisis la escala DBI, que de forma cuantitativa no es comparable al resto de escalas, pero si se puede comprobar el grado de acuerdo en cuanto a la estimación del riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgico en la muestra de PP. En la Tabla 19 se muestra la estimación cualitativa del riesgo anticolinérgico en función de la escala.

Tabla 19: Estimación del riesgo anticolinérgico según la escala anticolinérgica utilizada.

ADS, ARS ,ACB ,ALS, CrAs, ABC	Durán	Chew y AAS	DBI
0-Sin riesgo	0-Sin riesgo	1-Sin riesgo	0-Sin riesgo
1-Riesgo bajo	1-Riesgo bajo	2-Riesgo bajo	0-1-riesgo moderado
2-Riesgo moderado	≥2-Riesgo alto	3-Riesgo moderado	≥1-riesgo alto
≥3-Riesgo alto		≥4-Riesgo alto	

A continuación, en la Tabla 20, se indican los valores del Índice de Kappa.

Tabla 20: Valores del Índice Kappa entre las escalas anticolinérgicas que comparan el riesgo anticolinérgico.

	ACB	ARS	Chew	ADS	AAS	ALS	CrAS	Durán	ABC	DBI
ACB		0.016	0.390	0.300	0.188	0.072	0.034	0.020	0.144	0.089
ARS			-0.024	-0.010	-0.004	0.222	0.368	0.262	0.000	0.111
Chew				0.262	0.365	0.078	0.036	0.012	0.103	0.059
ADS					0.160	0.040	0.052	0.031	0.118	0.115
AAS						0.044	0.020	0.374	0.218	0.029
ALS							0.272	0.241	0.018	0.181
CrAS								0.163	0.040	0.127
Durán									0.091	0.173
ABC										0.008
DBI										

El grado de acuerdo para estimar el riesgo anticolinérgico entre todas las escalas tras este nuevo análisis sigue siendo pobre. Las escalas con mejores resultados en cuanto al Índice de Kappa son Chew-ACB (0.390), Chew-AAS (0.365) y ADS-ACB (0.300), que obtienen un grado de acuerdo discreto. En general, se han obtenido valores más bajos que los del análisis de concordancia sobre valores cuantitativos de carga anticolinérgica, al igual que ocurre en el estudio de Lertxundi et al, donde también describieron el Índice Kappa tanto a los valores reales de carga anticolinérgica, como a las categorías de riesgo anticolinérgico¹⁶³.

Respecto al grado de acuerdo entre todas las escalas anticolinérgicas con DBI, fueron bastante deficientes. El mayor grado de concordancia lo mostró con ALS (0.181) y, sin embargo, corresponde a un grado de acuerdo pobre.

En el estudio de Ponts *et al* se analiza la concordancia entre el componente anticolinérgico (y no sedante) de DBI y las escalas ARS, ADS y ACB en pacientes mayores residentes en la comunidad¹⁶⁴. En el actual análisis se ha estudiado la carga total DBI y, sin embargo, los valores Kappa son muy similares (entre paréntesis los obtenidos en el presente estudio): 0.237 DBI-ARS (0.111), 0.119 DBI-ADS (0.115) y 0.091 DBI-ACB (0.089). Se han mantenido valores parecidos en ambos estudios debido a que muchos

de los fármacos considerados como sedantes tienen además propiedades anticolinérgicas, siendo difícil discernir entre anticolinérgico o sedante. Es frecuente incluso observar estos fármacos sedantes incluidos en otras escalas anticolinérgicas, por ejemplo, lorazepam en ADS o alprazolam en ACB. De esta forma, no afectaría que solo se estudie el componente anticolinérgico DBI en los resultados.

En conclusión, este estudio encontró diferencias entre las diez escalas anticolinérgicas y obtuvo un acuerdo pobre entre ellas para medir la exposición a fármacos anticolinérgicos en PP. La marcada variación en los fármacos incluidos en cada escala, así como el potencial anticolinérgico de diferentes fármacos contribuyeron en gran medida a la falta de acuerdo. El uso de las escalas existentes en la práctica clínica sigue siendo un reto debido a la complejidad en el cálculo de la exposición anticolinérgica, la capacidad para actualizar las escalas de forma sistemática, así como a la hora de relacionar las diferencias en la exposición anticolinérgica con los efectos adversos clínicamente significativos.

5.5. RESULTADOS DE LA FASE 5: ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE CARGA ANTICOLINÉRGICA Y RESULTADOS EN SALUD

El análisis estadístico realizado para conocer la relación entre carga anticolinérgica y deterioro cognitivo y funcional se divide en dos partes:

1. Análisis descriptivo. Para ello, se calculó la mediana de las puntuaciones obtenidas con diversos instrumentos de medida del deterioro cognitivo (Test de Pfeiffer), y funcional (Índice de Barthel e Índice de Lawton y Brody) diferenciando los grupos de pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos y de los no expuestos.
2. Regresión lineal. En primer lugar, se analizó la relación de dependencia entre las variables implicadas (carga anticolinérgica *versus* estado cognitivo y funcional) y,

posteriormente, se realizó el mismo análisis ajustando por factores de confusión (edad, sexo y presencia de comorbilidades).

5.5.1. Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo

5.5.1.1. Análisis descriptivo del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo

En primer lugar, se describieron los resultados de la mediana y rango intercuartílico en la puntuación del Test de Pfeiffer en los PP no expuestos y expuestos a fármacos anticolinérgicos (Tabla 21).

Tabla 21: Análisis descriptivo de la relación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo medido con el Test de Pfeiffer.

Escalas de riesgo anticolinérgico	Mediana ^a	RIQ (p25-p75)	Valor p
ACB			
No expuestos (n=37)	1	0-2	0.080
Expuestos (n=249)	1	0-3	
ADS			
No expuestos (n=23)	1	0-3	0.349
Expuestos (n=263)	1	0-3	
ARS			
No expuestos (n=236)	1	0-3	0.139
Expuestos (n=50)	2	0-4	
CrAS			
No expuestos (n=210)	1	0-3	0.866
Expuestos (n=76)	1	0-3	
ABC			
No expuestos (n=53)	1	0-2	0.126
Expuestos (n=232)	1	0-3	
ALS			
No expuestos (n=157)	1	0-3	0.054
Expuestos (n=129)	2	0-3	
AAS			
No expuestos (n=39)	1	0-3	0.578
Expuestos (n=247)	1	0-3	
Durán			
No expuestos (n=118)	1	0-3	0.179
Expuestos (n=168)	2	0-3	

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Chew			
No expuestos (n=31)	1	0-3	0.525
Expuestos (n=255)	1	0-3	
DBI			
No expuestos (n=140)	1	0-2	0.082
Expuestos (n=146)	2	0-4	

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. RIQ: Rango intercuartílico.

^a Puntuaciones más altas indican empeoramiento del estado cognitivo. Los valores del Test Pfeiffer van de 0-10.

Las escalas anticolinérgicas que muestran cambios en la mediana de las puntuaciones del Test de Pfeiffer **hacia un empeoramiento de la función cognitiva de pacientes expuestos** son: **ARS, ALS, Durán y DBI**. Sin embargo, ninguno de forma estadísticamente significativa.

En el estudio REPOSI de Pasina *et al*, también se observó un empeoramiento de la función cognitiva en pacientes expuestos con ARS, pero en este caso, si fue estadísticamente significativo. Es posible que el tamaño muestral del presente estudio no haya sido suficiente para demostrarlo estadísticamente, ya que en el estudio de Pasina *et al* se incluyeron 1380 pacientes¹¹⁵.

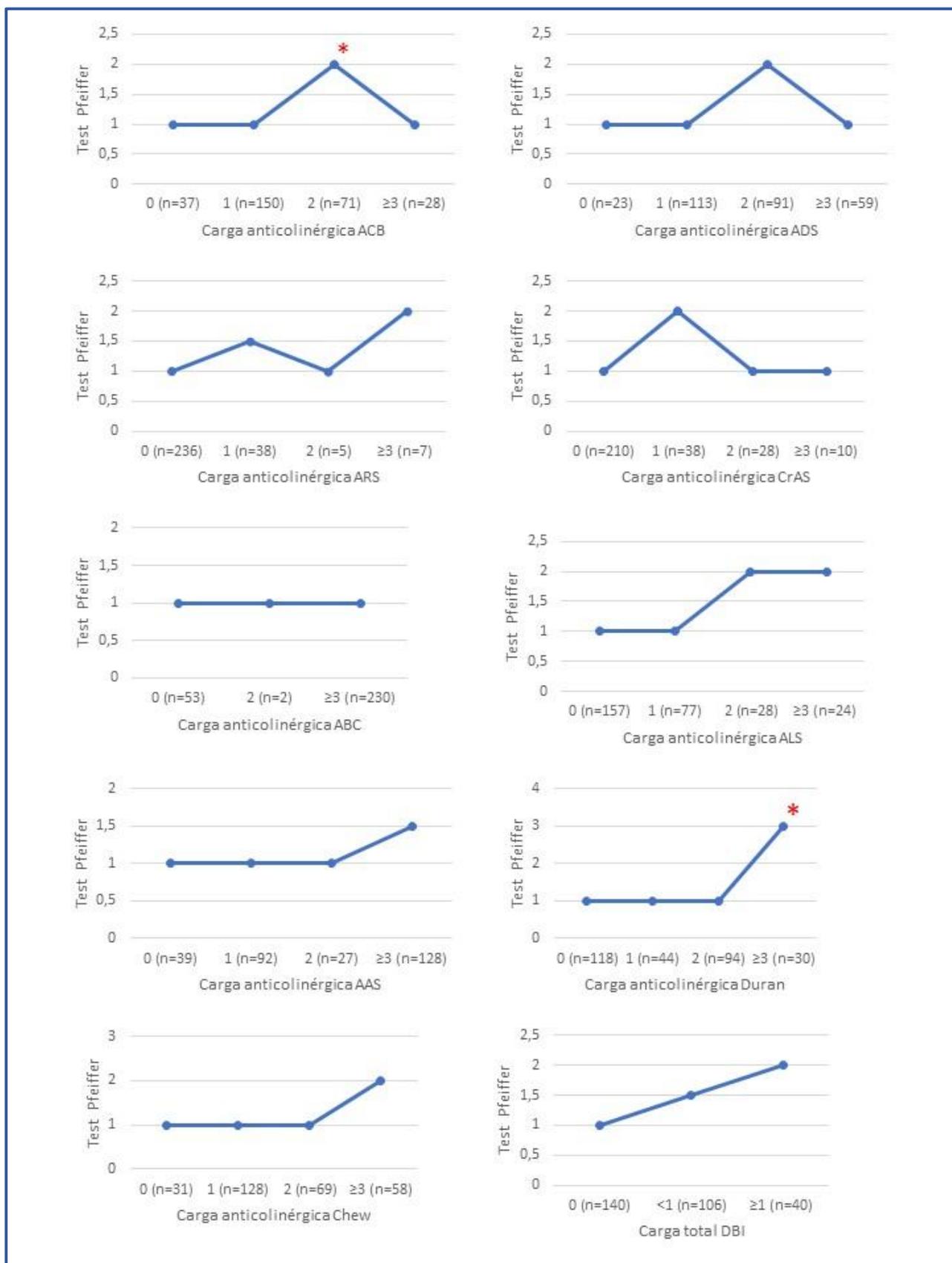
En el trabajo de Hilmer *et al* sobre DBI, también registraron un empeoramiento del estado cognitivo determinado con el *Digit Symbol Substitution Test*, en pacientes con exposición anticolinérgica (34.5 *versus* 35.5, $p=0.045$). Al igual que el estudio REPOSI, el tamaño muestral utilizado en dicho estudio es muy elevado (3075 pacientes), pudiendo ser la principal causa de la falta de significación estadística del presente análisis¹⁰⁵.

Tanto con ALS como con la escala de Durán no se han publicado resultados de interés, ya que se trata de escalas anticolinérgicas poco utilizadas hasta el momento.

Parece lógico pensar que el efecto acumulativo que conlleva la carga anticolinérgica podría influir negativamente en el estado cognitivo. Es decir, que un paciente con carga anticolinérgica total 4 tendría mayor riesgo de empeoramiento en la función cognitiva que un paciente con carga anticolinérgica de 1. Con objeto de analizar si cambian los valores del Test de Pfeiffer referentes al estado cognitivo a medida que se incrementa

la carga anticolinérgica de los PP estudiados, se desglosaron los datos de carga total en cuatro categorías (carga 0,1,2 y ≥ 3), excepto con la escala DBI donde muestran en tres categorías (carga 0,<1 y ≥ 1), exponiendo los datos en la Figura 18.

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos



*p<0.05. Puntuaciones más altas en el Test de Pfeiffer indican empeoramiento del estado cognitivo (valores 0-10).

Figura 18: Variación en las puntuaciones del Test de Pfeiffer ante valores crecientes de carga anticolinérgica total

Analizando los datos desglosados se observa que, en todas las escalas excepto con ABC, existe un aumento en la mediana del Test de Pfeiffer en alguna de las categorías de pacientes, lo que implica un empeoramiento del estado cognitivo. Sin embargo, no existe uniformidad en los datos a medida que aumenta la carga anticolinérgica.

La única escala que muestra coherencia en los valores referentes al deterioro cognitivo es **DBI** (Test de Pfeiffer 1.0-1.5-2.0 en las tres categorías de carga total 0, <1 y ≥ 1 , respectivamente), aunque de nuevo, sin significación estadística. Comparándolo con los datos obtenidos en el estudio de Hilmer *et al*, existe cierta similitud con los obtenidos en el presente análisis, ya que los valores de *Digit Symbol Substitution Test* (prueba utilizada para determinar el estado cognitivo) disminuyen a medida que aumenta la carga total DBI. Esto representa un declive cognitivo, siendo estadísticamente significativo solo en las categorías de pacientes con carga total 0 *versus* carga total 1. Por tanto, es posible que el tamaño muestral del presente estudio haya sido insuficiente para demostrar la relación con significación estadística, aunque, por otro lado, es muy probable que los datos obtenidos con DBI sean congruentes por ir en consonancia con los resultados de otros estudios.

Los resultados más relevantes por ser estadísticamente significativos se obtuvieron con **ACB**, donde los pacientes con carga total 2 tuvieron una disminución en el Test de Pfeiffer de 1 punto, es decir, peor función cognitiva, respecto a los pacientes con carga total 0 ($p=0.035$). Tomando como referencia el estudio REPOSI que, además, estudia pacientes muy similares, detectaron empeoramiento progresivo en el estado cognoscitivo a medida que aumenta la carga anticolinérgica de los pacientes, sobre todo en pacientes con carga mayor o igual a 5¹¹⁵. En el presente análisis, sólo se observa dicho cambio entre el grupo con carga 2 *versus* carga 0 y, a pesar de ser interesante por su significación estadística, no hay un aumento progresivo en el Test de Pfeiffer.

En la escala de **Durán** ocurre lo mismo entre las categorías de pacientes con carga 0 y carga ≥ 3 cuya diferencia es de 2 puntos más en el Test de Pfeiffer ($p=0.043$). Así, el estado cognitivo de pacientes no expuestos a fármacos anticolinérgicos (con carga 0) pasa de un estado mental normal a un leve deterioro cognitivo en aquellos con carga

anticolinérgica alta (mayor o igual de 3), siendo estadísticamente significativo. No se han encontrado estudios con la escala Durán más que el propio trabajo donde desarrollan dicha escala¹³⁴. Es por ello que los resultados del presente trabajo tienen importancia por ser de los primeros obtenidos con dicha escala.

5.5.1.2. Regresión lineal del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo

En la Tabla 22 se muestran los datos del análisis realizado, en primer lugar, bivariante (Modelo 1) y, en segundo lugar, multivariante ajustado por posibles factores de confusión edad, sexo y presencia de comorbilidades según el Índice de Charlson (Modelo 2).

Tabla 22: Análisis de asociación mediante regresión lineal entre carga anticolinérgica y estado cognitivo medido con el Test de Pfeiffer.

Escalas de riesgo anticolinérgico	Modelo 1 ^a			Modelo 2 ^b		
	Valor beta	IC 95%	Valor p	Valor beta	IC 95%	Valor p
ACB	0.375	-0.388;1.139	0.33	-0.083	-0.804;0.637	0.82
ADS	-0.074	-1.018;0.870	0.88	-0.680	-1.562;0.203	0.13
ARS	0.611	-0.061;1.283	0.07	0.426	-0.198;1.049	0.18
CrAS	0.195	-0.386;0.775	0.51	0.152	-0.384;0.688	0.58
ABC	0.349	-0.310;1.009	0.30	-0.065	-0.690;0.560	0.84
ALS	0.553	0.410;1.065	0.03	0.353	-0.125;0.831	0.15
AAS	0.061	-0.687;0.809	0.87	-0.278	-0.976;0.421	0.43
Durán	0.319	-0.201;0.839	0.23	0.100	-0.393;0.593	0.69
Chew	0.009	-0.817;0.834	0.98	-0.375	-1.143;0.393	0.34
DBI	0.554	0.044;1.063	0.03	0.420	0.053;0.893	0.08

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. IC 95%: Intervalo de confianza de 95%

^a Modelo 1: Análisis bivariante. ^b Modelo 2: Análisis multivariante (factores de confusión: edad, sexo y comorbilidades)

El valor beta corresponde a la cantidad que aumentaría o disminuiría la puntuación en el Test de Pfeiffer por cada incremento en un punto la carga anticolinérgica. Por ejemplo, el aumento en un punto la carga total con ACB incrementa el Test de Pfeiffer en 0.375 puntos (p=0.33).

Así, se observa que en el análisis bivariante todas las escalas, excepto ADS, se relacionan con un incremento en la puntuación del Test de Pfeiffer y, por tanto, un empeoramiento del estado cognitivo. Sin embargo, sólo **ALS y DBI** mantienen un intervalo de confianza (IC) sin incluir el valor cero (hay que recordar que son números entre los cuales se estima que estará el valor desconocido con una determinada probabilidad de acierto, por tanto, incluir el cero reduce la probabilidad de relación entre ambas variables). Además, son las dos únicas escalas que mantienen dicha relación de forma estadísticamente significativo ($p=0.03$ para ambas escalas). Por tanto, un aumento en un punto la carga anticolinérgica medida con ALS y DBI, aumenta en 0.553 y 0.554, respectivamente, la puntuación en el Test de Pfeiffer, lo que implica un deterioro cognitivo.

En el análisis multivariante, la situación es similar. El análisis con **ALS y DBI** sigue manteniendo una correlación entre variables (carga anticolinérgica *versus* Test de Pfeiffer), pero pierden la significación estadística, por tanto, hay que tener en cuenta el ajuste con dichos factores de confusión. La escala DBI, al igual que la mayoría, muestra la tendencia de empeoramiento cognitivo cuanto mayor carga anticolinérgica, sin embargo, es la que más se acerca a demostrar la significación estadística de dicha relación ($p=0.08$), tras ajustar por factores de confusión relevantes, como son las comorbilidades.

Respecto a los estudios publicados sobre la asociación entre carga total según DBI y deterioro cognitivo, existe cierta controversia. En la revisión sistemática llevada a cabo en el presente trabajo, se recogieron datos de dicha asociación cuando se utiliza DBI (entre otras escalas). De esta forma, el estudio de Hilmer *et al* con más de 3000 pacientes mayores que viven en sociedad¹⁰⁵, demostró que el aumento de 1 unidad en la carga total DBI empeoraba la función cognitiva medida con el *Digit Symbol Substitution Test* en 1.5 puntos ($p=0.01$).

Sin embargo, existen otros trabajos donde no se demuestra dicha asociación. Ya en la propia revisión sistemática realizada en el presente trabajo, se recogió un estudio con 271 pacientes mayores hospitalizados con características similares a los PP¹⁴⁰, donde no se observaron cambios en la prueba cognitiva utilizada. Resultados similares a este

último, se encontraron en otro estudio con 887 pacientes varones mayores de 70 años y sin comorbilidades¹¹⁴. De esta forma, no pudieron demostrar que una mayor carga total según DBI estuviera relacionada con un peor rendimiento cognitivo determinado mediante dos pruebas diferentes (*The Addenbrooke's Cognitive Examination* y *Trail Making Task*. OR 0.98; IC95% 0.66-1.47 y OR 0.71; IC95% 0.40-1.24, respectivamente). Estos resultados son contradictorios con los obtenidos por Hilmer *et al* donde se estudiaba el mismo tipo de paciente, aunque es posible que repercuta utilizar pruebas cognitivas diferentes. En otro trabajo reciente, interesante por realizarse a largo plazo también en pacientes mayores sin complicaciones, se muestra asociación con un pequeño empeoramiento cognitivo a los 5 años en pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos y sedantes según DBI, pero no existe una aceleración en el declive cognitivo¹⁶⁵.

A pesar de haber estudios en los que se ponga en duda la verdadera asociación entre carga total según DBI y deterioro cognitivo, muy recientemente se ha publicado un estudio muy importante por su diseño longitudinal con un seguimiento de hasta 20 años y por tener un elevado tamaño muestral (un total de 2627 pacientes). Se trata de un estudio en pacientes mayores con una media de edad de 70 años, donde el 24% tenía dos o más comorbilidades y el 31% tomaban tres o más medicamentos. Un total de 726 pacientes completaron el estudio. Para medir el estado cognitivo global utilizaron, por un lado, el *Mini-Mental State Examination* y, por otro lado, una serie de pruebas neuropsicológicas sobre la atención selectiva y continua, memoria, aprendizaje e inteligencia fluida. Los resultados arrojaron que los participantes con exposición media y alta a fármacos anticolinérgicos y sedantes según DBI, tuvieron un peor rendimiento cognitivo medido con la mayoría de las pruebas neuropsicológicas, pero no se encontraron asociaciones con el funcionamiento cognitivo global medido con el *Mini-Mental State Examination* y el aprendizaje¹⁶⁶.

Por tanto, es importante ser consciente de la variabilidad en los hallazgos obtenidos en otros estudios con DBI acerca del estado cognitivo, que el tipo de paciente estudiado en dichos estudios no son PP de forma estricta y algunos incluso se alejan bastante de la propia definición. Además, el tipo de prueba utilizada para determinar la función

cognitiva podría repercutir en los resultados. A pesar de ello, los resultados obtenidos en este estudio realizado en PP, mostró que la exposición a medicamentos anticolinérgicos y sedantes según DBI se asoció con un peor funcionamiento cognitivo.

Respecto a los resultados obtenidos con ALS, no existen precedentes de estudios con dicha escala más que el trabajo realizado para su desarrollo en pacientes de edad avanzada con o sin demencia¹³⁷. Por tanto, los hallazgos obtenidos en la cohorte de PP podría suscitar mayor interés en próximos estudios por ser los únicos con resultados de correlación en la bibliografía.

Como conclusión, considerando que los PP tienen características distintas a los pacientes de los estudios publicados en la bibliografía en su mayoría, que su fragilidad y la presencia de comorbilidades influyen con toda probabilidad en el comportamiento frente a un tratamiento con fármacos anticolinérgicos, no se debe obviar la posibilidad de que tomar este tipo de fármacos pueda ser perjudicial y exista una correlación con el empeoramiento cognitivo. Los datos del presente análisis arrojan que dicha relación existe de forma general, aunque en pocos casos con significación estadística, con todas las escalas anticolinérgicas excepto con ADS. Para concluir qué escalas anticolinérgicas han demostrado correlación entre una mayor carga anticolinérgica y un empeoramiento cognitivo de forma estadísticamente significativa, primero se valorarán los resultados de la regresión lineal por ser un análisis más potente que el análisis descriptivo.

Así, las escalas anticolinérgicas que han demostrado dicha correlación son: en primer lugar, DBI y ALS y, en segundo lugar, ACB y Durán.

5.5.2. Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional

5.5.2.1. Análisis descriptivo del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con Índice de Barthel

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

A continuación, se exponen los datos del análisis descriptivo acerca de la relación entre carga anticolinérgica y estado funcional en PP expuestos y no expuestos a fármacos anticolinérgicos (Tabla 23).

Tabla 23: Análisis descriptivo de la relación entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con Índice de Barthel.

Escalas de riesgo anticolinérgico	Mediana ^a	RIQ (p25-p75)	Valor p
ACB			
No expuesto (n=31)	95.0	70.0-100.0	0.044
Expuesto (n=221)	80.0	60.0-95.0	
ADS			
No expuesto (n=21)	95.0	70.0-100.0	0.094
Expuesto (n=231)	80.0	60.0-95.0	
ARS			
No expuesto (n=208)	85.0	65.0-95.0	0.004
Expuesto (n=44)	70.0	41.25-90.0	
CrAS			
No expuesto (n=186)	85.0	65.0-95.0	0.039
Expuesto (n=66)	70.0	45.0-95.0	
ABC			
No expuesto (n=45)	95.0	62.5-100.0	0.049
Expuesto (n=207)	80.0	60.0-95.0	
ALS			
No expuesto (n=137)	85.0	70.0-100.0	0.002
Expuesto (n=115)	70.0	50.0-95.0	
AAS			
No expuesto (n=30)	92.5	63.75-100.0	0.176
Expuesto (n=222)	80.0	60.0-95.0	
Durán			
No expuesto (n=93)	85.0	67.5-100.0	0.019
Expuesto (n=159)	75.5	55.0-95.0	
Chew			
No expuesto (n=25)	80.0	60.0-95.0	0.948
Expuesto (n=227)	80.0	60.0-95.0	
DBI			
No expuesto (n=119)	85.0	70.0-100.0	0.002
Expuesto (n=133)	75.5	52.5-95.0	

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. RIQ: Rango intercuartílico.

^a Puntuaciones más bajas indican empeoramiento del estado funcional. Los valores del Índice de Barthel van de 0-100.

Todas las medianas del Índice de Barthel (excepto con la escala de Chew) muestran un descenso en su puntuación en pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos, lo que

indican un empeoramiento del estado funcional. Además, esto ocurre de forma estadísticamente significativa con las escalas **ACB, ARS, CrAS, ABC, ALS, Durán y DBI**.

La escala DBI ha sido ampliamente estudiada por su relación con el deterioro funcional de pacientes mayores. Así, destaca el estudio principal que dio a conocer la escala, realizado en más de 3000 pacientes mayores residentes en la comunidad, donde se observó que los sujetos que fueron expuestos a fármacos con efectos anticolinérgicos y/o sedantes tuvieron puntuaciones en el *Health, Aging, and Body Composition Physical Function Score* significativamente más bajas, lo que implica un peor estado funcional, que aquellos que no estuvieron expuestos¹⁰⁵.

Asimismo, las escalas ARS y ACB también se encuentran entre las más estudiadas. En el estudio REPOSI, donde analizan la relación entre carga anticolinérgica medida con ARS y ACB y estado cognitivo y funcional en 1380 pacientes con características similares a PP, los resultados obtenidos son similares a los obtenidos en el presente estudio. Es decir, se obtienen puntuaciones más bajas en el Índice de Barthel, lo que indica un declive del estado funcional, en pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos medidos con ACB y ARS (83.5 en pacientes expuestos *versus* 86.3 en no expuestos, $p=0.03$ y 79.0 en pacientes expuestos *versus* 85.2 en no expuestos, $p=0.006$, respectivamente)¹¹⁵.

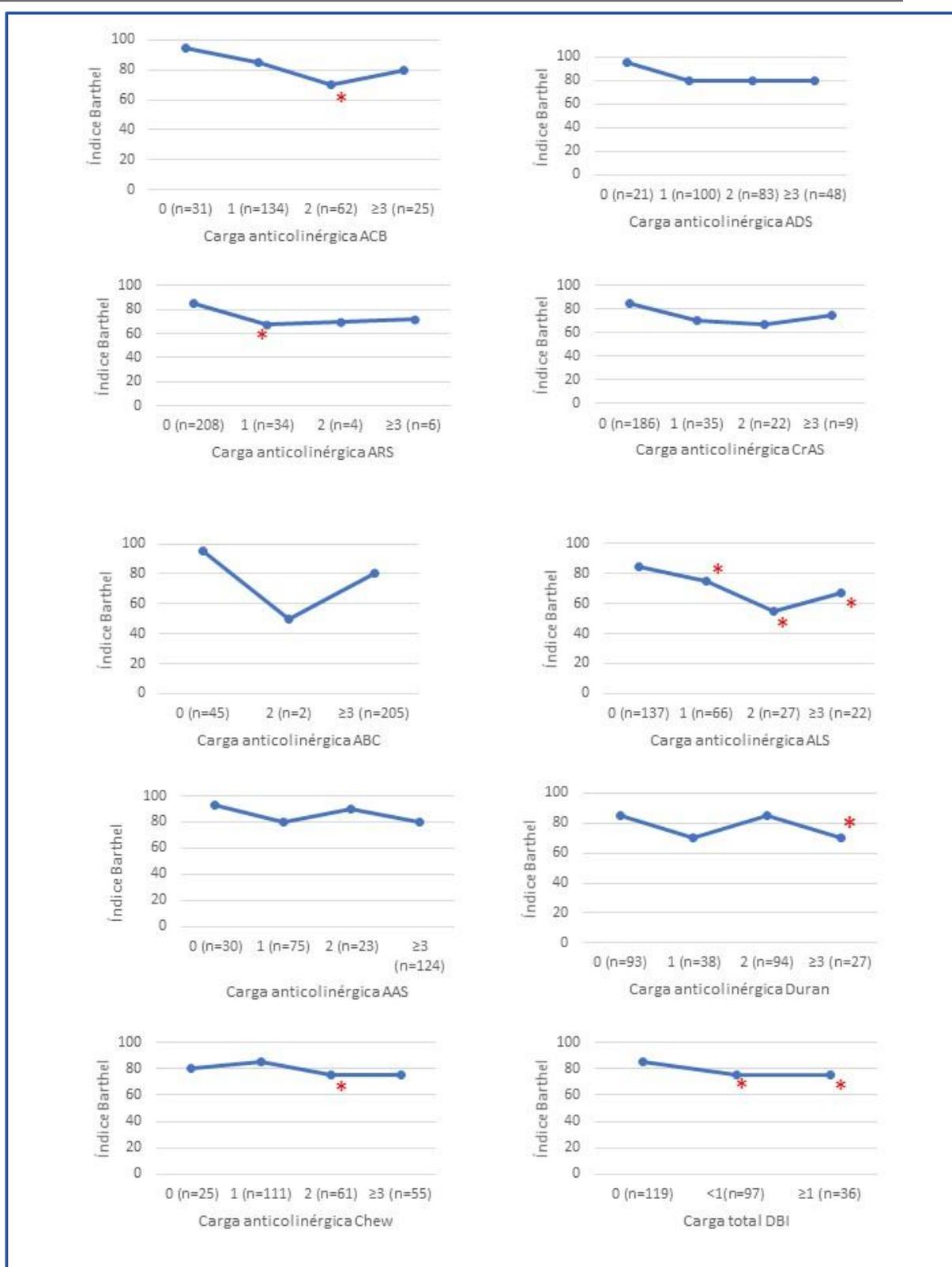
La escala CrAS desarrollada por Han *et al*, ha sido menos estudiada que las mencionadas anteriormente. Así, cabe mencionar el trabajo llevado a cabo para validar la escala en pacientes mayores con hipertensión arterial, donde se correlaciona una elevada carga anticolinérgica con un peor estado funcional¹⁰³.

De las escalas de Durán, ALS y ABC no se han encontrado estudios posteriores a su publicación. ALS y ABC fueron aplicadas a una población concreta (pacientes institucionalizados y pacientes mayores con o sin demencia, respectivamente) para analizar la relación entre carga anticolinérgica y estado cognitivo. Por tanto, los hallazgos obtenidos en el presente estudio son los primeros obtenidos en una población diferente y con una variable clínica diferente.

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

A continuación, en la Figura 19, se detallan los valores del Índice de Barthel según la carga total en cuatro categorías (carga 0,1,2 y ≥ 3), excepto con la escala DBI donde se muestra tres categorías (carga 0,<1 y ≥ 1).

Resultados y Discusión



* $p < 0.05$. Puntuaciones más bajas en el Índice de Barthel indican un empeoramiento del estado funcional (valores 0-100).

Figura 19: Variación en las puntuaciones del Índice de Barthel ante valores crecientes de carga anticolinérgica total.

De forma general, se mantiene la tendencia de descenso en las puntuaciones del Índice de Barthel en pacientes expuestos a medicamentos anticolinérgicos, aunque en ningún caso existe una tendencia progresiva y uniforme en el descenso de las puntuaciones del Índice de Barthel.

Al analizar las categorías dos a dos, destaca **ACB** con un descenso estadísticamente significativo del Índice de Barthel entre los pacientes con carga 2 respecto a los pacientes con carga 0 ($p=0.024$), **ARS** entre pacientes con carga 1 *versus* 0 ($p=0.039$), **ALS** entre pacientes con carga 1 *versus* 0 ($p=0.040$), 2 *versus* 0 ($p=0.021$) y ≥ 3 *versus* 0 ($p=0.018$), **Durán** entre los pacientes con carga ≥ 3 *versus* 0 ($p=0.001$) y ≥ 3 *versus* 2 ($p=0.003$) y **DBI** entre los pacientes con carga total <1 *versus* 0 ($p=0.001$) y ≥ 1 *versus* 0 ($p=0.007$).

En el caso de la escala Chew, de forma contradictoria aparece un ascenso en la mediana del Índice de Barthel en los pacientes con carga 1 (85) respecto a los pacientes con carga 0 (80), sin embargo, en las siguientes categorías hay un descenso estadísticamente significativo entre los pacientes con carga 2 *versus* 1 ($p=0.048$).

A pesar de que los hallazgos obtenidos con DBI respecto al declive funcional a medida que aumenta la carga total son moderados respecto a los obtenidos en otros estudios¹⁰⁵, siguen siendo considerables por mantener dicha correlación y por su significación estadística.

Tomando como referencia el estudio REPOSI, los resultados no coinciden para las escalas ACB y ARS. Con ACB, Pasina *et al* no obtienen ni una tendencia uniforme en el descenso de las puntuaciones del Índice de Barthel a medida que aumenta la carga anticolinérgica y tampoco significación estadística¹¹⁵. En el presente estudio, sí se observa un descenso progresivo del Índice de Barthel en la mayoría de las categorías de pacientes (únicamente sube ligeramente respecto al anterior en la categoría de pacientes con carga ≥ 3) y, además, también es estadísticamente significativo en los pacientes que tienen carga 2 respecto a los que tienen carga 0. El comportamiento con la escala ARS tampoco es consistente ya que, mientras que en el estudio REPOSI si obtienen un descenso progresivo de las puntuaciones del Índice de Barthel a medida

que aumenta la carga anticolinérgica, posicionándola como la escala para identificar a los pacientes con mayor riesgo de deterioro físico, en nuestro estudio el descenso es claro en los pacientes con carga 1, manteniéndose los valores del Índice de Barthel “en meseta” e incluso ligeramente mayores con cargas más elevadas. Es difícil conocer los motivos por los que existe tanta variabilidad entre los resultados del estudio REPOSI y en el presente estudio, ya que se trata de pacientes muy similares.

Es interesante destacar la curva de la escala de Durán. Resulta estadísticamente significativos los descensos en el Índice de Barthel en las categorías de pacientes con carga ≥ 3 *versus* 0 y ≥ 3 *versus* 2. Teniendo en cuenta que fue elaborada a partir de siete escalas anticolinérgicas y que reconvertía el sistema de puntuación de una clasificación generalmente con 3 puntos (baja, media y alta potencia) a distinguir solo dos tipos de fármacos (1: baja potencia y 2: alta potencia), es posible que los autores no advirtieron que podría tener implicaciones importantes en los resultados tras aplicar la nueva escala. Tal y como afirman en su trabajo, era la única forma que tenían para operacionalizar una combinación consistente de las puntuaciones de las distintas listas. Sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio y que, además, son los únicos trabajos de campo realizados con esta escala, podrían apoyar la importancia de categorizar los fármacos con un sistema de 3 puntos (baja, media y alta potencia) ya que se observa correlación con el deterioro funcional en aquellos pacientes con carga ≥ 3 respecto a aquellos con carga 2.

Por último, cabe reseñar los hallazgos con la escala ALS ya que sería los primeros datos de asociación entre carga anticolinérgica medida con esta escala y declive funcional, en este caso, en PP.

5.5.2.2. Regresión lineal del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional con Índice de Barthel

En la Tabla 21 se detallan los datos obtenidos de los análisis bivariante y multivariante (modelo 1 y 2, respectivamente).

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Tabla 24: Análisis de asociación mediante regresión lineal entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con el Índice de Barthel.

Escalas de riesgo anticolinérgico	Modelo 1 ^a			Modelo 2 ^b		
	Valor beta	IC 95%	p	Valor beta	IC 95%	p
ACB	-6.103	-15.723;3.518	0.213	-2.091	-11.427;7.246	0.660
ADS	-4.372	-15.828;7.083	0.453	0.104	-10.845;11.052	0.985
ARS	-13.914	-22.082; -5.746	0.001	-11.933	-19.702; -4.164	0.003
CrAS	-9.555	-16.666; -2.445	0.009	-8.687	-15.417; -1.958	0.012
ABC	-4.609	-12.865;3.648	0.273	-0.698	-8.771;7.376	0.865
ALS	-10.275	-16.509; -4.042	0.001	-7.909	-13.917; -1.900	0.010
AAS	-4.550	-14.321; 5.222	0.360	-2.724	-12.050; 6.602	0.566
Durán	-7.716	-14.214; -1.217	0.020	-2.782	-6.103;0.539	0.100
Chew	1.249	-9.353; 11.852	0.817	2.644	-7.378; 12.667	0.604
DBI	-9.558	-15,794; -3.321	0.030	-7.116	-13.093; -1.139	0.020

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. IC 95%: Intervalo de confianza de 95%

^a Modelo 1: Análisis bivariante. ^b Modelo 2: Análisis multivariante (factores de confusión: edad, sexo y comorbilidades)

Los resultados de asociación entre variables con el modelo 1, muestran valores beta negativos (excepto con Chew). Así, conforme la carga anticolinérgica aumenta, el valor del Índice de Barthel disminuye, es decir, a mayor carga anticolinérgica peor estado funcional.

Se trata de una relación estadísticamente significativa con **ARS, CrAS, ALS, Durán y DBI**. El valor beta más elevado lo muestra la escala ARS, de forma que, el incremento en 1 punto de la carga anticolinérgica según ARS origina un descenso de la puntuación en el Índice de Barthel en 13.914 ($p=0.001$).

En el análisis ajustado, la situación con todas las escalas mantiene la misma relación entre variables con significación estadística, excepto la escala Durán, que pierde la significación estadística ($p=0.100$).

La escala ARS es una de las escalas más utilizadas en la bibliografía y en la práctica clínica habitual. Existe suficiente consenso en los resultados de los trabajos de campo incluidos en la revisión sistemática sobre su relación con el empeoramiento del estado funcional:

todos los estudios sobre estado funcional en pacientes con características similares, excepto uno¹⁴⁰, mostraron relación entre carga anticolinérgica con ARS y deterioro funcional^{115, 142-143}. Además, todos utilizaron el Índice de Barthel para medir estado funcional. Es interesante destacar la conclusión del estudio REPOSI respecto a la escala ARS, ya que sus autores afirman que ARS parece más útil que ACB para identificar pacientes con deterioro funcional¹¹⁵. Comparándolo con los hallazgos obtenidos en el presente estudio, es la escala que muestra mayor valor beta y esto repercute en la magnitud de la alteración funcional que se produce por cada unidad de carga anticolinérgica.

La escala DBI cuenta con una amplia evidencia científica que avala su relación con el deterioro funcional. Los resultados obtenidos en el análisis presentado, coinciden con los recogidos la revisión sistemática, es decir, igualmente se observa correlación entre carga total con DBI y riesgo de alteración funcional en pacientes similares a los PP^{105, 114, 140-141}. Además, se han obtenido hallazgos similares en otro tipo de pacientes con menos complicaciones que los PP¹⁵⁶. Por tanto, parece haber evidencia suficiente que demuestra la correlación entre carga total con DBI y el estado funcional en pacientes mayores, y en este momento, también en PP.

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico donde analizaban los efectos de reducir la carga anticolinérgica y sedante según DBI en pacientes mayores que viven en su domicilio. Las intervenciones en el tratamiento para disminuir la carga total no mostraron cambios significativos en el estado funcional ni cognitivo, sin embargo, el tiempo de seguimiento fue insuficiente (3 meses), limitación reconocida por los autores. Como era esperable, se observó una mejoría en las reacciones adversas sedantes¹⁶⁷. A pesar de la dificultad que pudiera generar detectar cambios significativos en el estado funcional en pacientes de edad avanzada, es fundamental un periodo de seguimiento más amplio, con un mínimo de 9 meses, para poder corroborar estos resultados.

Los hallazgos obtenidos con ALS y Durán son interesantes por contribuir a la escasa bibliografía publicada acerca de estas escalas.

Respecto a la escala CrAS, en el trabajo donde se da a conocer la escala se analiza la relación entre carga anticolinérgica y estado funcional, aunque en este caso desde el punto de vista instrumental, lo cual requiere mayor destreza y habilidad por parte del paciente. Se deduce que, si ha sido posible demostrar una correlación con el deterioro funcional instrumental (valor beta 0.10 IC95% 0.04-0.17, p=0.001) en pacientes con menor fragilidad clínica que los PP (pacientes mayores en Atención Primaria con hipertensión arterial)¹⁰³, los resultados del presente análisis son coherentes por demostrar relación con un empeoramiento de la funcionalidad en las actividades básicas.

Como conclusión, se confirma que existe una correlación entre carga anticolinérgica y deterioro funcional en PP medido con **ARS, DBI, CrAS y ALS**. Aunque con un análisis menos potente, también se ha comprobado dicha relación con las escalas de **Durán, ACB y ABC**.

5.5.2.3. Análisis descriptivo del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con Índice de Lawton y Brody

A continuación, se exponen los datos del análisis descriptivo acerca de la relación entre carga anticolinérgica y funcionalidad instrumental en PP expuestos y no expuestos a fármacos anticolinérgicos (Tabla 25).

Tabla 25: Análisis descriptivo de la relación entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con el Índice de Lawton y Brody.

Escalas de riesgo anticolinérgico	Mediana ^a	RIQ (p25-p75)	Valor p
ACB			
No expuesto (n=36)	3.5	1.3-7.0	0.150
Expuesto (n=248)	3.0	1.0-5.0	
ADS			
No expuesto (n=24)	4.0	0.0-3.0	0.257
Expuesto (n=260)	3.0	1.0-5.0	
ARS			
No expuesto (n=235)	3.0	1.0-5.0	0.225

Resultados y Discusión

Expuesto (n=49)	2.0	1.0-5.0	
CrAS			
No expuesto (n=210)	3.0	1.0-5.0	0.736
Expuesto (n=74)	3.0	1.0-6.0	
ABC			
No expuesto (n=51)	4.0	2.0-7.0	0.061
Expuesto (n=232)	3.0	1.0-5.0	
ALS			
No expuesto (n=155)	3.0	1.0-5.0	0.648
Expuesto (n=129)	3.0	1.0-5.5	
AAS			
No expuesto (n=39)	4.0	2.0-7.0	0.023
Expuesto (n=245)	3.0	1.0-5.0	
Durán			
No expuesto (n=115)	3.0	1.0-5.0	0.492
Expuesto (n=169)	3.0	1.0-5.0	
Chew			
No expuesto (n=32)	3.5	2.0-6.0	0.199
Expuesto (n=252)	3.0	1.0-5.0	
DBI			
No expuesto (n=137)	3.0	1.0-6.0	0.084
Expuesto (n=147)	3.0	1.0-5.0	

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. RIQ: Rango intercuartílico.

^a Puntuaciones más bajas indican empeoramiento de la capacidad funcional. Los valores del Índice de Lawton y Brody van de 0-8.

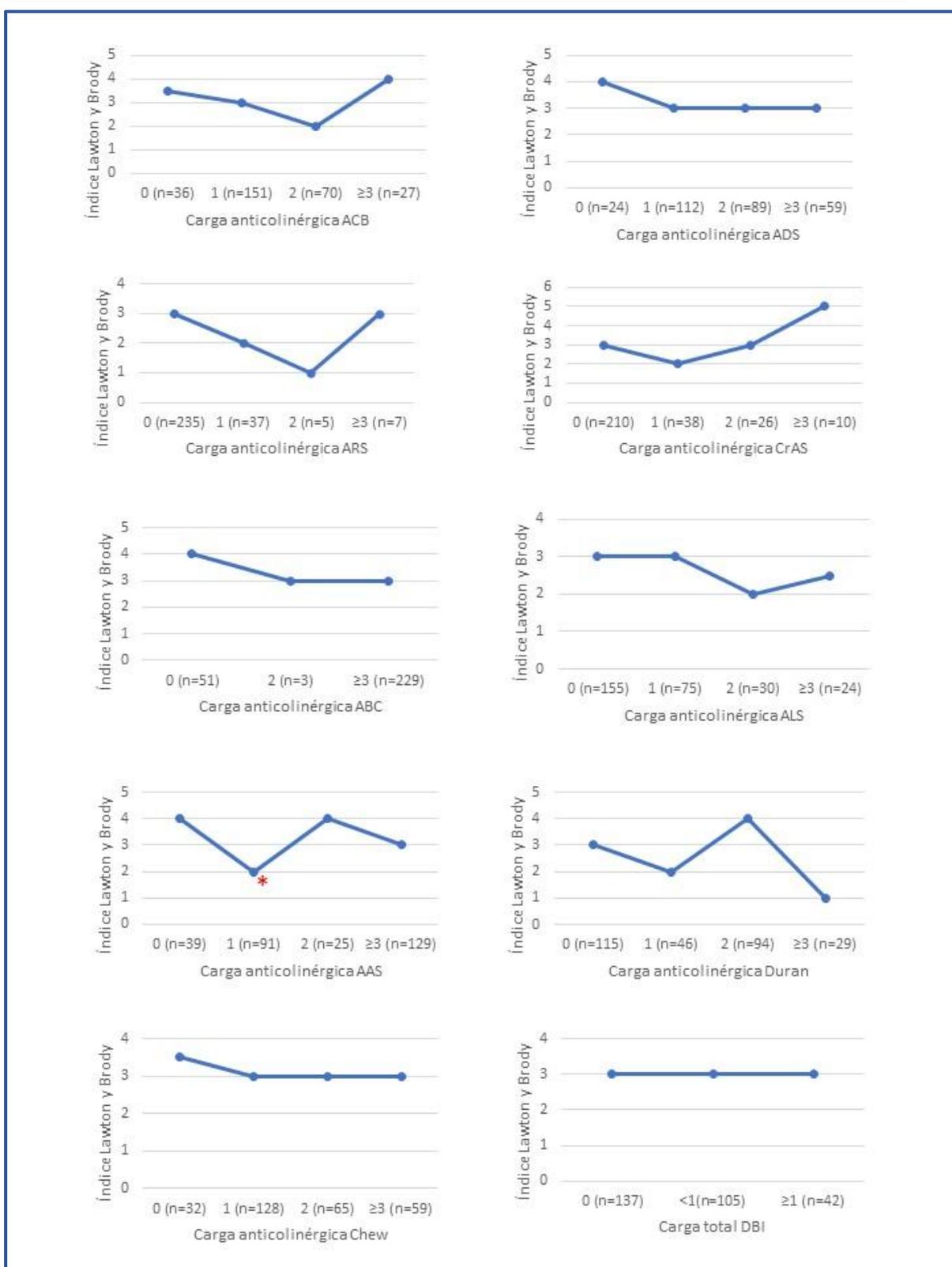
De forma general, se observan valores más bajos en la mediana del Índice de Lawton y Brody en pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos, correspondientes a un peor estado funcional instrumental, excepto con CrAS, ALS, Durán y DBI, con los que no hay cambios. Únicamente resultó estadísticamente significativo con la escala AAS.

Se debe tener en cuenta que la funcionalidad desde el punto de vista instrumental requiere más destreza y habilidad por parte del paciente. Así, actividades como la independencia en el hogar y autonomías en la comunidad (hacer la compra, preparar la comida o usar el teléfono) son las primeras en deteriorarse en pacientes mayores. La cohorte de PP de estudio tiene una mediana en puntuación en el Índice de Lawton y Brody que corresponde a una dependencia grave, por lo que el análisis para detectar correlación entre carga anticolinérgica y declive funcional instrumenta en pacientes muy deteriorados es más complejo.

No obstante, hay que destacar la escala AAS por obtener una correlación entre exposición anticolinérgica y deterioro de la funcionalidad instrumental de forma estadísticamente significativa. No se han encontrado estudios sobre estado funcional con dicha escala, por lo que estos resultados serían los primeros obtenidos con este resultado clínico y en este tipo de pacientes.

A continuación, se muestran las medianas del Índice de Lawton y Brody ante valores crecientes de carga anticolinérgica (Figura 20).

Resultados y Discusión



* $p < 0.05$. Puntuaciones más bajas en el Índice de Lawton y Brody indican empeoramiento de la capacidad funcional instrumental (valores 0-8).

Figura 20: Variación en las puntuaciones del Índice de Lawton y Brody ante valores crecientes de carga anticolinérgica total.

Los datos obtenidos sobre funcionalidad instrumental conforme aumentan la carga anticolinérgica son discordantes. El descenso en la mediana del Índice de Lawton y Brody no sólo no es progresivo, incluso en algunos casos aparecen valores más elevados que las basales en aquellos pacientes con carga mayor o igual de tres (ACB y CrAS). En el caso de CrAS ocurre además que el trabajo publicado donde se desarrolla la escala anticolinérgica estudia la relación entre una mayor carga anticolinérgica y estado funcional instrumental, obteniendo resultados de correlación estadísticamente significativa. Sin embargo, no ha sido posible demostrarlo en la cohorte de PP y, posiblemente contribuyan de manera importante características de los pacientes como la fragilidad clínica.

Asimismo, destacan los resultados con la escala AAS donde existe un peor estado funcional en pacientes con carga anticolinérgica 1 frente a los que tienen carga 0, de forma estadísticamente significativa. Además, el cambio de la funcionalidad instrumental es importante por pasar de una dependencia moderada en los pacientes sin carga a una dependencia severa en aquellos con carga igual o mayor a 1.

5.5.2.4. Regresión lineal del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y estado funcional con Índice de Lawton y Brody

A continuación, se detallan los resultados obtenidos tras la regresión lineal para conocer la relación entre carga anticolinérgica y estado funcional instrumental (Tabla 26)

Tabla 26: Análisis de asociación mediante regresión lineal entre carga anticolinérgica y estado funcional medido con el Índice de Lawton y Brody.

Escala de riesgo anticolinérgico	Modelo 1 ^a			Modelo 2 ^b		
	Valor beta	IC 95%	p	Valor beta	IC 95%	p
ACB	-0.705	-1.587; -0.178	0.117	-0.346	-1.223; 0.531	0.438
ADS	-0.074	-1.018; -0.870	0.878	-0.680	-1.562; 0.203	0.131
ARS	-0.310	-1.090; 0.470	0.435	-0.158	-0.920; 0.605	0.684
CrAS	0.026	-0.646; 0.698	0.939	0.042	-0.613; 0.698	0.899
ABC	-0.792	-1.540; -0.043	0.038	-0.677	-1.498; -0.032	0.010
ALS	-0.054	-0.646; 0.539	0.859	-0.033	-0.934; 0.789	0.677

Resultados y Discusión

AAS	-1.125	-1.971; -0.278	0.009	-0.876	-1.710; -0.042	0.040
Durán	-0.181	-0.781; 0.419	0.554	-0.010	-0.333; 0.312	0.949
Chew	-0.561	-1.491; 0.370	0.237	-0.268	-1.184; 0.648	0.565
DBI	-0.419	-1,007; 0.169	0.162	-0.360	-0.251; 0.057	0.219

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. IC 95%: Intervalo de confianza de 95%

^a Modelo 1: Análisis bivariante. ^b Modelo 2: Análisis multivariante (factores de confusión: edad, sexo y comorbilidades).

Tras el análisis de asociación mediante regresión lineal, se confirma que existe relación entre carga anticolinérgica medida con AAS y empeoramiento funcional instrumental en la cohorte de PP. Así, el aumento de la carga anticolinérgica en 1 punto disminuye las puntuaciones en el Índice de Lawton y Brody en 0.876, una vez aplicados los factores de confusión y de forma estadísticamente significativa.

Asimismo, y de forma inesperada por no haber obtenido resultados de asociación estadísticamente significativa anteriormente, también se observa correlación con la escala ABC. No existen estudios publicados previamente que estudien dicha relación con estado funcional.

En resumen, la funcionalidad medida desde el punto de vista instrumental, no ha obtenido resultados consistentes. En el análisis descriptivo, aunque hay una tendencia a observar empeoramiento del estado funcional, hay valores contradictorios que dificultan una explicación coherente de lo que está ocurriendo en los pacientes.

Es posible que, debido a la dificultad para detectar cambios significativos en las actividades instrumentales de la vida diaria de los PP, se necesite mayor tamaño muestral. Son pacientes cuya fragilidad y continuas complicaciones de su patología de base, entre otros, hace que sea difícil poder realizar en sí actividades como cuidar de la casa o coger medios de transportes. Lo cual explica que las puntuaciones de los pacientes del presente estudio rondan la dependencia severa.

La evidencia científica sobre la relación entre carga anticolinérgica y funcionalidad instrumental es escasa y, aún más, que hayan utilizado las dos escalas anticolinérgicas que han mostrado asociación en el presente trabajo (AAS y ABC).

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Existen algunos estudios que utilizan otras escalas como ARS y DBI, en los cuales si obtienen resultados de asociación entre carga anticolinérgica y deterioro en las actividades instrumentales de la vida diaria. En el caso de ARS, esto se ha observado en pacientes mayores con leve deterioro cognitivo¹⁶⁸ y en DBI en pacientes mayores que viven en su domicilio¹¹³. En la cohorte de PP estudiada es posible que, las ya mencionadas características de fragilidad de los pacientes, dificulte demostrar dicha correlación partiendo de una situación de dependencia severa.

Por tanto, se puede concluir que **una mayor exposición a fármacos anticolinérgicos en PP, según estiman las escalas de riesgo anticolinérgico AAS y ABC, se asocia de forma estadísticamente significativa a deterioro del estado funcional instrumental.**

5.5.3. Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y delirium

Para el estudio de asociación entre carga anticolinérgica y *delirium*, se recogieron los episodios de *delirium* durante el ingreso hospitalario (Tabla 27). Para el cálculo de carga anticolinérgica se tuvo en cuenta el tratamiento habitual del paciente previo al ingreso hospitalario.

Tabla 27: Aparición de *delirium* durante el ingreso hospitalario entre pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica.

Escalas de riesgo anticolinérgico	Aparición de <i>delirium</i> (% (n/N))		Valor p
	SI	NO	
ACB			
No expuesto	2.3 (1/43)	97.7 (42/43)	0.063
Expuesto	12.1 (34/282)	87.9 (248/282)	
ADS			
No expuesto	7.4 (2/27)	92.6 (25/27)	0.752
Expuesto	11.1 (33/298)	88.9 (265/298)	
ARS			
No expuesto	7.8 (20/258)	92.2 (238/258)	0.001
Expuesto	22.4 (15/67)	77.6 (52/67)	
CrAS			
No expuesto	8.5 (20/234)	91.5 (214/234)	0.038
Expuesto	16.5 (15/91)	83.5 (76/91)	
ABC			
No expuesto	5.9 (4/68)	94.1 (64/68)	0.163
Expuesto	11.7 (30/256)	88.3 (226/256)	
ALS			

Resultados y Discusión

No expuesto	5.3 (9/169)	94.7 (160/169)	0.001
Expuesto	16.7 (26/156)	83.3 (130/156)	
AAS			
No expuesto	12.2 (6/49)	87.8 (43/49)	0.718
Expuesto	10.5 (29/276)	89.5 (247/276)	
Durán			
No expuesto	8.2 (11/134)	91.8 (123/134)	0.212
Expuesto	12.6 (24/191)	87.4 (167/191)	
Chew			
No expuesto	12.8 (5/39)	87.2 (34/39)	0.589
Expuesto	10.5 (30/286)	89.5 (256/286)	
DBI			
No expuesto	9.3 (14/151)	90.7 (137/151)	0.417
Expuesto	12.1 (21/174)	87.9 (153/174)	

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. n: número de pacientes que sufren delirium o no. N: número de pacientes totales expuestos o no a medicamentos anticolinérgicos.

Según los datos recogidos en la tabla anterior, se ha obtenido una asociación estadísticamente significativa entre carga anticolinérgica y desarrollo de *delirium*, de forma que el porcentaje de PP que sufren *delirium* es mayor en aquellos pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos, según la medición del riesgo anticolinérgico con las escalas **ARS, CrAS y ALS**.

En algunos estudios publicados sobre la relación entre carga anticolinérgica y *delirium*, se obtienen resultados incoherentes. De esta forma, se publicó una revisión sistemática donde indican que sólo un trabajo de los cinco incluidos demostró asociación significativa entre uso de fármacos anticolinérgicos medido con la escala ACB y el desarrollo *delirium*¹⁶⁹.

Sin embargo, existen otros estudios con resultados que confirman dicha relación. Así, en la revisión realizada en el presente trabajo más centrada en pacientes similares a los PP, solo se incluyó un estudio donde estudiaba dicha correlación cuyos hallazgos confirmaron la relación entre una mayor carga total, calculada con DBI, y aparición de *delirium* (OR 2.95 (IC95% 1.34-6.51)).

Recientemente se ha publicado una interesante revisión sistemática sobre la asociación entre carga anticolinérgica y múltiples resultados en salud. En ella, según los estudios incluidos que analizan la aparición de delirium, éste se asocia de forma estadísticamente significativa con una elevada carga anticolinérgica (57.154 pacientes con asociación frente a 789 pacientes sin asociación)¹⁰⁸. Los trabajos que destacan por incluir pacientes comparables con la cohorte de PP de estudio son: Landi *et al* con ARS¹⁷⁰ y Best *et al* con DBI¹⁶¹.

Un estudio interesante publicado por Han *et al* en 2001, utilizó lo que parece la escala anticolinérgica anterior a CrAS, en pacientes mayores ingresados con diagnóstico de *delirium*. Los hallazgos obtenidos fueron que una exposición a fármacos anticolinérgicos se asociaba de forma independiente y específica con un aumento posterior en la gravedad de los síntomas del *delirium* en pacientes ancianos hospitalizados¹⁰⁰.

No existen trabajos relevantes que empleen la escala ALS y midan la variable analizada en este apartado.

Por tanto, a pesar de la controversia actual en la correlación entre una elevada carga anticolinérgica y desarrollo de *delirium* en pacientes ancianos en general, podemos destacar como resultados preliminares y con la necesidad de un análisis estadístico más potente, que **en PP se observa dicha relación con las escalas ARS, CrAs y ALS.**

5.5.4. Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y caídas

Se recogieron las caídas en los últimos dos meses anteriores al ingreso hospitalario, es decir, en los dos meses previos a su inclusión en el estudio IMPACTO (Tabla 28).

Tabla 28: Caídas sufridas en pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica en los últimos dos meses.

Escalas de riesgo anticolinérgico	% (n/N)		Valor p
ACB	SI	NO	
No expuesto	16.6 (7/42)	83.3 (35/43)	0.670
Expuesto	19.4 (55/283)	80.6 (228/283)	
ADS			

Resultados y Discusión

No expuesto	15.4 (4/26)	84.6 (22/26)	0.617
Expuesto	19.4 (58/299)	80.6 (241/299)	
ARS			
No expuesto	17.8 (46/258)	82.2 (212/258)	0.261
Expuesto	23.9 (16/67)	76.1 (51/67)	
CrAS			
No expuesto	19.7 (46/233)	80.3 (187/233)	0.627
Expuesto	17.4 (16/92)	82.6 (76/92)	
ABC			
No expuesto	17.9 (12/67)	82.1 (55/67)	0.775
Expuesto	19.5 (50/257)	80.5 (207/257)	
ALS			
No expuesto	17.3 (29/168)	82.7 (139/168)	0.389
Expuesto	21.0 (33/157)	79.0 (1240/157)	
AAS			
No expuesto	18.8 (9/48)	81.3 (39/48)	0.950
Expuesto	19.1 (53/277)	80.9 (224/277)	
Durán			
No expuesto	17.3 (23/133)	82.7 (110/133)	0.496
Expuesto	20.3 (39/192)	79.7 (153/192)	
Chew			
No expuesto	23.7 (9/38)	76.3 (29/38)	0.442
Expuesto	18.5 (53/287)	81.5 (234/287)	
DBI			
No expuesto	19.3 (29/150)	80.7 (121/150)	0.913
Expuesto	21.7 (38/175)	78.3 (137/175)	

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. n: número de pacientes que sufren caídas o no. N: número de pacientes totales expuestos o no expuestos a medicamentos anticolinérgicos.

Se observa un aumento de la presencia de caídas en pacientes con exposición anticolinérgica con todas las escalas, excepto con CrAS y Chew, aunque ninguno de los resultados muestra significación estadística.

A pesar de la tendencia al aumento en las caídas en pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos, no es posible demostrarlo en la cohorte de PP.

En la bibliografía se observa que sí existe relación entre una elevada carga anticolinérgica y el aumento de caídas en pacientes con características similares a los PP con estudios como el de Wilson *et al*⁶⁵, ya comentado en la revisión sistemática realizada

en este estudio y que utiliza DBI, como otros publicados posteriormente de Landi *et al* en el mismo tipo de pacientes utilizando ARS¹⁷⁰.

Cabe destacar la reciente revisión sistemática de Welsh *et al* donde no deja lugar a dudas sobre dicha asociación, ya que todos los artículos incluidos sobre caídas (un total de siete estudios) muestran datos de correlación estadísticamente significativa con un periodo de recogida de datos de aproximadamente 12 meses¹⁰⁸.

Pese a que los resultados obtenidos en el presente análisis no relacionen la carga anticolinérgica elevada con la aparición de caídas de forma estadísticamente significativa, sí aparece una tendencia al aumento de caídas cuando los PP se encuentran expuestos a fármacos anticolinérgicos.

Es muy probable que un periodo de estudio de dos meses para analizar esta variable ha resultado insuficiente y por ello los resultados no han mostrado significación estadística. Si además se considera que las reacciones adversas asociadas a estos fármacos aparecen al poco tiempo de tomarlos (mareo, sedación y confusión aparece a corto plazo) es muy probable que haya incidentes de caídas en los primeros meses e incluso semanas de comenzar el tratamiento y no se hayan recogido.

Teniendo en cuenta la bibliografía publicada que demuestra dicha relación en pacientes similares a PP, parece muy importante seguir estudiando esta variable y, sobre todo, con escalas como DBI y ARS. Asimismo, la escala DBI es una de las más adecuadas para estudiar tal efecto, ya que la carga total con esta escala analiza medicamentos con efecto sedante, además de los anticolinérgicos que, indiscutiblemente influyen en el riesgo de caídas de pacientes mayores.

Como conclusión, existe una tendencia a las caídas en PP expuestos a tratamientos anticolinérgicos pero son necesarios más estudios para demostrarlo de forma estadísticamente significativa, y especialmente con la escala DBI

5.5.5. Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y números de ingresos

En la Tabla 29 se muestran los datos tras el análisis de asociación entre carga anticolinérgica y el número de ingresos hospitalarios en los 12 meses anteriores a la inclusión del paciente en el proyecto IMPACTO, en pacientes expuestos y no expuestos a tratamientos anticolinérgicos.

Tabla 29: Número de ingresos en los últimos 12 meses en pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica.

Escalas de riesgo anticolinérgico	Mediana ^a	RIQ (p25-p75)	Valor p
ACB			
No expuesto (n=43)	1	1-2	0.075
Expuesto (n=291)	1	1-2	
ADS			
No expuesto (n=27)	1	1-2	0.100
Expuesto (n=307)	1	1-2	
ARS			
No expuesto (n=267)	1	1-2	0.075
Expuesto (n=67)	1	1-3	
CrAS			
No expuesto (n=240)	1	1-2	0.226
Expuesto (n=94)	1	1-3	
ABC			
No expuesto (n=68)	1	1-2	0.532
Expuesto (n=265)	1	1-2	
ALS			
No expuesto (n=176)	1	1-2	0.969
Expuesto (n=158)	1	1-2	
AAS			
No expuesto (n=49)	1	1-2	0.465
Expuesto (n=285)	1	1-2	
Durán			
No expuesto (n=138)	1	1-2	0.319
Expuesto (n=196)	1	1-2	
Chew			
No expuesto (n=39)	1	1-2	0.607
Expuesto (n=295)	1	1-2	
DBI			
No expuesto (n=155)	1	1-2	0.962
Expuesto (n=179)	1	1-2	

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. RIQ: Rango intercuartílico.

No se detectaron cambios en el número de ingresos hospitalarios en los pacientes con exposición anticolinérgica, así como tampoco hubo significación estadística.

No haber hallado resultados de asociación con ninguna escala anticolinérgica hace pensar que exista una dificultad añadida para demostrar que una elevada carga anticolinérgica se relaciona con un aumento del número de ingresos hospitalarios en PP, ya que la fragilidad y las continuas exacerbaciones que pueden padecer estos pacientes los llevan a sufrir continuas hospitalizaciones. Demostrar que estos ingresos están relacionados con un tipo de fármaco requiere de estudios más robustos con diferente diseño.

En el estudio realizado por Dispennette *et al*, recogido a su vez en la revisión sistemática, se analizó la correlación entre carga anticolinérgica medida con la escala DBI y ARS y la tasa de reingresos hospitalario en 229 pacientes mayores vulnerables. Se observaron mayores diferencias en las medias de las puntuaciones de DBI y ARS en el grupo de pacientes con reingresos¹⁵⁰.

Según los resultados obtenidos, no se ha observado relación entre carga anticolinérgica y aumento del número de ingresos hospitalarios, medido con ninguna de las escalas anticolinérgicas, en la cohorte de PP.

5.5.6. Análisis de asociación entre carga anticolinérgica y duración del ingreso hospitalario

En la Tabla 30 se muestran los valores obtenidos del análisis de asociación entre carga anticolinérgica y duración del ingreso hospitalario o número de días de hospitalización en la cohorte de PP.

Tabla 30: Número de días de ingreso hospitalario en pacientes expuestos y no expuestos a medicación anticolinérgica.

Escalas de riesgo anticolinérgico	Mediana ^a	RIQ (p25-p75)	Valor p
ACB			
No expuesto (n=43)	9	4-13	0.034

Resultados y Discusión

Expuesto (n=291)	12	6-22	
ADS			
No expuesto (n=27)	9	0.0-3.0	0.189
Expuesto (n=307)	11	1.0-5.0	
ARS			
No expuesto (n=267)	10	6-20	0.161
Expuesto (n=67)	12	7-26	
CrAS			
No expuesto (n=240)	11	6-20	0.372
Expuesto (n=94)	12	6-26	
ABC			
No expuesto (n=68)	10	5-20	0.332
Expuesto (n=265)	12	6-22	
ALS			
No expuesto (n=176)	10.5	5.3-21.8	0.427
Expuesto (n=158)	11	7-22	
AAS			
No expuesto (n=49)	9	4.5-20	0.107
Expuesto (n=285)	12	6-22	
Durán			
No expuesto (n=138)	10	5-20	0.195
Expuesto (n=196)	12	6-22	
Chew			
No expuesto (n=39)	9	4-20	0.155
Expuesto (n=295)	11	6-22	
DBI			
No expuesto (n=155)	10	5-22	0.525
Expuesto (n=179)	11	7-22	

ACB: Anticholinergic Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. RIQ: Rango intercuartílico.

Se observa un aumento en los días de ingreso hospitalario en el grupo de pacientes con exposición a fármacos anticolinérgicos, siendo únicamente estadísticamente significativo cuando se realiza la medición con la escala ACB.

A pesar de no haberse demostrado relación entre carga anticolinérgica y el aumento de ingresos hospitalarios, si se observa correlación entre carga anticolinérgica y aumento de la estancia hospitalaria. Sin embargo, se trata de un aumento en la estancia de pocos días (entre uno y dos días más de ingreso hospitalario en pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos). Por otro lado, como resultado relevante destaca que dicha correlación es estadísticamente significativa con la escala ACB que, además, es la escala con la que

se observa mayor diferencia en días de hospitalización. Así, los pacientes expuestos a fármacos anticolinérgicos tuvieron una mediana de 3 días más de ingreso hospitalario que los pacientes no expuestos.

La asociación entre carga anticolinérgica y duración de la estancia hospitalaria se ha estudiado en otros trabajos, mostrando resultados controvertidos. Justamente, los hallazgos obtenidos en dos de los trabajos incluidos en la revisión sistemática muestran esta disparidad. Así, Lowry *et al* demostraron que existía relación estadísticamente significativa entre un aumento en la carga total medido con DBI y la duración de la estancia hospitalaria en una cohorte de pacientes mayores frágiles y con multimorbilidad (HR 1.23 IC95% 1.06-1.42; $p=0.005$)¹⁴¹. En contraposición, Koshedo *et al* no hallaron dicha asociación de forma estadísticamente significativa al realizar la medida con ARS en una cohorte de pacientes menos parecida a los PP, ya que se trataba de pacientes mayores en rehabilitación ortopédica ($p=0.27$)¹⁴².

Un estudio que utiliza la escala ACB para medir la carga anticolinérgica en pacientes de edad muy avanzada (con una media de 90 años) hospitalizados, tampoco demostró asociación cuando medían carga anticolinérgica con la escala ACB¹⁷¹. Sin embargo, dos trabajos realizados en pacientes mayores residentes en la comunidad donde se utilizaba DBI para medir la carga total, demostraron que existía relación entre una alta carga total y mayor estancia hospitalaria. De esta forma, en el estudio de Lonroos *et al*, el número de días de hospitalización por persona al año fue de 7.9 (IC95% 7.6-8.3) para pacientes no expuestos (DBI = 0) y 13.4 (IC95% 12.8-14.1) para pacientes expuestos (DBI >1)¹⁷². En el estudio de Gnjidic *et al* se observa que la tasa de incidencia ajustada para la duración de la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes expuesto (DBI \geq 1) es 1.63 (IC95% 1.41–1.88) respecto a los no expuestos (DBI=0)¹⁷³.

Así pues, los hallazgos encontrados en la bibliografía sobre correlación entre carga anticolinérgica y mayor estancia hospitalaria se observan cuando la medición se realiza con DBI. Los resultados del presente análisis no son consistentes con los obtenidos en otros trabajos con DBI, por lo que probablemente la complejidad en los ingresos hospitalarios derivado de las comorbilidades y de la vulnerabilidad de los PP, dificulten

demostrar que una elevada carga total según DBI esté relacionada con una mayor estancia hospitalaria. Asimismo, es posible que la contribución de otras clases de fármacos de los que se sabe que producen un aumento en los riesgos de hospitalización en las personas mayores¹⁷⁴ y que no se tuvo en cuenta en el presente análisis, hayan podido afectar a los resultados.

Como conclusión, según los hallazgos obtenidos en la cohorte de estudio, existe asociación entre carga anticolinérgica y mayor duración de la estancia hospitalaria en PP, cuando la medida se realiza con la escala ACB

5.5.7. Resumen de los resultados obtenidos en el análisis de asociación

A continuación, en la Tabla 31, se muestra un resumen de todos los resultados obtenidos al relacionar la carga anticolinérgica calculada con las diez escalas y los diferentes resultados en salud, diferenciando aquellas de las que se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo.

Tabla 31: Resumen de las escalas que han demostrado mayor interés en cada una de las variables clínicas en PP.

	ACB	ADS	ARS	CrAS	ABC	ALS	AAS	Durán	Chew	DBI
Estado cognitivo	X					X		X		X
Estado funcional			X	X		X		X		X
AIVD					X		X			
Delirium			X	X		X				
Caídas										
Riesgo de ingreso hospitalario										
Duración del ingreso hospitalario	X									

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS: Anticholinergic Drug Scale, ARS: Anticholinergic Risk Scale, CrAS: Clinician-Rated Anticholinergic Scale, ABC: Anticholinergic Burden Classification, ALS: Anticholinergic Load Scale, AAS: Anticholinergic Activity Scale, DBI: Drug Burden Index. AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria.

5.6. LIMITACIONES

5.6.1. Limitaciones de la revisión sistemática

En primer lugar, se encuentra el retraso entre la fecha de fin de búsqueda de artículos (Agosto 2014) y su publicación (2016). El motivo principal es el alto número de estudios que se han revisado, lo que ha demorado la finalización del trabajo.

Las siguientes dos limitaciones han sido comentadas anteriormente. Por un lado, la población estudiada en la revisión sistemática no corresponde íntegramente a PP, tal y como se define en el PAI 2007. Por esta razón, hubo que redefinir la población y centrarse en pacientes con características similares a PP.

Por otra parte, se incluyó un estudio que cumplía todos los criterios de inclusión y, parcialmente, uno de exclusión: estudio en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Como ya se ha comentado, era prioritario identificar una nueva escala de riesgo anticolinérgico. El motivo de excluir a pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia senil grave fue analizar la influencia de la exposición anticolinérgicos medida con escalas, en pacientes con buen estado cognitivo, y evitar que dicha alteración cognitiva sesgara los resultados obtenidos. No obstante, el número de pacientes con Alzheimer incluidos debido al artículo en cuestión respecto al total de los pacientes de la presente revisión apenas debe afectar a las conclusiones obtenidas.

5.6.2. Limitaciones del análisis de asociación

En primer lugar, el diseño transversal que se llevó a cabo tiene la imposibilidad de identificar las causas entre los factores estudiados, en este caso, no sería posible afirmar que una alta carga anticolinérgica sea la causa del deterioro cognitivo y funcional. Son necesarios estudios con diseño longitudinal para realizar el seguimiento de los pacientes.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la funcionalidad en un paciente puede deteriorarse por múltiples causas como el propio deterioro cognitivo o por enfermedades cardiovasculares, osteoarticulares, etc. Para minimizar este sesgo se realizó el ajuste en el análisis multivariante por el Índice de Charlson, ya que tiene en cuenta las comorbilidades.

Por otra parte, la recogida de datos retrospectiva procedente del proyecto IMPACTO puede haber limitado información sobre el tratamiento exacto que tomaba el paciente, por ejemplo, por no haber podido realizar una entrevista clínica que confirmara aquellos fármacos administrados de forma crónica o sin receta. Asimismo, es muy probable que también sea el motivo de la baja incidencia encontradas en caídas y *delirium*. No obstante, los hallazgos encontrados en el análisis de correlación corresponden a una cohorte de pacientes que no fueron seleccionados específicamente para el presente estudio, y a pesar de las limitaciones que conlleva no tener una población escogida escrupulosamente para el estudio, se han obtenido resultados de correlación muy interesantes.

Por último, se realizó un análisis de asociación entre la carga anticolinérgica y las principales variables encontradas en los trabajos de campo, excepto con la mortalidad. A pesar de ser una variable de incuestionable valor, dada la alta complejidad de los PP, su fragilidad clínica y el pronóstico de mortalidad al año de estos pacientes según el Índice Profund¹⁷⁵, hubiera sido necesario una mayor potencia estadística, difícil de conseguir en esta población tan seleccionada y un elevado control de múltiples factores de confusión, resultando complejo y no libre de sesgo el análisis de la asociación entre carga anticolinérgica y mortalidad, mediante este estudio.

5.7. FUTURA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Para continuar con la investigación presentada en el estudio, sería muy interesante obtener más información sobre la correlación pronóstica de las escalas anticolinérgicas sobre el deterioro cognitivo y funcional en PP, para lo cual, ya existe un proyecto de investigación en marcha financiado por la Consejería de Salud. Además, para aumentar

la utilidad de la herramienta web diseñada, se están elaborando, en el mismo contexto del proyecto de investigación, una serie de recomendaciones al clínico para ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Esto podría servir de gran ayuda en la tarea de deprescripción, si procede, de forma que se pueda orientar hacia una bajada de dosis de un fármaco con potencial anticolinérgico, sustitución por otro fármaco sin carga anticolinérgica o suspensión del tratamiento.

En un futuro, sería necesario diseñar un ensayo clínico que demuestre los beneficios de actuar sobre la farmacoterapia de un paciente en riesgo anticolinérgico, detectado con las escalas anticolinérgicas. Para ello, se deben tener en cuenta todos aquellos factores de confusión que puedan influir en los resultados, por ejemplo, enfermedades como la enfermedad vascular periférica, hipercolesterolemia, hipertensión, anemia, diabetes mellitus, obesidad o los hábitos de vida como tabaquismo, actividad física, peso corporal, etc.

6. CONCLUSIONES

1. En los últimos años, se han desarrollado y publicado un total de diez escalas que permiten estimar el riesgo anticolinérgico en PP o con características similares. Estas escalas son: Durán 2013, *Anticholinergic Cognitive Burden*, *Anticholinergic Drug Scale*, *Anticholinergic Risk Scale*, Chew 2008, *Clinician-Rated Anticholinergic*, *Anticholinergic Burden Classification*, *Anticholinergic Load Scale*, *Anticholinergic Activity Scale* y *Drug Burden Index*.
2. La metodología de elaboración de cada una de estas escalas, así como la categorización de los fármacos anticolinérgicos que incluyen es altamente variable, lo que pone de manifiesto la necesidad de aplicarlas e interpretar sus resultados en una misma población de pacientes.
3. La creación, desarrollo y utilización de la herramienta web "*Anticholinergic Burden Calculator*" ha permitido agilizar y sistematizar la obtención de resultados de la carga anticolinérgica de un paciente, ofreciendo de forma simultánea y tras el registro del tratamiento farmacológico una sola vez, los resultados de las diez escalas anticolinérgicas contempladas en este estudio.
4. Existe variación en la estimación del riesgo anticolinérgico de los PP estudiados, según la escala aplicada, aunque cinco de ellas (ADS, Chew 2008, ACB, AAS y ABC) coinciden en que más del 80% de los PP tienen riesgo de desarrollar efectos adversos anticolinérgicos.
5. El 30.2% del total de fármacos prescritos en la muestra de PP estudiada tienen actividad anticolinérgica. Los fármacos anticolinérgicos más habitualmente prescritos en esta población son: furosemida (26.3%), ipratropio (11.7%), fluticasona-salmeterol (7.4%), metformina (6.3%), lorazepam (4.5%), doxazosina (4.0%), digoxina (2.8%), citalopram (2.2%), diltiazem (2.1%) y atenolol (2.0%), siendo ipratropio, furosemida y citalopram los de mayor actividad anticolinérgica (según la mayoría de escalas estudiadas)

6. En el análisis comparativo entre las escalas anticolinérgicas se observó que el grado de acuerdo en el cálculo cuantitativo de carga anticolinérgica al aplicarlas a la muestra de PP es débil. Este resultado es similar en cuanto a la concordancia entre escalas para clasificar el riesgo anticolinérgico de los PP. De esta forma, las escalas con mayor puntuación del Índice de Kappa, y por tanto, con mayor acuerdo entre ellas son Chew-ACB (0.390), Chew-AAS (0.365) y ADS-ACB (0.300), que obtienen un grado de acuerdo discreto.
7. Existe asociación estadísticamente significativa entre carga anticolinérgica y deterioro cognitivo y funcional, de forma que en los PP analizados, a mayor carga anticolinérgica, mayor deterioro cognitivo y funcional. Las escalas que demuestran dicha asociación en cuanto a deterioro cognitivo son DBI, ALS, ABC y Durán. En cuanto a deterioro funcional son ARS, CrAS, ALS, DBI y Durán. Asimismo, la carga anticolinérgica obtenida con las escalas ABC y AAS, se asocia de forma estadísticamente significativa con un empeoramiento de la funcionalidad instrumental.
8. En los PP con carga anticolinérgica parece existir una mayor frecuencia de episodios de *delirium* y duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, dicha relación solo ha resultado estadísticamente significativa tras el empleo de algunas escalas (CrAS y ALS; ACB, respectivamente), por tanto, y dada la relevancia de dichas variables clínicas, este *gap* de evidencia se sitúa como nueva línea de investigación futura.

7. ANEXOS

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

ANEXO 1: Categorías clínicas recogidas en el Proceso Asistencial Integrado para clasificar Pacientes Pluripatológicos.

Categoría A:	<ol style="list-style-type: none">1. Insuficiencia cardíaca que en situación de estabilidad clínica haya estado en grado II de la NYHA¹2. Cardiopatía isquémica.
Categoría B:	<ol style="list-style-type: none">1. Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas.2. Enfermedad renal crónica definida por elevación de creatinina (>1,4 mg/dl en hombres o >1,3 mg/dl en mujeres) o proteinuria², mantenidas Durante 3 meses.
Categoría C:	Enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con disnea grado 2 de la MRC ³ , o FEV1<65%, o SaO2 <= 90%.
Categoría D:	<ol style="list-style-type: none">1. Enfermedad inflamatoria intestinal.2. Hepatopatía crónica con datos de insuficiencia hepatocelular⁴ o hipertensión portal⁵.
Categoría E:	<ol style="list-style-type: none">1. Ataque cerebrovascular.2. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60).3. Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo permanente, al menos moderado (Pfeiffer con 5 ó más errores).
Categoría F:	<ol style="list-style-type: none">1. Arteriopatía periférica sintomática.2. Diabetes mellitus con retinopatía proliferativa o neuropatía sintomática.

Anexos

Categoría G:	<ol style="list-style-type: none">1. Anemia crónica por pérdidas digestivas o hemopatía adquirida no subsidiaria de tratamiento curativo que presente Hb < 10mg/dl en dos determinaciones separadas más de tres meses.2. Neoplasia sólida o hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa.
Categoría H:	<ol style="list-style-type: none">1. Enfermedad osteoarticular crónica que provoque por sí misma una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60).

Fuente: PAI 2007. NYHA: New York Heart Association. MRC: Escala de disnea del Medical Research Council. FEV1: Volumen Espirado Máximo en el Primer Segundo de la Espiración Forzada. SaO2: Saturación de Oxígeno. Hb: Hemoglobina. 1) Ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce disnea, angina, cansancio o palpitaciones. 2) Índice albúmina/Creatinina > 300 mg/g, microalbuminuria >3mg/dl en muestra de orina o albúmina>300 mg/día en orina de 24 horas. 3) Incapacidad de mantener el paso de otra persona de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso. 4) INR >1.7, albúmina <3.5 g/dl, bilirrubina >2 mg/dl. 5) Definida por la presencia de datos clínicos, analíticos, ecográficos o endoscópicos.

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

ANEXO 2: Cuestionario de Pfeiffer.

<i>ÍTEMS</i>	Acierto	Error
1. ¿Qué día es hoy? (día del mes, mes, año).		
2. ¿Qué día de la semana es hoy?		
3. ¿Dónde estamos ahora?		
4. ¿Cuál es su número de teléfono? o ¿cuál es su dirección? (si no tiene teléfono).		
5. ¿Cuántos años tiene?		
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento? (día, mes y año).		
7. ¿Quién es ahora el presidente del Gobierno?		
8. ¿Quién fue el anterior presidente del Gobierno?		
9. ¿Cuáles son los 2 apellidos de su madre?		
10. Restar de 3 en 3 al número 20 hasta llegar al 0.		
PUNTUACIÓN TOTAL		

ANEXO 3: Cuestionario para determinar el Índice de Barthel.

FUNCIONES	DESCRIPCIONES	VALORACIÓN	PUNTUACIÓN
ALIMENTACIÓN	Come solo en un tiempo razonable. Es capaz de poder utilizar cubiertos si lo necesita, de cortar el alimento, usar sal, extender mantequilla, etc.	Independiente	10
	Necesita ayuda para alguna de las actividades previas.	Necesita ayuda	5
	Necesita ser alimentado.	Dependiente	0
BAÑO	Es capaz de bañarse o ducharse, incluyendo salir o entrar de la bañera y secarse.	Independiente	5
	Necesita alguna ayuda.	Dependiente	0
VESTIRSE	Es capaz de ponerse, quitarse y colgar la ropa, atarse los cordones, abrocharse botones o utilizar cremalleras (o braguero o corsé). Se excluye la utilización de sujetador.	Independiente	10
	Necesita ayuda para al menos la mitad del trabajo de estas actividades. Debe de hacerlo en un tiempo razonable.	Necesita ayuda	5
		Dependiente	0
ARREGLARSE	Es capaz de lavarse las manos y cara, peinarse, maquillarse, limpiarse los dientes y afeitarse.	Independiente	5
	Necesita alguna ayuda.	Dependiente	0
DEPOSICIONES	Es capaz de controlar deposiciones. Es capaz de colocarse supositorio o enema	Independiente	10
	Tiene incontinencia ocasional o requiere ayuda para supositorio o enema.	Necesita ayuda	5
		Dependiente	0
MICCIÓN	Es capaz de controlar micción día y noche. Es capaz de cuidar sonda y cambiar bolsa de orina	Continente	10
	Tiene incontinencia ocasional o no da tiempo a llegar al baño o necesita ayuda ocasional para cuidar la sonda uretral.	Incontinencia ocasional	5
		Incontinente	0
USAR EL RETRETE	Es capaz de bajarse y subirse la ropa, de no mancharla, sentarse y levantarse de la taza, de usar papel higiénico. Si lo requiere puede apoyarse sobre una barra. Si requiere cuña, debe ser capaz de colocarla, vaciarla y limpiarla.	Independiente	10
	Necesita ayuda para guardar el equilibrio, en el manejo de la ropa o en la utilización del papel higiénico.	Necesita ayuda	5
		Dependiente	0
TRASLADARSE desde la cama al sillón o	Es capaz de realizar con seguridad, el traslado del sillón a la cama, tanto con andador o silla de ruedas –levantando reposapiés, cerrando la silla-, conseguir sentarse o tumbarse en la cama, y de volver de la cama al sillón.	Independiente	15

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

a la silla de ruedas	Necesita ayuda mínima para algún paso de esta actividad o ser supervisado física o verbalmente en los distintos pasos	Mínima ayuda	10
	Necesita gran ayuda para levantarse de la cama o para trasladarse al sillón. Puede permanecer sentado sin ayuda.	Gran ayuda	5
		Dependiente	0
DEAMBULAR	Puede caminar 45 metros sin ayuda o supervisión, espontáneamente o con muletas (no andador). Si utiliza prótesis es capaz de ponérsela y quitársela solo.	Independiente	15
	Necesita ayuda o supervisión para caminar 45 metros. Deambula con andador.	Necesita ayuda	10
	Puede empujar la silla 45 metros y manejarla con soltura (doblar esquinas, girar, maniobrarla por la casa, etc.)	En silla de ruedas	5
	Camina menos de 50 metros. Si utiliza silla de ruedas debe ser empujada por otra persona.	Dependiente	0
SUBIR Y BAJAR ESCALERAS	Es capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede usar bastones o muletas o apoyarse en la barandilla	Independiente	10
	Necesita ayuda física o verbal	Necesita ayuda	5
		Dependiente	0
PUNTUACIÓN TOTAL (sumando las de cada función; máximo posible: 100)			

ANEXO 4: Cuestionario para determinar Índice de Lawton y Brody.

ACTIVIDADES	DESCRIPCIONES	PUNTUACIÓN
USO DE TELÉFONO	Utiliza el teléfono por iniciativa propia.	1
	Es capaz de marcar bien algunos números familiares.	1
	Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar.	1
	No utiliza el teléfono.	0
COMPRAS	Realiza independientemente las compras necesarias.	1
	Realiza independientemente pequeñas compras.	0
	Necesita ir acompañado para realizar cualquier compra.	0
	Totalmente incapaz de comprar.	0
PREPARACIÓN DE LA COMIDA	Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente.	1
	Prepara adecuadamente las comidas, si se le proporcionan los ingredientes.	0
	Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada.	0
	Necesita que le preparen y sirvan las comidas.	0
CUIDADO DE LA CASA	Mantiene solo la casa o con ayuda ocasional para trabajos pesados.	1
	Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas.	1
	Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza.	1
	Necesita ayuda en todas las labores de la casa.	1
	No participa en ninguna labor de la casa.	0
LAVADO DE ROPA	Lava por sí solo toda su ropa.	1
	Lava por sí solo prendas pequeñas.	1
	Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otra persona.	0
USO DE MEDIOS DE TRANSPORTE	Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche.	1
	Es capaz de tomar un taxi, pero no usa otro medio de transporte.	1
	Utiliza el taxi o automóvil, pero sólo con ayuda de otros.	0
	No viaja en absoluto.	0
RESPONSABILIDAD RESPECTO A MEDICACIÓN PROPIA	Es capaz de tomar su medicación a la hora y dosis correctas.	1
	Toma su medicación si la dosis está previamente preparada.	0
	No es capaz de administrarse su medicación.	0
MANEJO DE ASUNTOS ECONÓMICOS	Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo.	1
	Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras.	1
	Incapaz de manejar dinero.	0
TOTAL (sumando puntuaciones de cada función; máximo posible: 8)		

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

ANEXO 5: Puntuación por edad y comorbilidades en el Índice de Charlson.

GRUPO DE EDAD	PUNTOS
0-49 años	0
50-59 años	1
60-69 años	2
70-79 años	3
80-89 años	4
90-99 años	5

IAM (agudo o antiguo)	1
ICC	1
Arteriopatía periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía crónica leve	1
Diabetes	1
Hemiplejia	2
Insuficiencia Renal Crónica moderada–severa	2
Diabetes con repercusión órgano – diana	2
Cualquier tumor	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Hepatopatía crónica moderada – severa	3
Tumor sólido metastático	6
SIDA	6
TOTAL (suma de puntos)	

ANEXO 6: Hoja de consentimiento informado

PROYECTO IMPACTO: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Vd. está siendo atendido por una ó más enfermedades médicas crónicas, que requieren de la participación de varios profesionales sanitarios en diferentes niveles asistenciales, como es el centro de salud y el hospital.

En la actualidad, estamos realizando un estudio encaminado a conocer la evolución de pacientes como usted en los próximos 12 meses, tras incluirlo en un plan de asistencia continuada, que facilita la comunicación entre su Médico de atención primaria y el Internista de referencia del hospital, incluyendo a las enfermeras de ambos ámbitos, así como a las enfermeras de enlace. Este modelo intenta garantizar la continuidad en los cuidados que usted necesita. Los resultados de este estudio, una vez finalizado, tendrán una aplicación en los pacientes con un cuadro clínico similar al suyo, pues se aumentará el conocimiento sobre sus características y evolución, y ello permitirá planificar mejor los métodos terapéuticos para optimizar la atención a este tipo de pacientes.

Para realizar este estudio, se necesita que pacientes como Vd. den autorización para que se les realice una entrevista que durará aproximadamente unos 15 minutos donde se le preguntarán por aspectos de sus enfermedades, de su situación funcional, calidad de vida y de su red de apoyo sociofamiliar. Posteriormente se contactará con usted pasados doce meses para conocer su situación de salud en una entrevista que podrá ser telefónica ó en persona que durará unos 5 minutos.

El uso de sus datos clínicos y personales se realizará unicamente con este fin y se protegerá de acurdo con la legislación vigente sobre protección de datos personales (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal).

AUTORIZACION

D/Dª , con D.N.I. , manifiesto que me ha sido solicitada por el Dr. del Servicio.....del Hospital autorización para que se me incluya en el estudio IMPACTO para conocer mis datos clínicos mediante entrevista personal actualmente y transcurridos doce meses de la actual.

Se me ha indicado que puedo retirar mi autorización en el momento en que lo considere oportuno, sin necesidad de dar explicaciones.

En , a de de 200 .

Fdo.:

Dr.

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

ANEXO 7: Listado de medicamentos incluidos en las diez escalas anticolinérgicas y puntuación otorgada por cada una de ellas.

MEDICAMENTOS	ACB	ARS	Chew	ADS	AAS	ALS	CrAS	Durán	ABC	Delta DBI
Acepromazina								2	3	
Aceprometazina								2	3	
Acetaminofeno/Codeína	2									
Alfuzosina										7,5
Alimemazina	1							1	2	
Alprazolam	1					1	1		3	0,5
Alverina	1								2	
Amantadina	2	2		1				1		
Aminofilina				1						
Amitriptilina	3	3	4	3	4	3	3	2	3	25
Amoxapina	3			3					3	
Amoxicilina			1							
Ampicilina				1						
Aripiprazol										10
Asenapina										10
Atenolol	1						1			
Atropina	3	3	4	3		3	3	2		
Azadadina				3						
Azatioprina				1						
Azelastina nasal				1						
Azelastina oftálmica				1						
Baclofeno		2					2	1		15
Belladona	2						3	2	3	
Benazepril							1			
Benzatropina=Benzotropina	3	3		3	4			2		0,5
Betaxolol							1			
Biperideno				3						
Bisacodilo						1				
Bromocriptina				1				1		1,25
Bromfeniramina	3			3				2		9
Buclicina				3						
Bupropión	1						1			
Buspirona										10
Captoprilo	1			1						
Carbamazepina	2			0			1	1		200
Carbidopa							1			
Carbidopa-Levodopa		1				1				
Carbinoxamina	3			3				2		
Carisoprodol		3								
Cefalexina			1							
Cefamandol				1						
Cefoxitina				1						
Celecoxib			1			1				
Cefalotina				1						
Cetirizina		2				2	2	1		10
Clordiazepóxido				1			1	1		5
Cloroquina				1						
Clorfenamina=Clorfeniramina	3	3		3		3	3	2	3	4
Clorpromazina	3	3	3	3			3	2		25
Clorprotixeno				3						
Clortalidona	1			1						
Cimetidina	1	2		2				1		
Citalopram			2	1	2	1		1		10
Clemastina	3			3				2		1
Clidinio				3						
Clindamicina				1						
Clomipramina	3			3				2	3	10
Clonazepam				1		1		1		1,5
Clonidina										0,15
Clorzepato	1			1					3	5
Clozapina	3	2	4	3	4			2		12,5
Codeína	1			0		1	1	1	2	28,7
Colchicina	1								3	
Cortisona				1						
Corticosterona				1						
Ciclizina				3						
Ciclobenzaprina	2	2		2			1	1		20
Cicloserina				1						
Ciclosporina				1						
Ciproheptadina	2	3		3		3		2		4
Darifenacina	3			3				2		
Desipramina	3	2		3			2	2		
Dexametasona				1						
Dexbronfeniramina				3						
Dexclorfeniramina				3		3		2	3	6
Dextrometorfano							1			60
Diazepam	1		1	0	1	1	1	1		4
Diciclomina=Diclocloverina	3	3	4	3				2		5
Digitoxina				1	1			1		
Digoxina	1		1	0	1	1			3	
Dimenhidrinato	3			3				2		50
Difenhidramina	3	3	3	3			3	2		50
Difenhidramine Topica				1						
Difenoxilato			1							
Dipiridamol	1			0						
Disopiramida	1			2				1		400
Domperidona						1		1		
Donepezilo			1							
Dosulepina								1		
Dotiepina				3		2				
Doxazosina										1
Doxepina	3		4	3	4	3	3	2		25
Doxilamina				3						12,5

Anexos

Duloxetina			1							
Emepronio					4			2		
Entacapona		1						1		
Efedrina				1						
Ergotamina				1						
Escitalopram			2	1		1				10
Estazolam				1						
Famotidina				1						
Fentanilo Transdérmico	1		1	1				1		0,012
Fesoterodina				3						4
Fexofenadina						2	2	1		
Flavoxato	3			3				2		200
Flunitrazepam					1					
Flunizepam				1						
Fluoxetina			2	1	2	1	1	1		20
Flufenazina		3		1		3		2		
Flurazepam				1						30
Fluticasona-Salmeterol				1						
Fluvoxamina	1			1	2	1		1		
Furosemida	1		1		1				3	
Gabapentina										300
Gentamicina				1						
Glicopirrolato				3						
Guaifenesina							1			
Haloperidol	1	1				2		1		1,5
Homatropina				3			3	2		
Homatropina Oftálmica				2						
Hidralazina	1			1						
Hidrocodona			1				2	1		
Hidrocortisona	1			1						
Hidromorfina										4
Hidroxizina	3	3		3				2	3	25
Hiosciamina	3	3	4	3				2		
Imipramina	3	3		3		3	3	2	3	10
Ipratropio					4			2		
Isosorbide	1			1						
Isosorbide Dinitrato				1						
Isosorbide Mononitrato				1						
Ketamina				3						
Ketorolaco							1	1		10
Ketotifeno Oftálmico				1						
Lamotrigina										25
Lansoprazol			1		1					
Levetiracetam										500
Levocetirizina										5
Levofloxacino			1							
Levomepromazina								2	3	
Litio			2	1		1		1		400
Loperamida	1	2		0		1	1	1		2
Loratadina				1			1			10
Lorazepam				1						1
Loxapina	2			2				1		
Lumiracoxib						1				
Maprotilina									3	
Meclizina	3	3		3				2		25
Meperidina	2			0				1		
Mesoridazina				2						
Metformina			1			1				
Metadona				1			2	1		5
Metilprednisolona				1						
Metocarbamol		1					1	1		500
Metotrexato						1				
Metotrimoprazina	2			2						
Metescopolamina				3						
Metildopa										250
Metoclopramida		1				1	3			10
Metoprolol	1						1			
Midazolam				1						
Mirtazapina		1	2	1				1		15
Molindona				0				1		
Morfina Intravenosa	1			0			1	1		4
Morfina Oral	1			0			1	1		10
Nabilona										2
Nalbufina				1						
Naratriptán						1				
Nefazodona							1	1		
Neomicina				1						
Nifedipino	1			0						
Nitrazepam				1						
Nizatidina				1						
Nortriptilina	3	2	3	3	3		3	2		10
Olanzapina	3	2	3	3	3		1	1		5
Opiamol									3	
Orfenadrina	3			3	4			2	3	100
Oxazepam				0		1				10
Oxcarbazepina	2			0				1		600
Oxibutinina	3	3	3	3	4	2		2	3	15
Oxicodona				1		1	1	1		20
Paliperidona										3
Pancuronio				1						
Paroxetina	3	1	3	2	3	2	2	1		20
Pentazocina										
Periciazina				3						
Perfenazina	3	3		1			2			8
Fenelzina				1				1		15
Fenindamina				3						
Feniramina				3						
Feniramina Oftálmica				1						
Feniltoloxamina				3						
Fenobarbital				1	1		1			50
Fenitoína			1							300
Petidina	2									
Pimozida	2			2				1		1
Piperacilina				1						
Pramipexol		1								0,264

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

Prazosina										1
Prednisolona				1						
Prednisona	1			1						
Pregabalina										150
Primidona										250
Procainamida				1						
Proclorperazina		2		1		2	2	1		
Prociclidina				3				2		
Prometazina	3				3			1		
Prometazina	3	3		3				2		
Propantelina	3			3			2	2		22,5
Propoxifeno			1		1		2	1		
Propranolol										
Protriptylina				3		3		2		
Pseudoefedrina						2				
Pseudoefedrina/Tripolidina		2								
Pirilamina	3			3				2		
Quetiapina	3	1	2	2	2		2	1		50
Quinidina	1			1						
Ranitidina	1	1	2	2	2	1	2	1		
Risperidona	1	1				1	1	1		0,5
Ropinero										0,25
Escopolamina	3			3			3	2		
Escopolamina Tópica				3						
Selegilina Oral		1								5
Sertralina				1			1			50
Silodosina										8
Solfenacina				3						5
Sumatriptán						1				
Tamsulosina										0,4
Temazepam			2	1		1		1		
Terazosina										1
Theofilina	1		1	1	2	2		1	2	
Tioridazina	3	3	4	3	4		3	2		
Tiotixeno		3		0				2		10
Tiagabina				1						5
Tizanidina		3						2		6
Tobramicina				1						
Tolterodina	3	2	4	3		3	3	2		4
Topiramato			1							
Tramadol				1		2	2	1		150
Trandolapril							1			
Tranilcipromina				1						10
Trazodona	1	1					1	1		100
Triamcinolona				1						
Triamtereno	1			1						
Triazolam				1			1	1		0,125
Trifluoperazina	3	3		2						4
Trifluopromazina				2						
Trihexifenidilo	3			3	4		3	2	3	1
Trimetobenzamida				3						
Trimipramina	3			3	4			2	3	25
Tripolidina				3						
Tropatepina								2	3	
Trospio 40 mg				3						40
Valproico Ácido				1						200
Vancomicina				1						
Venlafaxina						1	1			75
Warfarina	1			0						
Zaleplón										5
Ziprasidona										40
Zolmitriptán						1				
Zolpidem										5
Zuclopentixol				1						

ANEXO 8: Anticholinergic Drug Scale (ADS)

Level 3 Drugs

Amitriptyline
Atropine
Benztropine
Brompheniramine
Carbinoxamine
Chlorpheniramine
Chlorpromazine
Clemastine
Clomipramine
Clozapine
Darifenacin
Desipramine

Dicyclomine
Dimenhydrinate
Diphenhydramine
Doxepin
Flavoxate
Hydroxyzine
Hyoscyamine
Imipramine
Meclizine
Nortriptyline
Orphenadrine
Oxybutynin

Procyclidine
Promethazine
Propantheline
Protriptyline
Pyrilamine
Scopolamine
Thioridazine
Tolterodine
Trihexyphenidyl
Trimipramine

Level 2 Drugs

Carbamazepine
Cimetidine
Cyclobenzaprine
Cyproheptadine
Disopyramide

Loxapine
Meperidine
Methotrimeprazine
Molindone
Oxcarbazepine

Pimozide
Ranitidine
Olanzapine

Level 1 Drugs

Alprazolam
Amantadine
Ampicillin
Azathioprine
Bromocriptine
Captopril
Cefamandole
Cefoxitin
Cephalothin
Chlordiazepoxide
Chlorthalidone
Clindamycin
Clonazepam
Clorazepate

Codeine
Cortisone
Cycloserine
Cyclosporine
Dexamethasone
Diazepam
Digitoxin
Digoxin
Diltiazem
Dipyridamole
Divalproex Sodium
Estazolam
Famotidine
Fentanyl

Fluoxetine
Fluphenazine
Flurazepam
Fluticasone-Salmeterol
Fluvoxamine
Furosemide
Gentamicin
Hydralazine
Hydrocortisone
Isosorbide
Isosorbide Dinitrate
Isosorbide Mononitrate
Ketotifen Ophthalmic
Loperamide

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

Lorazepam
Methylprednisolone
Midazolam
Morphine
Nifedipine
Nizatidine
Oxybutynin
Procyclidine
Promethazine
Propantheline
Protriptyline
Pyrilamine
Scopolamine
Thioridazine
Tolterodine

Trihexyphenidyl
Trimipramine
Molindone
Oxcarbazepine
Pimozide
Ranitidine
Olanzapine
Oxazepam
Oxycodone
Pancuronium
Paroxetine
Perphenazine
Phenelzine
Piperacillin
Prednisolone

Prednisone
Prochlorperazine
Sertraline
Temazepam
Theophylline
Thiothixene
Tramadol
Triamcinolone
Triamterene
Triazolam
Trifluoperazine
Valproic Acid
Vancomycin
Warfarin

Anexo 9: Anticholinergic Activity Scale (AAS)

Drug Class	0	1	2	3	4
<u>ANTIPARKINSONIAN AGENTS</u>	Bromocriptin Cabergoline Levodopa Ropinirole Pergolide Pramipexole Selegilin Tolcapone				Benztropine Orphenadrine Trihexyphenidyl
<u>ANALGESICS AND ANTI-INFLAMMATORY DRUGS</u>	Acetylsalicylic acid Buprenorphine Codeine Ibuprofen Ketoprofen Naproxen Paracetamol Pentazocine Pethidine Piroxicam Sulindac	Propoxyphene			
<u>ANTIDEPRESSANTS</u>	Mianserin Moclobemid Sertraline Venlafaxine		Citalopram Fluoxetine Fluvoxamine	Nortriptyline Paroxetine	Amitriptyline Doxepine Trimipramine
<u>ANTIPSYCHOTICS</u>	Chlorprotixen Haloperidol Melperone Perphenazine Prochlorperazine		Quetiapine	Promazine Olanzapine	Clozapine Thioridazine
<u>ANTIDIABETIC AGENTS</u>	Glibenclamide Glipizide				
<u>ANXIOLYTICS AND SEDATIVE DRUGS</u>	Clomethiazole Nitrazepam Oxazepam Zopiclone	Diazepam Flunitrazepam Phenobarbital			
<u>CARDIOVASCULAR AGENTS</u>	Amlodipin Atenolol Bumetamide Hydrochlorothiazide Captopril Disopyramid Dipyridamol Enalapril Isosorbid dinitrat Lisinopril Nifedipin Nitroglycerin Timolol	Digitoxin Digoxin Furosemide Lansoprazole			

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

	Verapamil				
<u>MISCELLANEOUS</u>	Alimemazin Allopurinol Atorvastatin Carbamazepin Chlorambucil Dimeticone Donepezil Estriol Galantamin Insulin Losartan Metoclopramide Metoprolol Omeprazole Prednisolone Salbutamol Simvastatin Spirolactone Tamoxifen Terbutalin Thyroxin Warfarin	Lansoprazole	Ranitidine Theophylline		Emepronium Oxybutinine Ipratropium

Anexo 10: Anticholinergic Burden Cognitive (ABC)

<u>ANTICHOLINERGIC BURDEN CLASSIFICATION OF 3</u>	<u>ANTICHOLINERGIC BURDEN CLASSIFICATION OF 2</u>
Aceprometazine Acepromazine Alprazolam Amitriptyline Amoxapine Belladonna Chlorphenamine Clomipramine Clorazepate Colchicine Dexchlorpheniramine Digoxin Furosemide Hydroxyzine Imipramine Levomepromazine Maprotiline Pipramol Orphenadrine Oxybutynin Trihexyphenidyl Trimipramine Tropatepine	Alimemazine Alverine Codeine Theophylline

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

ANEXO 11: Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)

Score 1	Score 2	Score 3
Alimemazine Alverine Alprazolam Atenolol Brompheniramine Maleate Bupropion Hydrochloride Captopril Chlorthalidone Cimetidine Hydrochloride Ranitidine Clorazepate Codeine Colchicine Coumadin Diazepam Digoxin Dipyrindamole Disopyramide Phosphate Fentanyl Furosemide Fluvoxamine Haloperidol Hydralazine Hydrocortisone Isosorbide Loperamide Metoprolol Morphine Nifedipine Prednisone Quinidine Risperidone Theophylline Trazodone Triamterene	Amantadine Belladone Alkaloids Carbamazepine Cyclobenzaprine Cyproheptadine Empracet Loxapine Meperidine Methotrimeprazine Molindone Oxcarbazepine Pethidine hydrochloride Pimozide	Amitriptyline Amoxapine Atropine Benztropine Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Chlorpromazine Clemastine Clomipramine Clozapine Darifenacin Desipramine Dicyclomine Dimenhydrinate Diphenhydramine Doxepin Flavoxate Hydroxyzine Hyoscyamine Imipramine Meclizine Nortriptyline Olanzapine Orphenadrine Oxybutynin Paroxetine Perphenazine Procyclidine Promazine Promethazine Propenthelina Pylamine Quetiapine Scopolamine Thioridazine Tolterodine Trifluoperazine Trihexyphenidy Trimipramine

ANEXO 12: Anticholinergic Loading Scale (ALS)

<u>1 Points</u>	<u>2 Points</u>	<u>3 Points</u>
<p>Alprazolam Bisacodyl Carbidopa Celecoxib Citalopram Hydrobromide Clonazepam Codeine Phosphate Diazepam Digoxin Domperidone Escitalopram Oxalate Fluoxetine Fluvoxamine Lithium Carbonate Loperamide Loratadine Lumiracoxib Metformin Hydrochloride Methotrexate Metoclopramide Naratriptan Hydrochloride Oxazepam Oxycodone Ranitidine Hydrochloride Risperidone Sumatriptan Temazepam Venlafaxine Zolmitriptán</p>	<p>Cetirizine Dothiepin Hydrochloride Fexofenadine Hydrochloride Haloperidol Oxybutynin Hydrochloride Paroxetine Hydrochloride Prochlorperazine Pseudoephedrine Theophylline Tramadol</p>	<p>Amitriptyline Hydrochloride Atropine Sulfate Chlorpheniramine Maleate Cyproheptadine Dexchlorpheniramine Doxepin Hydrochloride Fluphenazine Imipramine Protyptiline Tolterodine Tartrate</p>

ANEXO 13: Anticholinergic Risk Scale (ARS)

<u>1 Points</u>	<u>2 Points</u>	<u>3 Points</u>
Carbidopa-Levodopa Entacapone Haloperidol Methocarbamol Metoclopramide Mirtazapine Paroxetine Pramipexole Quetiapine Ranitidine Risperidone Selegiline Trazodone Ziprasidone	Amantadine Baclofene Cetirizine Cimetidine Clozapine Cyclobenzaprine Desipramine Loperamide Loratadine Nortriptyline Olanzapine Prochlorperazine Pseudoephedrine Tolterodine Triprolidine	Amitriptyline Atropine Benztropine Carisoprodol Chlorpheniramine Chlorpromazine Cyproheptadine Dicyclomine Diphenhydramine Fluphenazine Hydroxyzine Hyoscyamine Imipramine Oxybutinin Meclizine Perphenazine Promethazine Thioridazine Thiothixene Tizanidine Trifluoperazine

ANEXO 14: Clinician-Rated Anticholinergic Score (CrAS)

<u>GENERIC DRUG</u>	<u>CLINICIAN-RATED ANTICHOLINERGIC SCORE</u>
Alprazolam	1
Amitriptyline	3
Atenolol	1
Atropine	3
Baclofen	2
Belladonna	3
Benazepril	1
Betaxolol	1
Bupropion	1
Carbamazepine	1
Carbidopa	1
Cetirizine	2
Chlordiazepoxide	1
Chlorpheniramine	3
Chlorpromazine	3
Codeine	1
Cyclobenzaprine	1
Desipramine	2
Dextromethorphan	1
Diazepam	1
Diphenhydramine	3
Doxepin	3
Fexofenadine	2
Fluoxetine	1
Guaifenesin	1
Homatropine	3
Hydrocodone	2
Imipramine	3
Ketorolac	1
Loperamide	1
Loratadine	1
Methadone	2
Methocarbamol	1
Metoprolol	1
Morphine	1
Nefazodone	1
Nortriptyline	3
Olanzapine	1
Oxycodone	1
Paroxetine	2
Perphenazine	2
Phenobarbital	1
Prochlorperazine	2
Propantheline	2
Propoxyphene	2
Quetiapine	2
Ranitidine	2
Reglan	3
Risperidone	1
Robitussin	1
Scopolamine	3
Sertraline	1
Thioridazine	3
Tolterodine	3

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

Tramadol	2
Trandolapril	1
Trazodone	1
Triazolam	1
Trihexyphenidyl	3
Venlafaxine	1

ANEXO 15: Fármacos incluidos en Drug Burden Index (DBI)

<i>Fentanyl</i>	<i>Buspirone</i>	<i>Methocarbamol</i>
<i>Methadone</i>	<i>Zaleplon</i>	<i>Cyclobenzaprine</i>
<i>Morphine</i>	<i>Ropinerole</i>	<i>Chlorzoxazone</i>
<i>Propoxyphene</i>	<i>Pramipexole</i>	<i>Metaxalone</i>
<i>Tramadol</i>	<i>Benzonatate</i>	<i>Disopyramide</i>
<i>Opium</i>	<i>Codeine</i>	<i>Guanethidine</i>
<i>Oxycodone</i>	<i>Dextromethorphan</i>	<i>Methyldopa</i>
<i>Pentazocine</i>	<i>Hydrocodone</i>	<i>Reserpine</i>
<i>Phenobarbital</i>	<i>Diphenoxylate</i>	<i>Guanfacine</i>
<i>Primidone</i>	<i>Loperamide</i>	<i>Clonidine</i>
<i>Phenytoin</i>	<i>Metoclopramide</i>	<i>Guanabenz</i>
<i>Carbamazepine</i>	<i>Chlorpheniramine</i>	<i>Trazodone</i>
<i>Oxcarbazepine</i>	<i>Diphenhydramine</i>	<i>Nefazodone</i>
<i>Valproic Acid</i>	<i>Promethazine</i>	<i>Phenelzine</i>
<i>Gabapentin</i>	<i>Cyproheptadine</i>	<i>Amitriptyline</i>
<i>Lamotrigine</i>	<i>Tripelennamine</i>	<i>Tranlycypromine</i>
<i>Tiagabine</i>	<i>Azatadine</i>	<i>Imipramine</i>
<i>Levetiracetam</i>	<i>Astemizole</i>	<i>Trimipramine</i>
<i>Venlafaxine</i>	<i>Loratadine</i>	<i>Doxepin</i>
<i>Selegiline</i>	<i>Cetirizine</i>	<i>Clomipramine</i>
<i>Mirtazepine</i>	<i>Clemastine</i>	<i>Desipramine</i>
<i>Paroxetine</i>	<i>Phenyltoloxamine</i>	<i>Nortriptyline</i>
<i>Sertraline</i>	<i>Doxylamine</i>	<i>Fluoxetine</i>
<i>Citalopram</i>	<i>Brompheniramine</i>	<i>Chlorprothixene</i>
<i>Scitalopram</i>	<i>Dexbrompheniramine</i>	<i>Hydroxyzine</i>
<i>Risperidone</i>	<i>Dexchlorpheniramine</i>	<i>Quetiapine</i>
<i>Ziprasidone</i>	<i>Heniramine</i>	<i>Olanzapine</i>
<i>Chlordiazepoxide</i>	<i>Tripolidine</i>	<i>Loxapine</i>
<i>Diazepam</i>	<i>Belladonna</i>	<i>Fluphenazine</i>
<i>Flurazepam</i>	<i>Dicyclomine</i>	<i>Perphenazine</i>
<i>Clonazepam</i>	<i>Methscopolamine</i>	<i>Thioridazine</i>
<i>Oxazepam</i>	<i>Propantheline</i>	<i>Trifluoperazine</i>
<i>Estazolam</i>	<i>Flavoxate</i>	<i>Triflupromazine</i>
<i>Triazolam</i>	<i>Clidinium</i>	<i>Haloperidol</i>
<i>Clorazepate</i>	<i>Hyoscyamine</i>	<i>Dimenhydrinate</i>
<i>Temazepam</i>	<i>Trihexyphenidyl</i>	<i>Meclizine</i>
<i>Alprazolam</i>	<i>Orphenadrine</i>	<i>Trimethobenzamide</i>
<i>Lorazepam</i>	<i>Benztropine</i>	<i>Chlorpromazine</i>
<i>Hexobarbital</i>	<i>Terazosin</i>	<i>Prochlorperazine</i>
<i>Butalbital</i>	<i>Prazosin</i>	<i>Oxybutynin</i>
<i>Meprobamate</i>	<i>Tamulosin</i>	<i>Papaverine</i>
<i>Dichloralphenazone</i>	<i>Doxazosin</i>	<i>Tolterodine</i>
<i>Zolpidem</i>	<i>Carisoprodol</i>	

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los
Pacientes Pluripatológicos

ANEXO 16: Escala de Durán.

<u>Low-Potency Anticholinergics</u>	<u>High-Potency Anticholinergics</u>
<p><i>Amantadine</i> <i>Chlordiazepoxide</i> <i>Cimetidine</i> <i>Clonazepam</i> <i>Cyclobenzaprine</i> <i>Diazepam</i> <i>Digitoxin</i> <i>Fentanyl</i> <i>Fluoxetine</i> <i>Fluvoxamine</i> <i>Methocarbamol</i> <i>Olanzapine</i> <i>Oxycodone</i> <i>Paroxetine</i> <i>Propoxyphene</i> <i>Quetiapine (fumarate)</i> <i>Ranitidine</i> <i>Temazepam</i> <i>Theophylline</i> <i>Triazolam</i> <i>Alimemazine</i> <i>Baclofen</i> <i>Bromocriptine</i> <i>Carbamazepine</i> <i>Cetirizine</i> <i>Citalopram</i> <i>Codeine</i> <i>Disopyramide</i> <i>Domperidone</i> <i>Dosulepin</i> <i>Entacapone</i> <i>Fexofenadine</i> <i>Haloperidol</i> <i>Hydrocodone</i> <i>Ketorolac</i> <i>Lithium</i> <i>Loperamide</i> <i>Loratadine</i> <i>Loxapine</i> <i>Meperidine</i> <i>Methadone</i> <i>Mirtazapine</i> <i>Molindone</i> <i>Morphine</i> <i>Nefazodone</i> <i>Oxcarbazepine</i> <i>Phenelzine</i> <i>Pimozide</i> <i>Prochlorperazine</i> <i>Promazine</i> <i>Risperidone</i> <i>Tramadol</i> <i>Trazodone</i></p>	<p><i>Amitriptyline</i> <i>Atropine</i> <i>Belladonna alkaloids</i> <i>Benzatropine</i> <i>Chlorphenamine</i> <i>Chlorpromazine</i> <i>Clomipramine</i> <i>Clozapine</i> <i>Cyproheptadine</i> <i>Desipramine</i> <i>Dexchlorpheniramine</i> <i>Dicyclomine</i> <i>Diphenhydramine</i> <i>Doxepin</i> <i>Fluphenazine</i> <i>Hydroxyzine</i> <i>Hyoscyamine</i> <i>Imipramine</i> <i>Levomepromazine</i> <i>Meclozine</i> <i>Nortriptyline</i> <i>Orphenadrine</i> <i>Oxybutynin</i> <i>Propantheline</i> <i>Protriptyline</i> <i>Scopolamine (Hyoscine)</i> <i>Thioridazine</i> <i>Tolterodine</i> <i>Trihexyphenidyl</i> <i>Trimipramine</i> <i>Acepromazine</i> <i>Aceprometazine</i> <i>Brompheniramine</i> <i>Carbinoxamine</i> <i>Clemastine</i> <i>Darifenacin</i> <i>Dimenhydrinate</i> <i>Emepronium</i> <i>Flavoxate</i> <i>Homatropine</i> <i>Ipratropium</i> <i>Procyclidine</i> <i>Promethazine</i> <i>Pyrilamine</i> <i>Thiothixene</i> <i>Tizanidine</i> <i>Tropatepine</i></p>

ANEXO 17: Escala de Chew.

CATEGORY	0	0/+	+	++	+++
<u>Analgesic and Antiinflammatory Agents</u>	Acetaminophen Aspirin Codeine Ibuprofen Morphine Tramadol	Celecoxib Fentanyl Hydrocodone Propoxyphene			
<u>Antidepressants</u>	Bupropion Sertraline Trazodone Venlafaxine	Duloxetine	Citalopram Fluoxetine Mirtazapine Escitalopram	Nortriptyline Paroxetine	Amitriptyline Doxepin
<u>Antidiabetic Agents</u>	Glipizide Pioglitazone Rosiglitazone	Metformin			
<u>Antihistamines</u>	Cetirizine Fexofenadine Loratadine			Diphenhydramine	
<u>Anti-Infectives</u>	Ciprofloxacin Sulfamethoxazole -Trimethoprim	Amoxicillin Cephalexin Levofloxacin			
<u>Antipsychotics</u>	Aripiprazole Haloperidol Perphenazine Risperidone Ziprasidone		Quetiapine	Chlorpromazine Olanzapine	Clozapine Thioridazine
<u>Anxiolytics and Sedative-Hypnotics</u>	Alprazolam Buspirone Lorazepam Oxazepam Zaleplon Zolpidem	Diazepam	Temazepam		
<u>Cardiovascular Agents</u>	Amlodipine Atenolol Atorvastatin Diltiazem Enalapril Hydrochlorothiazide Lisinopril Losartan Lovastatin Metoprolol Nifedipine	Digoxine Furosemide			

Influencia de la Carga Anticolinérgica en el Estado Cognitivo y Funcional de los Pacientes Pluripatológicos

	Nitroglycerin Propranolol Simvastatin Valsartan				
<u>Cognition-Enhancing Agents</u>	Galantamine Memantine Rivastigmine	Donepezil			
<u>Gastrointestinal and Bowel Agents</u>	Bisacodyl Famotidine Loperamide Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	Diphenoxylate Lansoprazole	Ranitidine		Atropine Dicyclomine L-hyoscyamine
<u>Miscellaneous</u>	Baclofen Carbidopa Clopidogrel Darbepoetin Dipyridamole Epoetin Levodopa Levothyroxine Megestrol Warfarin				
<u>Mood Stabilizers and Anticonvulsants</u>	Gabapentin Carbamazepine Lamotrigine Valproate	Topiramate Phenytoin	Lithium		
<u>Urinary Incontinence Agents</u>				Oxybutynin	Tolterodine

0: sin actividad anticolinérgica a las dosis terapéuticas habituales. 0/+: sin actividad anticolinérgica o mínima (sin actividad a las dosis que proporcionan rangos terapéuticos, sin embargo, pacientes con niveles por encima de la Cmax o dosis supraterapéuticas pueden mostrar actividad anticolinérgica). +: baja actividad anticolinérgica, ++: moderada actividad anticolinérgica, +++: alta actividad anticolinérgica

8. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre envejecimiento y ciclo de la vida 2018 [Internet]. OMS; 2018 (citado 31 oct 2018). Disponible en: <http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>
2. Eurostat Statistics Explained. Estructura demográfica y envejecimiento de la población 2017 [Internet]. EUROSTAT; 2017 [citado 31 oct 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing/es#El_porcentaje_de_personas_mayores_sigue_aumentando.
3. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España 2014–2064. Ministerio de Economía y Hacienda; 2014.
4. World Health Organization. Chronic Diseases [Online]. WHO; 2010 [cited 2018 October 31]. Available from:
http://www.who.int/topics/chronic_diseases/en/.
5. X Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Convivimos con la cronicidad. Zaragoza; 2018.
6. Ollero Baturone M, Alvarez Tello M, Barón Franco B, Bernabéu Wittel M, Codina Lanasa A, Fernández Moyano A, et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla: 2ª ed.; 2007.

Referencias

7. Ollero Baturone M, Bernabeu Whittel M, Espinosa Almendro JM, García Estepa R, Morilla Herrera JC, Pascual de la Pisa B, et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla: 3ª ed.; 2018.
8. Ramirez Duque N, Ollero Baturone M, Bernabeu Wittel M, Rincón Gómez M, Ortiz Camuñez MA, García Morillo S. Características clínicas, funcionales, mentales y sociales de pacientes pluripatológicos. Estudio prospectivo durante un año en Atención Primaria. *Rev Clin Esp.* 2008; 208(1): 4-11.
9. Zambrana García JL, Velasco Malagón MJ, Díez García F, Cruz Caparró G, Martín Escalante MD, Adarraga Cansino MD. Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2005; 205 (9): 413-7.
10. Martín Lesende L, Gorroñoigoitia Iturbe A, Gómez Pavón J, Baztán Cortés JJ, Abizanda Soler P. El anciano frágil. Detección y tratamiento en atención primaria. *Aten primaria.* 2010; 42 (7): 388-93.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56 (3): M146-56.
12. Santos Ramos B, Otero López MJ, Galván Banqueri M, Alfaro Lara E, Vega Coca MD, Nieto Martin MD, et al. Modelos de atención al paciente pluripatológico y el papel de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2012; 36 (6): 506-17.
13. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
14. Walker AR. Multiple chronic diseases and quality of life: patterns emerging from a large national sample, Australia. *Chronic Illn.* 2007; 3 (3): 202-18.

15. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med.* 2007; 22: 391-5.
16. Bodenheimer T, Berry R. Follow the Money. Controlling Expenditures by Improving Care for Patients Needing Costly Services. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1521-23.
17. Bernabeu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, Fuentes-Martín A, Ramos-Cantos C, Fernandez-Moyano A, et al. A multi-institutional, hospital-based assesment of clinical, functional, sociofamiliar and health-care characteristic of polypathological patients (PP). *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; 53: 284-91.
18. Ollero Baturone M, Cabrera Rodriguez JM, de Ossorno Almecija M, de Villar Conde E, García Márquez D, Gómez Camacho E, et al. *Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico.* Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla: 1ª ed.; 2002.
19. Ministerio de Sanidad y Consumo. Unidad de Pacientes Pluripatológicos. Estándares y recomendaciones. Informes, Estudio e Investigación [Internet]. Madrid: MSC; 2009 [citado 13 nov 2018]. Disponible en:

http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR_UPP.pdf
20. American Geriatrics Society Expert Panel. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: a stepwise approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60 (10): 1957-68.
21. Moreno Gaviño L, Bernabeu Wittel M, Álvarez Tello M, Rincón Gómez M, Bohórquez Colombo P, Cassani Garza M, et al. Sobrecarga sentida por la figura del cuidador principal en una cohorte de pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2008; 40 (4): 193-8.

22. Farmer C, Fenu E, O'Flynn N, Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016; 354: i4843
23. Espauella Panicot J, Molist Brunet N, Sevilla Sánchez D, González Bueno J, Amblàs Novellas J, Solá Bonada N, et al. Modelo de prescripción centrado en la persona para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica en los pacientes con multimorbilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017; 52 (5): 278–81.
24. Delgado Silveira E, Fernández Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana Pérez MS, Casajús Lagranja MP, Peris Martí JF. The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multipathological patients. *Farm Hosp*. 2015; 39 (4): 192–202.
25. Lu CY, Ross-Degnan D, Soumerai SB, Pearson SA. Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: A critical review of the literature – 2001–2007. *BMC Health Serv Res*. 2008; 8: 75.
26. Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging*. 2005; 22 (7): 559–69.
27. Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. *BMJ*. 2007; 335 (7614): 285–7.
28. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for older patients with multiple comorbid diseases implications for pay for performance. *JAMA*. 2005; 294 (6): 716–24.
29. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45 (10): 1045–51.
30. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991; 151 (9): 1825–32.

31. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (11): 2227–46.
32. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J OD. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46 (2): 72–83.
33. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015; 44 (2): 213–8.
34. Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Rincón Gómez M, Rivas Covas PC, Vega Coca MD, Nieto Martín MD. Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in poly pathological patients. *Farm Hosp.* 2014; 38 (5): 405–10.
35. Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Galván-Banqueri M , Marín-Gil R, Nieto-Martín MD , Pérez-Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med.* 2012; 23 (6): 506–12.
36. World Health Organization. Adherence to long term therapies. Evidence for action [Online]. WHO; 2003 [cited 2018 December 03]. Available from: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
37. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Interventions for improving adherence to treatment in patients with multiple pathologies: Overview of systematic reviews. *Aten Primaria.* 2016; 48 (2): 121-30.
38. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and Evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among Low-Literacy Patients with Chronic Disease. *Value Heal.* 2009; 12 (1): 118-23.

39. González Bueno J, Calvo Cidoncha E, Sevilla Sánchez D, Espauella Panicot J, Codina Jané C, Santos Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2017; 49 (8): 459–64.
40. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Patient-centered prescription model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. *Farm Hosp*. 2018; 42 (3): 128–34.
41. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Ollero-Baturone M, Santos-Ramos B. Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm*. 2019; 26 (1): 39-45.
42. Delgado Sánchez O, Anoz Jiménez L, Serrano Fabiá A, Nicolás Pico J. Conciliación de la medicación. *Med Clin*. 2007; 129 (9): 343-8.
43. Amado Guirado E, Durán Parrondo C, Izko Gartzia N, Massot Mesquida M, Palma Morgado D, Rodríguez Palomar G, et al. Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico: información al paciente, conciliación, revisión y adherencia. Barcelona: SEFAP; 2012.
44. Gamundi Planas MC, Sabín Urquía P, Roure Nuez C, Aznar Saliente T, Delgado Sánchez O, Fuster Sanjurjo L, et al. Documento de consenso en Terminología y Clasificación en Conciliación de la Medicación. Barcelona: Ediciones Mayo; 2009.
45. Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, Santos Ramos B. Metodología de conciliación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2014; 46 (2): 89-99.
46. Alfaro Lara ER, Santos Ramos B, González Méndez AI, Galván Banqueri M, Vega Coca MD, Nieto Martín MD, et al. Errores de conciliación al ingreso hospitalario en

pacientes pluripatológicos mediante metodología estandarizada. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013; 48 (3): 103-8.

47. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of "deprescribing" with network analysis: Implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80 (6): 1254–68.

48. Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A, Jiménez de Gracia L, Gómez Santana MC. Ancianos frágiles polimedcados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida?. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012; 47 (4): 62–7.

49. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts M, Wiese M. Development and validation of the patients' attitudes towards deprescribing (PATD) questionnaire. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35 (1): 51-6.

50. Farrell B, Black C, Thompson W , McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H , et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017; 63: p. 832–43.

51. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2018; 64 (5): 339-51.

52. Nyborg G, Straand J, Klovning A, Brekke M. The Norwegian General Practice-Nursing Home criteria (NORGEP-NH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study. *Scand J Prim Health Care.* 2015; 33 (2): 134-41.

53. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing.* 2017; 46 (4): 600-7.

54. Cullinan S, Hansen CR, Byrne S, O 'Mahony D, Kearney P, Sahn L. Challenges of deprescribing in the multimorbid patient. *Eur J Hosp Pharm.* 2017; 24 (1): 43-6.

Referencias

55. Palagyi A, Keay L, Harper J, Potter J, Lindley RI. Barricades and brickwalls – a qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatr*. 2016; 16: 1-11.
56. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Ruiz-Cantero A, Santos-Ramos B. Deprescribing in patients with multimorbidity: a necessary. *Eur J Intern Med*. 2015; 26 (7): e18–e19.
57. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, Nieto-Martín MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: list of evidence-based deprescribing for chronic patients criteria. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17 (1): 2200-7.
58. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Sierra-Torres MI, Villalba-Moreno A, Nieto-Martín MD, Galván-Banqueri M, Santos-Ramos B. Validation of the Less-Chron Criteria: reliability study of a tool for deprescribing in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm*. En prensa. 2018.
59. Rodríguez Pérez A, Santos Ramos B, Alfaro Lara ER. Desprescripción: guiando su definición. *Farm Hosp*. 2017; 41: 698-9.
60. Galván Banqueri M, Santos Ramos B, Vega Coca M, Alfaro Lara E, Nieto Martín D, Pérez Guerrero C. Adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2013; 45: 6-20.
61. Kane R, Ouslander J, Abrass I. *Geriatría Clínica*. 3ª ed. New York: McGraw Hill; 2000.
62. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluation of the appropriateness of pharmacotherapy in patients with high comorbidity. 2013; 45 (5): 235-43.

63. Galindo Ocaña J, Gil Navarro MV, García Morillo S , Bernabeu Wittel M, Ollero Baturone M , Ortiz Camuñez MA. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp.* 2010; 210: 263-316.
64. Fox C, Richardson K, Maidment I, Savva G, Matthe D, Coulton S, 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.* 2011; 59 (8): 1477-83.
65. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59 (5): 875-80.
66. Katzung B, Trevor A. *Basic & Clinical pharmacology.* EEUU: McGraw-Hill; 2015.
67. Flórez J. *Farmacología humana.* Barcelona: Elsevier Masson; 2014.
68. Golan DE. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.* 2ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2008.
69. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res.* 2016; 28 (1): 25-35.
70. Desoutter A, Soudain-Pineau M, Munsch F , Mauprivez C, Dufour T, Coeuriot JL. Xerostomia and medication: a cross-sectional study in long-term geriatric wards. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16 (6): 575-9.
71. Thomson WM. Dry mouth and older people. *Aust Dent J.* 2015; 60: 54-63.
72. Formiga F, Mascaro J, Vidaller A, Pujol R. Xerostomía en el paciente anciano. *Rev Mult Gerontol.* 2003; 13: 24-8.

Referencias

73. Mounsey A, Raleigh M, Wilson A. Management of constipation in older adults. *Am Fam Physician*. 2015; 15: 500-4.
74. Vazquez-Roque M, Bouras EP. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 919-30.
75. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008; 31 (5): 373-88.
76. Jackson C, Wenger N. Enfermedad cardiovascular en el anciano. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 697-712.
77. Kalish V, Gillham J, Unwin B. Delirium in older persons: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2014; 90 (12): 150-7.
78. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (5): 508-13.
79. Tune L. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 11-4.
80. Ruxton K, Woodman R, Mangoni 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*. 2015; 80 (2): 209-20.
81. López-Álvarez J, Zea-Sevilla MA, Agüera-Ortiz L, Fernández-Blázquez MA, Valentí-Soler M, Martínez-Martín P. Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015; 8: 35-53.
82. Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Piccininni C, Sardone R, Dibello V, et al. Pharmacotherapy for the treatment of depression in patients with Alzheimer's disease:

a treatment-resistant depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2018; 19 (8): 823-42.

83. Chatterjee S, Mehta S, Sherer JT, Aparasu RR. 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 Aging*. 2010; 27 (12): 987-97.

84. López-Matons N, Conill-Badell D, Obrero-Cusidó G, Gil-Saladié D, Padrós-Selma J, Martín-Lopez A. Anticholinergic drugs and cognitive impairment in the elderly. *Med Clin (Barc)*. 2018; 151 (4): 141-4.

85. Alfaro-Lara ER, Santos-Ramos B, González-Méndez A, Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, et al. Medication reconciliation on hospital admission in patients with multiple chronic diseases using a standardised methodology. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013; 48 (3): 103-8.

86. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011; 12: 601-10.

87. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011; 365 (21): 2002-12.

88. López J, Zea MA, Aguera L, Fernández MA, Valentí M, Martínez P. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2015; 8: 35-43.

89. Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Mendiondo MS, et al. Long-term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14 (11): 980-4.

90. Tune L, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10: 342-4.

91. Tune LE, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in the treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37 (3): 293-7.
92. Brath H, Mehta N, Savage RD, Gill SS, Wu W, Bronskill SE, et al. What is known about preventing, detecting, and reversing prescribing cascades: a scoping review. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66 (11):2079-85
93. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: Relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (2): 198-203.
94. Hori K, Konishi K, Tani M, Tomioka H, Akita R, Kitajima Y, et al. Serum anticholinergic activity: a possible peripheral marker of the anticholinergic burden in the central nervous system in Alzheimer's disease. *Dis Markers*. 2014; 2014: 7.
95. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56 (7): 1333-41.
96. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C , Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (2): 198-203.
97. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther*. 2005; 27 (2): 144-53.
98. 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 (4): 433-41.
99. Kersten H, Bruun T. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain. How well is it Measured?. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 114 (2): 151-9.

100. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Élie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med.* 2001; 161 (8): 1099-105.
101. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ. The relationship of an anticholinergic rating scale with serum anticholinergic activities in elderly nursing home residents. *Psychopharmacol Bull.* 2002; 36: 14-9.
102. 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 (12): 1481-6.
103. Han L, Agostini JV, Allore HG, Abrahamowicz M, Primeau F, Élie M. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56 (12): 2203-10.
104. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008; 4: 311-20.
105. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A Drug Burden Index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007; 167 (8): 781-7.
106. Agar M, Currow D, Plummer J, Seidel R, Carnahan R, Abernethy AP. Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. *Palliat Med.* 2009; 23 (3): 257-65.
107. Zimmerman KM, Salow M, Skarf LM, Kostas T, Paquin A, Simone MJ, et al. Increasing anticholinergic burden and delirium in palliative care inpatients. *Palliat Med.* 2014; 28 (4): 335–41.

108. Welsh TJ, Van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic Drug Burden tools/scales and adverse outcomes in different clinical settings: A systematic review of reviews. *Drugs Aging*. 2018; 35 (6):523-38.
109. Lampela P, Lavikainen P, Garcia-Horsman JA, Bell JS, Huupponen R, Hartikainen S. Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: a population-based study. *Drugs Aging*. 2013; 30 (5): 321–30.
110. Low LF, Anstey KJ, Sachdev P. Use of medications with anti- cholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009; 24: 578–84.
111. 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 (10): 1916–22.
112. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, Gao S, Hendrie H, Khan BA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology*. 2010; 75 (2): 152-9.
113. Gnjjidic D, Bell JS, Hilmer SN, Lönnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Drug Burden Index associated with function in community-dwelling older people in Finland: a cross-sectional study. *Ann Med*. 2012; 44 (5): 458-67.
114. Gnjjidic D, Le Couteur DG, Naganathan V, Cumming RG, Creasey H, Waite LM, et al. Effects of Drug Burden Index on cognitive function in older men. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32 (2): 273-7.
115. Pasina L, Djade CD, Lucca U , Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, 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*. 2013; 30 (2): 103-12.

116. García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M , Ollero-Baturone M, Aguilar-Guisado M, Ramírez-Duque N, González de la Puente MA, et al. Incidence and clinical features of patients with comorbidity attended in internal medicine areas. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 (1): 5-9.
117. Consejería de Salud y Familias. Plan Andaluz de Atención Integrada a Pacientes con Enfermedades Crónicas [Internet]. PAAIPEC; 2012/2016 (citado 19 jul 2019). Disponible en: <https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/PlanAtencEECC.pdf>
118. López Álvarez J, Zea Sevilla M, Agüera Ortiz L, Fernández Blázquez MA, Valentí Soler M, Martínez Martín^a P. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2015; 8 (1): 35-43.
119. The Drug Burden Index Calculator. [Online]. 2016 [cited 19 jul 2019]. Available from: <https://drugburdenindex.com/Account/Login?ReturnUrl=%2f>.
120. Wharshaw G. Introduction: advances and challenges in care of older people with chronic illness. *Generations*. 2006; 30 (3): 5-10.
121. Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in 368 the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging*. 2005; 22 (7): 559-69.
122. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. AEMPS; 2017 [citado 2 ene 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
123. Hilmer SN, Gnjidic D, Abernethy DR. Drug Burden Index for international assessment of the functional burden of medications in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62 (4): 791-2.

Referencias

124. Nieto-Martin D. SEMI. Proyectos de Investigación. Paciente pluripatológico y edad avanzada [Internet]. Sevilla; 2009 [citado 2 febr 2019]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/grupos/edad-avanzada/proyectos/proyecto-impacto>.
125. González Montalvo JL, Rodríguez Mañas L, Ruipérez I. Validación del Cuestionario de Pfeiffer y la escala de incapacidad mental de la Cruz Roja en la detección del deterioro mental en los pacientes externos de un servicio de Geriatria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1992; 27. 1992; 27: 129-34.
126. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero D, Onís Vilches MC, Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117 (4): 129-34.
127. Pfeiffer EA. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficits in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975; 23 (10): 433-41.
128. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J*. 1965; 71: 61-5.
129. Baztan JJ, Pérez del Molino J, Alarcón T, San Cristóbal E, Izquierdo G, Manzarbeitia T. Índice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 1993; 28: 32-40.
130. Cid Ruzafa J, Damián Moreno J. Valoración de la discapacidad física: Índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública*. 1997; 71: 177-37.
131. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42 (8): 703-9.
132. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining, and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969; 9 (3): 179-86.

133. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40 (5): 373-83.
134. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69 (9): 1485-96.
135. Kersten H, Molden E, Willumsen T, Engedal K, Bruun Wyller T. 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.* 2013; 75 (3): 842-9.
136. Mangoni AA, van Munster BC, Woodman RJ, de Rooij SE. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause postdischarge mortality in older hospitalized patients with hip fractures. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013; 21 (8): 785-93.
137. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011; 31 (3): 173-8.
138. Kouladjian L, Gnjdjic D, Chen T, Mangoni A, Hilmer S. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 1503-15.
139. Gnjdjic D, Le Couteur D, Abernethy D, Hilmer S. Drug burden index and beers criteria: Impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 52 (2): 258-65.
140. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf.* 2013; 4 (6): 235-45.

Referencias

141. Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Hilmer SN, Mangoni AA. Drug Burden Index, physical function and adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52 (10): 1584-91.
142. Koshoedo S, Soiza RL, Purkayastha R, Mangoni AA. Anticholinergic drugs and functional outcomes in older patients undergoing orthopaedic rehabilitation. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012; 10 (4): 251-7.
143. Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between the anticholinergic risk scale score and physical function: potential implications for adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12 (8): 565-72.
144. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006; 332 (7539): 455-9.
145. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, 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*. 2010; 81 (2): 160-5.
146. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund 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 (3): 271-8.
147. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and physical function in older people in residential aged care facilities. *Age Ageing*. 2010; 39 (4): 503-7.
148. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Chen JS, Gnjdic D, Mason RS, et al. Associations between drug burden index and mortality in older people in residential aged care facilities. *Drugs Aging*. 2012; 29 (2): 157-65.

149. Best O, Gnjjidic D, Hilmer SN, Naganathan V , McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J.* 2013; 43 (8): 912-8.
150. 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.* 2014; 29 (3): 158-68.
151. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (3): 401-7.
152. Klamer TT, Wauters M, Azermai M, Durán C, Christiaens T, Elseviers M, et al. A novel scale linking potency and dosage to estimate anticholinergic exposure in older adults: the muscarinic acetylcholinergic receptor antagonist exposure scale. *Basic Clinic Pharmacol Toxicol.* 2017; 120 (6): 582-90.
153. Wauters M, Klamer T, Elseviers M, Vaes B, Dalleur O, Degryse J, 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.* 2017; 120 (6): 591-600.
154. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr.* 2018; 18 (1): 239.
155. Santos Ramos B, Alfaro Lara E, Galván Banqueri M, Villalba Moreno A, Rodriguez Perez A, Sánchez-Fidalgo S, et al. Chronic Pharma. Grupo de Investigación Farmacoterapia y Cronicidad de Sevilla [Internet]. Sevilla; 2018 [citado 2 febr 2019]. Disponible en: <http://chronicpharma.es/chronicpharma/>.
156. Gnjjidic D, Cumming R, Le Couteur D, Handelsman D, Naganathan V, Abernethy D, et al. Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2009; 68 (1): 97-105.

Referencias

157. Villalba- Moreno A, Alfaro-Lara E, Sánchez-Fidalgo S, Santos-Ramos B. Anticholinergic Burden Calculator [Online]. Seville; 2016 [cited 2019 febr 15]. Available from: <http://www.anticholinergicscales.es/>.
158. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Observatorio para la seguridad del paciente [Internet]. Sevilla; 2016 [citado 15 febr 2019].. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/agenciadecalidadsanitaria/observatorioseguridadpaciente/gestor/sites/PortalObservatorio/redcentrosyunidades/detalle.html?uuid=e6888de2-b55b-400a-9ae1-7b19871a8364>.
159. Zinkinn. [Internet]. Sevilla; 2017 [citado 2 jul 2018]. Disponible en: <https://www.zinkinn.es/anticholinergic-burden>.
160. Villalba-Moreno A, Alfaro-Lara ER, Sánchez-Fidalgo S, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. *Farm Hosp.* 2017 ; 41 (5): 647-8.
161. Best O, Gnjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J.* 2013; 43 (8): 912–8.
162. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33 (1): 159-74.
163. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics.* 2013; 13 (1): 17-24.
164. Pont L, Nielen J, McLachlan A, Gnjidic D, Chan L, Cumming RG, et al. Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: A comparison of four different measures. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2015; 80 (5): 1169-75.

165. Jansen KM, Gnjdic D, Hilmer SN, Ilomäki J, Le Couteur DG, Blyth FM, et al. Drug Burden Index and change in cognition over time in community-dwelling older men: the CHAMP study. *Ann Med*. 2017; 49 (2): 157-64.
166. Wouters H, Hilmer S, Gnjdic D, Campen J, Teichert M, Van Der Meer H, et al. Long-Term Exposure to Anticholinergic and Sedative Medications and Cognitive and Physical Function in Later Life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019.
167. Van der Meer H, Wouters H, Pont L, Taxis K. Reducing the anticholinergic and sedative load in older patients on polypharmacy by pharmacist-led medication review: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018; 8 (7): e019042.
168. Boccardi V, Baroni M, Paolacci L, Ercolani S, Longo A, Giordano M, et al. Anticholinergic Burden and Functional Status in Older People with. *J Nutr Health Aging*. 2017; 21 (4): 389-96.
169. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2014; 43 (5): 604-15.
170. Landi F, Dell'Aquila G, Collamati A, Martone AM, Zuliani G, Gasperini B, et al. Anticholinergic drug use and negative outcomes among the frail elderly population living in a nursing home. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15 (11): 825–9.
172. Kidd AC, Musonda P, Soiza RL, Butchart C, Lunt CJ, Pai Y, 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*. 2014; 59 (1): 155–61.
173. Lönnroos E, Gnjdic D, Hilmer SN, Bell JS, Kautiainen H, Sulkava R, et al. Drug Burden Index and hospitalization among community-dwelling older people. *Drugs Aging*. 2012; 29(5): 395-404.

Referencias

174. Gnjdic D, Hilmer SN, Hartikainen S, Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M, 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*. 2014; 9(1): e83224.
175. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med*. 2011; 365(21): 2002–12.
176. Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, Barón-Franco B, Fuertes A, Murcia-Zaragoza J, et al. Development of a new predictive model for polypathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med*. 2011; 22 (3): 311-7.

