



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS

TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL "DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO"

**EL ÍNDICE ANTICOLINÉRGICO MEDICAMENTOSO COMO
FACTOR DE RIESGO DE DELIRIUM EN ANCIANOS HOSPITALIZADOS**

T E S I S

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DRA. MARIA DE LOURDES FIGUEROA SOLANO

NUMERO DE REGISTRO

086.2013

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARIO ULISES PEREZ ZEPEDA

ASESORES:

DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO

MEXICO. D.F

JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

A Dios: por darme la oportunidad de estar aquí y ahora gracias

A mis padres: por el impulso de seguir siempre adelante

A mis hermanos: por su ejemplo

A Esteban: por su apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

A Todos los médicos que durante este largo camino han servido de ejemplo e impulso, por sus consejos enseñanzas y apoyo incondicional.

Y especialmente a

Dr. Mario Ulises Pérez Zepeda, por sus enseñanzas, motivación y tiempo dedicado a este trabajo ya que gracias a su ayuda este trabajo culminó exitosamente, mi agradecimiento sincero por siempre.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL GENERAL “DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO”**

**DR. HUGO E. ALEJOS GARDUÑO
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL “DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO”**

**DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL “DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO”**

**DR. MARIO ULISES PÉREZ ZEPEDA
DIRECTOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE GERIATRÍA**

RESUMEN

Objetivos: Determinar si existe asociación entre el índice anticolinérgico alto y la presencia de delirium en paciente geriátrico hospitalizado.

Metodología: Se trata de un estudio de cohorte en el cual participaron un total de 221 pacientes mayores de 65 años hospitalizados en el servicio de medicina interna. Se evaluaron los pacientes con presencia de delirium con el Confusion Assessment Method (CAM), se consideraron otras variables al inicio del estudio que fueron consideradas como factores de confusión (predisposición), incluyendo las características se consideraron actividades instrumentales de la vida diaria, calidad de vida, la función cognitiva, síntomas depresivos, y los datos clínicos extraídos de los registros médicos. Los resultados se analizaron realizando estadísticas descriptivas de la muestra con los medios y las desviaciones estándar para las variables continuas y las frecuencias absolutas y relativas se determinaron para las variables nominales. Las comparaciones entre los sujetos con y sin delirium, se utilizando la prueba t para muestras independientes para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para variables nominales. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier y la significación estadística se probó con la prueba de Breslow. Por otra parte se realizó una regresión de Cox se llevó a cabo, de una manera ajustada y ajustada, con el fin de probar la significación independiente de cada variable.

Resultados: Se obtuvieron los siguientes riesgos relativos e intervalos de confianza en relación con la presencia de delirium asociado a un índice anticolinérgico alto: en demencia (OR (2,547) (IC) = 1,101 a 5,88, P = 0,029), pacientes con índice anticolinérgico > 1 (O (1,9) (IC): 0,937 a 4,04), p = 0,074) mostraron un riesgo relativo positivo con el fin de desarrollar delirio; Por otro lado, las variable de género femenino (o (1.591) (IC) = 0. 74 a 3,419) resulto ser un factor protector con respecto a la incidencia de delirium, finalmente variables tales como la edad, el analfabetismo, ser jefe de familia, el índice de Barthel y Lawton no parecen tener significancia estadística para el desarrollo de delirium.

Conclusiones: El índice anticolinérgico por sí solo no predice al desarrollo de delirium en el paciente geriátrico hospitalizado. Los fármacos anticolinérgicos son factores precipitantes de delirium, por lo que se asocia a la reducción de la función física en pacientes ancianos hospitalizados.

Palabras clave: *Delirium, Índice anticolinérgico.*

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	2
II.	JUSTIFICACIÓN	8
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
V.	OBJETIVOS.....	9
VI.	HIPÓTESIS.....	9
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
VIII.	RESULTADOS.....	14
IX.	DISCUSIÓN.....	22
X.	CONCLUSIONES	24
XI.	ANEXOS.....	25
XII.	REFERENCIAS.....	26

I. INTRODUCCIÓN

El avance progresivo del envejecimiento dentro de nuestra población es sin duda un fenómeno relevante que viene seguido de una verdadera y auténtica necesidad de atención en este sector de la población y aún más en los individuos con predisposición a enfermedades crónico degenerativas que aumentan de manera importante la hospitalización, lo cual representa un problema de salud pública con gran impacto en la actualidad.

Dentro de las complicaciones más frecuentes en este sector de pacientes es la presencia del delirium, síndrome muy común de alto impacto, debido a las consecuencias asociadas con el aumento en la mortalidad;⁽¹⁾ sin embargo poco estudiado y valorado en el paciente geriátrico hospitalizado.

El delirium es un síndrome neuropsiquiátrico complejo que es caracterizado por alteraciones de la conciencia, orientación, memoria, pensamiento, percepción y comportamiento, causado por una o más alteraciones tanto estructurales y fisiológicas que actúan directa o indirectamente sobre el cerebro. Su prevalencia oscila entre el 15% y el 50% de los pacientes hospitalizados.⁽²⁾ Habitualmente se trata de una disfunción cerebral reversible que tiene un inicio agudo, sintomatología variable y curso fluctuante, una de las causas más frecuentes es delirium secundario a fármacos y sobre todo a la polifarmacia que muchas veces no es evaluada como causa de delirium.

Muchos fármacos pueden desencadenar delirium, dicha acción está relacionada con los efectos anticolinérgicos que causan bloqueo en la acción muscarínica de la acetilcolina, es decir inhiben la función del sistema parasimpáticos asociada a la disminución significativa de las neuronas colinérgicas o receptores en el cerebro, la reducción en el metabolismo hepático y excreción renal de medicamentos.⁽³⁾

Existen una gran variedad medicamentos con actividad anticolinérgica solo por mencionar algunos, tales como los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos, benzodiazepinas, opiáceos, anticonvulsivantes, antiulcerosos, antihistamínicos,

antiarrítmicos, antihipertensivos, antibióticos, etc, de los cuales muchas veces el paciente geriátrico toma más de tres, provocando esto un efecto sumatorio y aumentando la posibilidad de toxicidad anticolinérgica. ⁽⁴⁾

El riesgo de toxicidad anticolinérgica es considerable en los ancianos y la posibilidad de inducción de delirium por fármacos es elevada ya que estos pacientes generalmente son frágiles y la presencia de polifarmacia asociada a la alteración del metabolismo perturbado y la modificación de la farmacocinética y farmacodinamia asociado a las comorbilidades que se observan con el envejecimiento cumplen un papel aditivo o sinérgico para la presencia de no solo de delirium sino a un círculo de condiciones adversas que perpetúan la estancia prolongada de los pacientes en los hospitales. ⁽⁵⁾

Debido a la creciente incidencia del mismo la necesidad de valorar los factores asociados y la relación entre los efectos adversos de los fármacos principalmente sus efectos anticolinérgicos y la presencia de delirium, por lo que valoraremos la probabilidad de que un paciente desarrolle delirium a partir del uso de índice anticolinérgico.

El delirium fue descrito por Hipócrates hace 2.500 años. En su descripción se utilizaron los términos de phrenitis y lethargus para describir los subtipos de delirium: hiperactivo e hipoactivo. Hasta el siglo XIX el término delirium se utilizó para indicar un trastorno del pensamiento. En Francia délire se empleó para describir una alteración primaria de la percepción, en 1851 Delasiauve (1851) le dio el actual significado en psiquiatría Chaslin, en 1895, constituyó como entidad la confusión mental primitiva. ⁽⁶⁾

El delirium es un síndrome geriátrico agudo y fluctuante que altera la atención y las funciones cognitivas, habitualmente es consecuencia de la asociación de varios factores clínicos y ambientales, estos últimos muy presentes en el medio hospitalario, con resultados adversos graves en los pacientes hospitalizados, está relacionado con aumento de la mortalidad, la morbilidad física, la duración de la estancia hospitalaria, así como pérdida de la funcionalidad y finalmente en la

perdida de la independencia. ⁽⁷⁾ En su etiología se consideran un grupo de factores de riesgo que incluyen aspectos de la atención habitual y del medio ambiente de los hospitales, así como las intervenciones terapéuticas farmacológicas o no farmacológicas. ⁽⁸⁾

Hay múltiples mecanismos a cerca del desarrollo del delirium, en el cual intervienen factores predisponentes y precipitantes que aumentan la vulnerabilidad de presentar delirium, sin embargo hay evidencia de alteraciones tanto estructurales como neurofisiológicas involucradas en el desarrollo de este síndrome, las alteraciones estructurales asociadas hay mostrado lesiones anatómicamente localizables que se manifiestan en el EEG como ondas alfa y resulta de la disfunción de múltiples regiones cerebrales, tales como la área prefrontal de la corteza cerebral, tálamo los ganglios basales, la corteza temporoparietal , ganglios fusiformes y el lóbulo de la lingula ⁽⁹⁾.

Dentro los mecanismos neurofisiológicos más importantes que se han estudiado están los relacionados con los desequilibrios de la liberación, la degradación y la síntesis de los neurotransmisores en el cerebro, tales como el sistema anticolinérgico, dopaminérgico, y serotoninérgico que pierden la homeostasis y finalmente provocan perdida de la regulación de las señales y desencadenan patología. ⁽¹⁰⁾

No obstante que existe mucha variación en las estadísticas dependiendo del tipo de población estudiada. De acuerdo a la literatura la incidencia de delirium al momento de ingreso va del 5 a 10% y la prevalencia en el paciente hospitalizado que desarrolla delirium va desde el 10% hasta al 30% de pacientes hospitalizado, el cual aumenta aún más en la población mayor a 65 años hasta un 56%. ^(7, 8)

El diagnóstico de delirium es clínico, sin embargo existen herramientas diagnósticas que facilitan tales como el Confusion Assessment Method (CAM). El CAM se diseñado en 1990 para facilitar el diagnóstico de delirium en un hospital general a profesionales no especializados en psiquiatría, a partir de los criterios

DSM-III-R, su aplicación es rápida y sencilla cuesta unos cinco minutos realizarlo, tiene una sensibilidad del 94-100%, especificidad del 90-95%. ⁽¹¹⁾

Criterios diagnósticos para delirium de acuerdo al DSM-IV

DSM-IV TR

A. Alteración de conciencia con reducción de la capacidad de focalizar, mantener o cambiar la atención

B. Cambios en las funciones cognitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteraciones de lenguaje) o presencia de una

Alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo

C. La alteración se presenta en un corto periodo de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día

D. Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica, por intoxicación o abstinencia de sustancias o debido a múltiples etiologías

Criterios diagnósticos de delirium de acuerdo al Confusion Assessment Method (CAM)

1. Comienzo agudo y curso fluctuante.

→ ¿Ha observado un cambio agudo en el estado mental del paciente?

→ Si la contestación es No, no seguir el cuestionario.

2. Alteración de la atención.

→ ¿El paciente se distrae con facilidad o tiene dificultad para seguir una conversación?

→ Si la contestación es No, no seguir el cuestionario.

3. Pensamiento desorganizado.

→ ¿El paciente manifiesta ideas o conversaciones incoherentes o confunde a las personas?

4. Alteración del nivel de conciencia.

→ ¿Está alterado el nivel de conciencia del paciente (vigilante, letárgico, estuporoso)?

Para el diagnóstico de delirium son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.

El tratamiento del delirium va enfocado a varios componentes que son tanto intervenciones no farmacológicas como farmacológicas, dentro de las primeras engloban medidas preventivas tales como: la educación del personal, la detección sistemática del mismo, evitar causas iatrogénicas.⁽⁸⁾

Respecto al tratamiento farmacológico se recomienda administrar 0,5-2,0 mg de haloperidol i.m. o i.v. en función del nivel de alteración y de la tolerancia, se debe de observar al paciente 20-30 min. Repetir las dosis si fuese necesario, valorando que no aparezcan efectos secundarios. Los límites máximos de dosificación no están bien establecidos, aunque consideran que se podrían alcanzar dosis de hasta 60 mg/día de haloperidol i.v.⁽¹²⁾

La prevención del delirium es sumamente importante ya que al identificarlo reduce la morbimortalidad en pacientes susceptibles a presentarlo, de la misma manera reduce los costos hospitalarios. No obstante, actualmente las medidas tempranas tanto diagnósticas como terapéuticas son deficientes por lo cual suele ser identificado y resuelto el problema de manera tardía.^(13, 14)

Existen múltiples estudios en los cuales se ha evaluado o estudiado la relación existente entre los efectos secundarios de los fármacos y la actividad anticolinérgica de los mismos en pacientes geriátricos. Entre los cuales mencionaremos los siguientes:

Uno de los trabajos significativos que se ha realizado al respecto, es una revisión clínica sobre el impacto cognitivo de los anticolinérgicos, esta revisión tomó en cuenta estudios incluidos desde 1966 hasta 2008, en el que se incluyen diversos

estudios que evaluaban efectos secundarios cognitivos de los medicamentos con actividad anticolinérgica en adultos mayores. En el cual se incluyeron estudios transversales, casos y controles y estudios observacionales de cohortes retrospectivos o prospectivos que evaluaban la actividad anticolinérgica de los medicamentos y su impacto en la función cognitiva de los adultos mayores, la revisión abarco 27 estudios, 13 fueron diseñados como transversal, 6 eran estudios de casos y controles y 8 eran estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos.⁽¹⁵⁾

En el análisis se encontró que existe una asociación entre la concentración anticolinérgica y el deterioro cognitivo

Entre los estudios recientes que mencionar en el 2011 Campbell N y colaboradores realizaron un estudio de estudio de cohorte observacional, donde se analizó la asociación entre los medicamentos anticolinérgicos y la incidencia de delirium como incidente en adultos mayores hospitalizados en cual, 57% de la cohorte recibió fármacos con efecto anticolinérgico, donde el OR fue de 0,33 (95% intervalo de confianza (IC) = (0.10 a 1.03). El OR para el desarrollo de delirio entre los que tenían órdenes concretas para medicamentos anticolinérgicos fue de 0,43 (IC 95% = 0,11 a 1,63), por lo que se concluye que no existe relación entre el efecto anticolinérgico y delirium en pacientes hospitalizados.⁽¹⁶⁾

Fox C y colaboradores en 2011 realizaron un estudio longitudinal donde incluyen a 13, 004 individuos entre pacientes ambulatorios y hospitalizados en los cuales se determinaron tanto el ARS y el MMSE, para determinar el deterioro cognitivo. Se observó que el uso de medicamentos con efectos anticolinérgicos se asoció con una disminución de 0,33 puntos mayor en la puntuación MMSE con 95% intervalo de confianza de 0,03 hasta 0,64, y una P = 0,03. Además de aumento en la mortalidad, de dicha población.⁽¹⁷⁾

Estelle Lowry y colaboradores realizaron un estudio prospectivo donde estudiaron la relación que existía entre los puntajes altos del ARS y la asociación con el

índice de Barthel para predecir el tiempo de estancia y mortalidad intrahospitalaria en el paciente geriátrico hospitalizado. ⁽⁵⁾

En el que se asoció que una puntuación alta del ARS se relacionó con un impacto importante en el índice de Barthel donde los componentes más afectados fueron de baño, aseo, pañal y movilidad, además de una relación significativamente estadística con aumento de la mortalidad en paciente con hiponatremia, con una OR de 3,66, IC 95% 1.70-7.89, $p = .001$, concluyendo que las altas puntuaciones ARS están asociados negativamente con los diversos componentes del Índice de Barthel para predecir la mortalidad hospitalaria en presencia de hiponatremia entre los pacientes geriátricos. ⁽⁵⁾

Stump TE, en el 2001, realizó en el cual evaluó el impacto del deterioro cognitivo en la mortalidad en los pacientes mayores de atención primaria después de controlar los factores de confusión efectos de enfermedades crónicas demográficas y comorbilidad. ⁽¹⁸⁾

II. JUSTIFICACIÓN

Estamos en una época de la historia de la medicina en la cual una de las meditaciones más importantes es “la prevención”, por lo que la suspicacia para determinar los factores de riesgo que conllevan a la presencia de enfermedad impactan de manera importante ejerciendo un control sobre los determinantes que desencadenan un proceso de enfermedad y que potencialmente pueden ser factores identificables, cuantificables y prevenibles, como es el caso de la actividad anticolinérgica de los fármacos y su relación con el desarrollo de delirium.

Dicho lo anterior tener una herramienta que facilite dicho proceso diagnóstico facilitará de manera óptima no solo la prevención de una complicación potencialmente letal sino también el control sobre los determinantes de su salud para mejorar su calidad de vida.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre un índice anticolinérgico alto y la presencia de delirium en paciente geriátrico hospitalizado?

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de fármacos con actividad anticolinérgica en la actualidad es parte integral de la rutina de tratamiento de enfermedades en el paciente geriátrico, como tal, sabemos que no podemos evitar el uso de muchos de estos fármacos y mucho menos en el paciente hospitalizado con múltiples comorbilidades lo cual genera una importante disyuntiva e interrogante en la toma de decisiones en la terapéutica farmacológica en este tipo de población, por lo que existe una necesidad de predecir el riesgo para disminuir las potenciales complicaciones tales como el delirium.

V. OBJETIVOS

Determinar si existe asociación entre el índice anticolinérgico alto y la presencia de delirium en paciente geriátrico hospitalizado.

VI. HIPÓTESIS

Existe una diferencia entre el tiempo de presentación de delirium y la proporción del mismo entre un grupo de sujetos hospitalizados con índice anticolinérgico bajo comparado con un grupo de sujetos hospitalizados con índice anticolinérgico alto.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Cohorte.

Universo y muestra:

Pacientes hospitalizados mayores a 60 años del servicio de medicina interna del hospital "Dr. Darío Fernández Fierro" del Distrito Federal que presenten delirium.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 60 años derechohabientes del ISSSTE hospitalizados en el servicio de medicina interna
- Consentimiento informado firmado aceptando ingreso al protocolo.

Criterios de exclusión:

- Que tengan diagnóstico de demencia.
- Que se haya diagnosticado delirium por causa conocida.
- Que padezcan trastornos neuropsiquiátricos conocidos.

PROCEDIMIENTOS:

Se estudiaron pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna mayores a 60 años con el objetivo de establecer la relación que existe entre la incidencia de delirium y la presencia de un índice anticolinérgico alto en esta población. La presencia de delirium representa gran relevancia ya que tiene un alto impacto en los efectos desencadenante ya que no solo aumenta los días de estancia intrahospitalaria sino que también aumenta la mortalidad.

Los sujetos fueron evaluados de la siguiente manera:

Se evaluó la presencia de delirium en base al Confusion Assessment Method (CAM), considerándose positivo si alguno de los cuatro elementos estaba presente. Los sujetos fueron seguidos por el mismo entrevistador sobre una base diaria para verificar la presencia de delirium hasta el egreso hospitalario en caso de que se presentara durante la estancia hospitalaria.

El índice anticolinérgico se midió mediante el *Anticholinergic Cognitive Burden List* (ACB) que considera divide los fármacos con posible efecto anticolinérgico y fármacos con definitivo efecto anticolinérgico.

Este índice surgió de la necesidad de detectar los efectos indeseables tales como la toxicidad anticolinérgica que predispone al desarrollo de delirium, el índice anticolinérgico se puede medir con diferentes escalas. En este estudio se decidió tomar en consideración la escala del ACB ya que esta escala fue desarrollada a través de una revisión sistemática de la literatura para identificar los fármacos con actividad anticolinérgica documentada y la validez de su contenido está avalada por un grupo multidisciplinario de especialistas.

También se consideraron otras variables medidas al inicio del estudio fueron considerados como factores de confusión (predisposición), incluyendo las características sociodemográficas tales como la edad, estado civil, número de personas que viven en el hogar, analfabetismo, si los ancianos fue el jefe de la familia, como percibían su estado de salud, se midieron las actividades instrumentales de la vida diaria, calidad de vida, la función cognitiva.

Se utilizaron las siguientes escalas:

- 1) Versión validada en español del índice de Barthel, con el fin de evaluar las actividades de la vida diaria. Es un instrumento para detectar 10 actividades básicas de la vida diaria (ABVD), incluidas en el índice original son diez: comer, trasladarse entre la silla y la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse/ ducharse, desplazarse (andar en superficie lisa o en silla de ruedas), subir/bajar escaleras, vestirse/desvestirse, control de heces y control de orina. dando mayor importancia a la puntuación de los temas relacionados con el control de esfínteres y la movilidad. ⁽¹⁹⁾

- 2) Se utilizó la versión española validada de Actividades Instrumentales (LBI) de Brody como escala de la vida diaria y la escala de Lawton, la cual se valora 8 items (capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía) y les asigna un valor numérico 1 (independiente) o 0 (dependiente) . La puntuación final es la suma del valor

de todas las respuestas. Oscila entre 0 (máxima dependencia) y 16 (independencia total).⁽²⁰⁾

- 3) La calidad de vida se midió con la escala analógica visual de la European Quality of Life (EVA EuroQol), se mide en una escala de 0 a 100 puntos, con la puntuación más alta que indica la mejor puntuación posible. Este arroja valores que reflejan la preferencia de los individuos por los estados de salud, compuestos por distintos ítems de diferentes dimensiones que permiten estimar el cálculo de los años de vida ajustados por calidad.⁽²¹⁾
- 4) La función cognitiva se evaluó mediante la versión española validada del Mini Examen del Estado Mental (MMSE). como un método práctico que permite establecer el grado del estado cognoscitivo del paciente y poder detectar demencia o delirium. Las características esenciales que se evalúan son: Orientación espacio-tiempo, capacidad de atención, concentración y memoria, capacidad de abstracción (cálculo), capacidad de lenguaje y percepción viso-espacial, capacidad para seguir instrucciones básicas. Esta prueba evalúa la memoria, la orientación en el espacio y el tiempo de reconocimiento, el cálculo, el lenguaje y la palabra, las puntuaciones van de 0 a 30 puntos, con puntuaciones más bajas indican peor capacidad cognitiva.⁽²²⁾
- 5) La depresión se evaluó mediante la escala de 30 ítems Depresión Geriátrica (GDS 30). La sensibilidad del GDS fue del 92% y la especificidad fue del 89% cuando la evaluación se realizó con criterios diagnósticos. La validez y confiabilidad de la herramienta han sido respaldadas tanto con la consulta como la investigación clínica.⁽²³⁾
- 6) La severidad y gravedad de las enfermedades concomitantes se midió con el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) que evalúa una condición aguda mediante la integración de una serie de valores

de laboratorio y elementos clínicos con una puntuación máxima de 76 puntos que indican un peor pronóstico. ⁽²⁴⁾

- 7) La carga de comorbilidad se midió con el índice de Charlson (Ci), con puntuaciones que van desde 0 hasta 37; Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 items, 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. ⁽²⁵⁾
- 8) La enfermedad cerebro vascular y la demencia fueron consideradas como entidades individuales, y se añadió una variable dicotómica para cada enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizaron estadísticas descriptivas de la muestra con los medios y las desviaciones estándar para las variables continuas y las frecuencias absolutas y relativas se determinaron para las variables nominales. Las comparaciones entre los sujetos con y sin delirium, se realizaron utilizando la prueba **t** para muestras independientes para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrada para variables nominales.

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier y la significación estadística se probó con la prueba de Breslow. Por otra parte, una regresión de Cox se llevó a cabo manera ajustada con el fin de probar la significación independiente de cada variable.

El modelo ajustado incluyó todas las variables. Todos los análisis se realizaron con STATA versión 12.0 (StataCorp LP, Texas, EE.UU.).

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Se realiza el estudio de acuerdo a lo estipulado en el capítulo único del título quinto de la ley general de salud sobre investigación para la salud. Asimismo, conforme a lo estipulado como requisitos para la investigación en seres humanos en la última versión de la declaración de Helsinki, las pautas CIOMS OMS, las buenas prácticas clínicas y el informe Belmont; Se otorgo el consentimiento informado para dar todos los detalles del proyecto al sujeto y conforme a su autonomía y a la información brindada, de esta manera quedando como responsable el investigador principal de supervisar y en su caso aplicar el procedimiento.

VIII. RESULTADOS

De los pacientes evaluados se obtuvieron los siguientes resultados de acuerdo a las variables estudiadas:

VARIABLES DEPENDIENTES

	Frecuencia	%
DELIRIUM INCIDENTE	14	5.3
SUJECION	9	3.5

Tabla 1.

VARIABLES INDEPENDIENTES

	Frecuencia	%
Dicotomización de la suma de + de 1 medicamento		
Si toma 1 o menos	192	76.6
Si toma más de 1	62	24.2
Suma de todos ponderada		
0	138	54.3
1	68	26.8
2	30	11.8
3	12	4.7
4	5	2.0
5	1	0.4

Tabla 2.

VARIABLES DEPENDIENTES SECUNDARIAS

	Media	Desviación estándar
Núm. de días de delirium	0.27	.522
Núm. de días sujetado	0.9	0.522

Tabla 3.

VARIABLES CONFUSORIAS

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
EDAD	72.83	8.14
ADL (INDX BARTEL)	88.39	20.39
IADL (ESC. LAWTON)	10.25	4.9
AUTOPERCEPCION		
FUERZA DE PRENSION	11.85	10.57
GDS	9.00	5.72
EUROQOL	70.00	23.13
APACHE	11.13	9.027
GENERO	FREC	%
MUJER	135	53.1
HOMBRE	119	46.9
LEER	FREC	%
SI	30	11.8
NO	224	88.2
UPP	FREC	%
NO	245	96.5
SI	9	3.5

Tabla 4.

En cuanto al análisis multivariado se obtuvieron los siguientes resultados:

VARIABLES CONTINUAS

DELIRIUM					
N: 214	SI		NO		
VARIABLES (MEDIA Y DE)	M	DE	M	DE	P
EDAD	75.93	8.01	72.65	8.1	0.14
INDICE DE BARTHEL	67.14	33.38	89.63	18.64	0.26
ESCALA DE LAWTON	7.36	6.27	10.42	4.77	0.23
CALIDAD DE VIDA	66.43	19.45	68.84	23.35	0.70
FUERZA DE PRENSION	8.73	6.5	14.4	10.68	0.48
APACHE II	12.79	5.35	11.03	9.19	0.27
GDS 30	11.79	6.14	9.25	5.68	0.14

Tabla 5.

VARIABLES DICOTOMICAS

DELIRIUM					
N: 214	SI		NO		
VARIABLES (N Y %)	N	%	N	%	P
SEXO					
FEMENINO	9	6.7	126	93.3	0.282
MASCULINO	5	4.2	114	95.8	
SABE LEER					
SI	14	6.3	210	93.8	0.164
UPP					
SI	1	11.1	8	88.9	0.405

Tabla 6

Se evaluaron 221 sujetos hospitalizados de los cuales 39 (18%) sujetos presentaron delirium y 182 (82%) no tuvieron ninguna manifestación. La edad media de la incidencia de delirium fue de 72,2 años.

Del total de los sujetos el 51,6% fueron mujeres de las cuales 19,3% presento algún síntoma de delirium, en comparación 48,4% fueron hombres, de los cuales el 15,9% presentó alguna manifestación de delirium.

El promedio de los sujetos ingresados en el hospital con el diagnóstico de enfermedades infecciosas fue de 20,8%, de los cuales 13% presentó alguna manifestación clínica de delirium. (P=0,246).

Del total de la población del 11,3% eran analfabetas de los cuales sólo el 8% presento alguna manifestación de delirium. (p = 0,141)

Del total de los pacientes un 52% eran casados de los cuales el 53,8% presentaron alguna manifestación de delirium. (P=0,472)

2.05% del total de la población estudiada estaba viviendo con las personas mayores, de los cuales 1,84% mostró alguna manifestación clínica de delirium. (P = 0,653).

De todos los pacientes estudiados el 59,3% eran jefes de familia y el 15,3% de estos tuvo delirium. (P=0,173)

Parte del estudio se solicitó a las personas cómo percibían su propio estado de salud, teniendo las siguientes opciones: Excelente, Muy bueno, Bueno, Regular, Mala, de estos el 28,6% de los casos que presentaron delirium dijeron tener un estado de salud excelente y el 25% de los sujetos que dijeron, muy bien tuvieron delirium, de los que dijeron bueno el 15,4% presentó delirium y de los que dijeron regular el 13,7% presento delirium, los pacientes que comentaron tener un mal estado de salud 29.3% presento delirium, siendo este el porcentaje más alto.

Se utilizaron algunas escalas geriátricas tales como el GEMU, EuroQol SCORE, índice de Charlson, se comparó su positividad con el presencia de delirium, obteniendo lo siguientes resultados: de los pacientes que tuvieron delirium el 11% de los pacientes resultó positivo según la escala GEMU, de acuerdo a la escala de EuroQol 22,19% que fueron positivos también tuvieron delirium y solo un 3,85 % estudiado con escala de Charlson presentaron delirium.

Respecto a las comorbilidades presentadas se observó que los pacientes que tenían enfermedad cerebrovascular el 21,4% resultaron tener delirium.

De los pacientes que tenían antecedente de demencias (11,8%) el 34,6% presento alguna manifestación clínica de delirium, ($p = 0,021$). Los sujetos que obtuvieron una puntuación alta del APACHE II (4,72%) el 4,73% mostró una manifestación clínica de delirium. ($P = 0,36$).

El 23, 1% del total de los sujetos tenían índice anticolinérgico > 1 , de la cual 21,6% mostró alguna manifestación clínica de delirium. ($P = 0,26$).

Los sujetos con actividad anticolinérgica definitiva según el ACB de total de la población el 1,39% presento alguna manifestación de delirium.

Se consideraron dos escalas para medir las actividades instrumentales de la vida diaria el índice de Barthel y la escala de Lawton, del total de los sujetos 16,81% y 4,61% tuvieron una puntuación positiva respectivamente, de los cuales 19. 65% ($p = 0,116$) del Índice de Barthel y el 4,64% ($p = 0,412$) de la puntuación por la escala de Lawton.

Se utilizó el puntaje GDS 30 para medir la depresión, el 5,78% fue positivo y de estas el 6,34% presentó alguna manifestación clínica de delirium. ($P = 0,005$).

Finalmente se midió el estado mental con el MMSE, el cual arrojó resultados positivos en el 5,43% del total de sujetos de los cuales el 6,96% tenía alguna manifestación de delirium.

Se utilizó la regresión de Cox para medir la presencia de un subsíndrome de delirium, sólo se tomaron en cuenta las variables de acuerdo con el valor de p en el análisis bivariado y se consideró a las variables que mostraron relación con la incidencia de delirio.

Se obtuvieron los siguientes riesgos relativos e intervalos de confianza en relación con la presencia de delirium asociado a un índice anticolinérgico alto: en demencia (OR (2,547) (IC) = 1,101 a 5,88, $P = 0,029$), pacientes con índice

anticolinérgico > 1 (O (1,9) (IC): 0,937 a 4,04), $p = 0,074$) mostraron un riesgo relativo positivo con el fin de desarrollar delirio; Por otro lado, las variable de género femenino (o (1.591) (IC) = 0. 74 a 3,419) resulto ser un factor protector con respecto a la incidencia de delirium, finalmente variables tales como la edad, el analfabetismo, ser jefe de familia, el índice de Barthel y Lawton no parecen tener significancia estadística para el desarrollo de delirium. ^{Figura 1.}

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier sujetos con cualquier síntoma de delirium incidente con índice anticolinérgico alto y sujetos con índice anticolinérgico bajo.

P = 0,176 (Breslow)

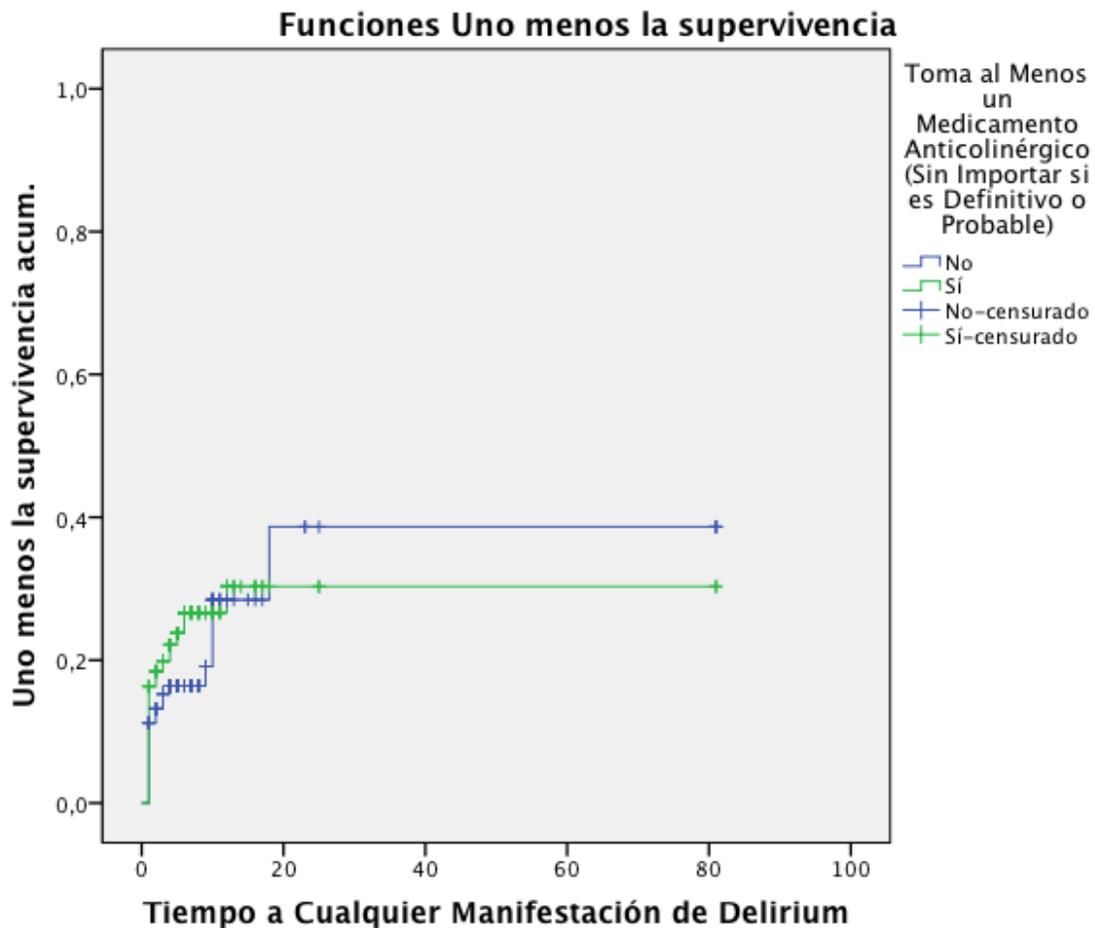


Tabla 7. Características de los ancianos, comparación entre los que tuvieron alguna manifestación de delirium incidente y los que no presentaron ninguna manifestación. JMM

Variable	Con alguna manifestación de delirium (n=39)	Sin manifestaciones de delirium (n=182)	Total (N=221)	
	Media (DE) o n (%)	Media (DE) o n (%)	Media (DE) o n (%)	Valor de P
CARACTERISTICAS BASALES				
Edad	72.67 (7.96)	72.1 (7.9)	72.2 (7.9)	0.688
Género				
Mujer	22 (19.3)	92 (80.7)	114 (51.6)	0.313
Hombre	17 (15.9)	90 (84.1)	107 (48.4)	
Diagnóstico de enfermedad infecciosa al ingreso.	6 (13)	40 (87)	46 (20.8)	0.246
Estado civil	21 (53.8)	94 (51.6)	115 (52)	0.472
Analfabetismo	2 (8)	23 (92)	25 (11.3)	0.141
Número de personas que viven con el anciano	3.36 (1.84)	3.52 (2.09)	3.49 (2.05)	0.653
Cabeza de familiar	20 (15.3)	111 (84.7)	131 (59.3)	0.173
Auto percepción del estado de salud				
Excelente	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (3.2)	0.2
Muy bien	1 (25)	3 (75)	4 (1.8)	
Bien	8 (15.4)	44 (84.6)	52 (23.5)	
Regular	16 (13.7)	101 (86.3)	117 (52.9)	
Malo	12 (29.3)	29 (70.7)	41 (18.6)	
GEMU	14 (11.9)	104 (88.1)	118 (46.5)	<0.001
Escala EuroQoL	63.87 (22.19)	69.55 (23.33)	68.55 (23.18)	0.165
Índice de Charlson	5.28 (3.85)	4.8 (2.55)	4.89 (2.82)	0.461
Enfermedad cerebro vascular	9 (21.4)	33 (78.6)	42 (19)	0.304
Demencia	9 (34.6)	17 (65.4)	26 (11.8)	0.021
Escala de APACHE II	11.36 (4.73)	10.59 (4.75)	10.72 (4.72)	0.36
Total de fármacos basales	3.74 (2.45)	3.26 (2.18)	3.34 (2.23)	0.22
Índice anticolinérgico >1	11 (21.6)	40 (78.4)	51 (23.1)	0.26
Escala ACB	1.26 (1.39)	0.87 (1.04)	0.94 (1.12)	0.053
Índice de Barthel	86.15 (19.65)	91.54 (16.04)	90.59 (16.81)	0.116
Índice Lawton	10.08 (4.64)	10.75 (4.61)	10.63 (4.61)	0.412
Índice GDS 30	11.67 (6.34)	8.8 (5.54)	9.31 (5.78)	0.005
Índice MMSE	19.46 (6.96)	23.92 (4.7)	23.13 (5.43)	<0.001

Tabla 8. Regresión de Cox. Se realizó regresión con cualquier variable asociada subsíndrome de delirium (las variables en la ecuación fueron seleccionados de acuerdo con el valor de p en el análisis bivariado, con un p-valor inferior a 0,2, o aquellos previamente demostrado ser asociados con el delirio en otros estudios tales como: género edad, infecciosa, comorbilidad, accidente cerebrovascular, la demencia, APACHE, ADL, AIVD,; MMSE no se incluyó en la ecuación debido a la colinealidad con la variable dependiente)

Variable	No ajustada			Ajustada		
	Riesgo relativo	95% intervalo de confianza.	Valor de P	Riesgo relativo	95% Intervalo de confianza	p-value
Edad	1.006	0.967-1.046	0.774	1.009	0.964-1.056	0.698
Género femenino	0.792	0.42-1.492	0.471	1.591	0.74-3.419	0.235
Diagnóstico de enfermedad infecciosa al ingreso.	0.558	0.232-1.339	0.191	0.729	0.283-1.875	0.512
Analfabetismo	0.407	0.098-1.692	0.217	0.312	0.068-1.438	0.312
Cabeza de familiar	0.691	0.368-1.296	0.25	0.588	0.291-1.189	0.139
GEMU	0.187	0.078-0.448	<0.001	0.151	0.06-0.378	<0.001
Índice de Charlson	1.036	0.931-1.153	0.516	0.894	0.766-1.043	0.154
Enfermedad cerebro vascular	1.311	0.623-2.762	0.476	1.814	0.682-4.823	0.233
Demencia	2.647	1.251-5.6	0.011	2.541	1.101-5.886	0.029
Índice APACHE II	1.016	0.952-1.084	0.633	1.009	0.921-1.106	0.846
Anticholinergic Cognitive Burden Score >1	1.63	0.837-3.176	0.151	1.947	0.937-4.04	0.074
Índice de Barthel	0.991	0.976-1.006	0.245	0.987	0.960-1.016	0.376
Índice de Lawton	0.995	0.932-1.063	0.891	1.076	0.955-1.212	0.23
Índice GDS 30	1.067	1.013-1.124	0.015	1.068	0.993-1.149	0.035

IX. DISCUSIÓN

El delirium es un síndrome geriátrico con multifactorialidad, la presencia de actividad anticolinérgica de los fármacos es solo un componente de esta causalidad; asimismo, se reconocen dos momentos asociados al delirium, los que se encuentran como predisponentes y los desencadenantes; en este caso los medicamentos fueron del grupo de los predisponentes. En este trabajo se estudió la relación entre el índice anticolinérgico alto y la presencia de delirium incidente, los resultados no fueron estadísticamente significativos para demostrar dicha asociación, sin embargo se observó que otras variables fueron mayormente significativas tales como la edad, el género, la presencia de demencia, enfermedad cerebro vascular, sin embargo el índice anticolinérgico se acerca a la significancia pero el intervalo de confianza es demasiado amplio, podríamos decir que un índice anticolinérgico alto sumado a otras variables tales como edad, genero, score de apache II alto, ejerce un impacto negativo sobre la cognición de los pacientes geriátricos hospitalizados. Una de las potenciales razones de la falta de significancia es el hecho de la multicausalidad, en donde diferentes factores se potencializan y uno sólo no es suficiente para provocar el desenlace. Por otro lado, se muestra una significancia limítrofe, lo que podría apuntar hacia una falta de poder del estudio, lo cual daría pie a la realización de nuevos proyectos que tuvieran suficiente muestra para evitar este problema. Adicionalmente una muestra más grande podría ser útil para estudiar las interacciones entre múltiples factores potencialmente causales.

A pesar de los hallazgos, existe evidencia en otros estudios que un aumento de la prescripción de fármacos con actividad anticolinérgica se asocia con un amplio espectro de efectos adversos, por lo que la aplicación del índice anticolinérgico como medida profiláctica para detección de delirium puede ser una herramienta práctica para la detección temprana del delirium y la focalización de intervenciones específicas para la reducción de este fenómeno en los adultos mayores y que por lo tanto podría incidir en la disminución de la discapacidad que presentan al egreso de hospitalizaciones.

Estudios previos han revelado el potencial impacto negativo del efecto anticolinérgico con distintas escalas de funcionalidad o su asociación con deterioro cognitivo sin embargo los resultados han sido variables, sin ser nuestro estudio la excepción probablemente a falta de poder estadístico de la muestra, además cabe mencionar que puede existir la posibilidad de delirium mal diagnosticado.

En nuestro estudio no hubo una correlación significativa entre el número de fármacos anticolinérgicos o la puntuación del ACB con la presencia de delirium, la ausencia de una relación significativa entre los fármacos anticolinérgicos y delirium no implica que no exista esta relación sino más bien se asocia a síntomas relacionados con delirium y alteraciones en la cognición así como en la funcionalidad.

Nuestro estudio tiene limitaciones importantes, en primer lugar la falta de poder estadístico, determinar si efectivamente todos los pacientes fueron diagnosticados correctamente pudiendo haber quedado infra diagnosticada o sobre diagnosticado, En segundo lugar, no se pudo establecer la relación entre los fármacos con efecto anticolinérgico y los que se brindaron durante la hospitalización por lo que la posibilidad de que el índice anticolinérgico juegue un papel como factor precipitante sea un factor predisponente.

Una de las premisas importantes que deja este trabajo que ya que es bien conocido como un problema la prevalencia de delirium en pacientes geriátricos hospitalizados se deberá estudiar cada una de las posibles variables desencadenantes del mismo para generar nuevas herramientas diagnósticas que sean aplicables para disminuir su incidencia la cual está asociada a aumento en la mortalidad.

Otra de las situaciones que surgen de este trabajo es la posibilidad que otros autores han reportado con el fenómeno del delirium subsindromático, que puede tener también una asociación con desenlaces desfavorables, pero que no requiere de la aparición de todos los criterios diagnósticos del propio delirium, y que podría

explicar también nuestros resultados. Sin embargo, esto es un tema aún en estudio.

X. CONCLUSIONES

De acuerdo a lo resultados se concluye que:

El índice anticolinérgico por sí solo no predice al desarrollo de delirium en el paciente geriátrico hospitalizado.

Los fármacos anticolinérgicos son factores precipitantes de delirium, por lo que se asocia a la reducción de la función física en pacientes ancianos hospitalizados.

Un índice anticolinérgico alto sumado a otras variables tales como edad, género, score de apache II alto, ejerce un impacto negativo sobre la cognición de los pacientes geriátricos.

La aplicación del índice anticolinérgico como medida profiláctica para detección de delirium puede ser una herramienta práctica para la detección temprana del delirium.

El conocimiento de la prescripción de los fármacos anticolinérgicos debe ser considerada ya que existe una relación entre la probable presencia de un subsíndrome de delirium que no sea eficazmente diagnosticado y que predisponga a la presencia del mismo.

XI. ANEXOS

Anexo. 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número de registro del proyecto:

Yo, _____
acepto participar en el estudio de investigación: *(Título del protocolo)*

Que tiene como objetivo:

Se me ha informado que mi participación en el estudio consiste en:

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

He leído y comprendo la información relativa al estudio y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Entiendo que puedo retirarme del estudio en el momento en que lo desee.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante y/o de la persona responsable **Fecha**

Testigo **Fecha**

Testigo **Fecha**

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al (la) Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación y los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado sus preguntas tanto como mi conocimiento me lo permite. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Firma del investigador **Fecha**

XII. REFERENCIAS

- 1. Han JH, Wilson A, Ely EW. Delirium in the older emergency department patient: a quiet epidemic. *Emerg Med Clin North Am.* 2010;28(3):611-31.**
- 2. Inouye SK, Ferrucci L. Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(12):1277-80.**
- 3. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2008;24(4):789-856, ix.**
- 4. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):143-51.**
- 5. 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.**
- 6. Fuentenebro de Diego F, García Alejo RH. [History of psychiatry in Europe. Different ways to make history of psychiatry]. *Vertex.* 2004;15(55):23-8.**
- 7. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. *Clin Geriatr Med.* 1998;14(4):745-64.**
- 8. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):210-20.**
- 9. Hazzard WR, Halter JB. Hazzard's geriatric medicine and gerontology. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2009. p. p.**
- 10. Peron EP, Gray SL, Hanlon JT. Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(6):378-91.**
- 11. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941-8.**
- 12. Inouye SK. Delirium in hospitalized elderly patients: recognition, evaluation, and management. *Conn Med.* 1993;57(5):309-15.**
- 13. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(8):809-15.**
- 14. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med.* 1998;13(4):234-42.**

15. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(3):165-77.
16. Campbell N, Perkins A, Hui S, Khan B, Boustani M. Association between prescribing of anticholinergic medications and incident delirium: a cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59 Suppl 2:S277-81.
17. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, 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.
18. Stump TE, Callahan CM, Hendrie HC. Cognitive impairment and mortality in older primary care patients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(7):934-40.
19. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud.* 1988;10(2):64-7.
20. Vergara I, Bilbao A, Orive M, Garcia-Gutierrez S, Navarro G, Quintana JM. Validation of the Spanish version of the Lawton IADL Scale for its application in elderly people. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:130.
21. Schölzel-Dorenbos CJ, Arons AM, Wammes JJ, Rikkert MG, Krabbe PF. Validation study of the prototype of a disease-specific index measure for health-related quality of life in dementia. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:118.
22. Soubelet A, Salthouse TA. Correlates of level and change in the Mini-Mental State Examination. *Psychol Assess.* 2011;23(4):811-8.
23. Kulathunga M, Umayal S, Somaratne S, Srikanth S, Kathriarachchi S, De Silva K. Validation of the Geriatric Depression Scale for an elderly Sri Lankan clinic population. *Indian J Psychiatry.* 2010;52(3):254-6.
24. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, Dagnelie PC, Leffers P, Pickkers P, et al. The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients. *Crit Care.* 2010;14(4):R146.
25. Khan NF, Perera R, Harper S, Rose PW. Adaptation and validation of the Charlson Index for Read/OXMIS coded databases. *BMC Fam Pract.* 2010;11:1.