



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

SECRETARIA DE SALUD

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE FÁRMACOS
ANTICOLINÉRGICOS DURANTE EL PERÍODO
PERIOPERATORIO Y EL DESARROLLO DE *DELIRIUM*
POSQUIRÚRGICO EN PACIENTES DE 70 AÑOS Y MÁS
SOMETIDOS A CIRUGÍAS ORTOPÉDICAS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”**

**TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GERIATRÍA**

PRESENTA EL:

Dr. Miguel Fernando Adolfo Luna Aguilera

ASESORA DE TESIS:

DRA. ANA PATRICIA NAVARRETE REYES

MÉXICO D.F.

AGOSTO 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.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INCMNSZ

DR. EMILIO JOSÉ GARCÍA MAYO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
INCMNSZ

DRA. ANA PATRICIA NAVARRETE REYES
ASESORA DE TESIS
INCMNSZ

AGRADECIMIENTOS

*“Sólo que queda agradecer y delicarle este trabajo, en primer lugar a **DIOS**, por permitirme vivir día con día todas las nuevas experiencias y adquirir los conocimientos para poder seguir atendiendo a mi prójimo, con sabiduría, dedicación y humildad;*

A mis padres, por ser desde el principio, mi más intensa fuente de inspiración y por todo apoyo que me han dando hasta el día de hoy;

A mis hermanos y sobrinos, por ser parte fundamental en el largo camino de mi carrera como médico;

A todos mis amigos por las muestras de cariño y alentarme siempre a seguir adelante;

A todos mis pacientes, la verdadera fuente de aprendizaje de la medicina;

Y un profundo y especial agradecimiento y dedicación, a mi esposa Luz Elena y mi hija María Andrea, quienes no sólo me acompañaron en mi preparación y formación como Geriatra, si no que han sido mi soporte, mi apoyo, mi nuevo camino y mi constante lucha para poder seguir adelante!!!!!!!!!!!!!!

A todos ustedes mi más sinceros agradecimientos !!!!!

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. <i>ABSTRACT</i>	3
3. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO.....	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
5. JUSTIFICACIÓN.....	12
6. OBJETIVOS.....	13
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
9. RESULTADOS	21
10. DISCUSIÓN.....	26
11. CONCLUSIONES.....	30
12. ANEXOS.....	31
13. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. RESUMEN

Antecedentes: El delirium es un problema frecuente en los ancianos y conlleva múltiples desenlaces adversos para la salud incluyendo al deterioro funcional, cognitivo y la muerte. Su desarrollo tiene múltiples factores entre ellos el uso de fármacos con actividad anticolinérgica. Sin embargo, este aspecto ha tenido muchas controversias debido a distintos resultados en la literatura.

Objetivo: Investigar si existe asociación entre la carga anticolinérgica brindada durante el perioperatorio y el desarrollo de delirium postoperatorio en pacientes ≥ 70 años sometidos a un evento quirúrgico de índole ortopédico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Metodología: Se hizo un estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte hospitalaria de pacientes ancianos de 70 años y más quienes fueron sometidos a cirugías ortopédicas (Artroplastía de Cadera y Rodilla en el INCMNSZ, entre el 1º de enero del 2008 y el 31 de mayo del 2013. Con el fin de identificar una posible asociación entre la carga anticolinérgica administrada de forma perioperatoria o aquella prehospitización y el desarrollo de delirium postquirúrgico, se realizaron modelos de regresión logística condicional univariados.

Resultados: Para el análisis de este estudio se identificaron 19 casos y 30 controles (11 dupletas y 8 tripletas) con las características definidas, encontrándose que al momento de medir el total de los fármacos utilizados con Actividad Anticolinérgica Sérica (AAS) 24 horas previas al procedimiento quirúrgico, durante este evento y 24 horas después, no se encontró la asociación esperada [OR: 1.26; IC 95% (0.99-1.61) $p=0.59$]. Así mismo, se buscó esta misma asociación con la posible carga anticolinérgica total con la que los pacientes llegaban previo al procedimiento quirúrgico, haciendo mucho más posible que aquellos pacientes con cargas anticolinérgicas muchos más altas, dadas por estas escalas, tuvieran mayor posibilidad de desarrollar delirium, pero no se obtuvo tal asociación [OR: 0.95; IC 95% (0.75-1.22) $p=0.72$].

Se trató de identificar si existía una relación individual para aquellos pacientes que habían usado medicamentos con actividad anticolinérgica establecida (3 puntos o más) en comparación con aquellos grupos que tenían menor puntaje entre las escalas (1 y 2 puntos) pero tampoco se encontró dicha asociación [OR: 1.46; IC 95% (0.54-3.97) $p=0.45$, para ADS y [OR: 0.37; IC 95% (0.07-2.03) $p=0.25$ para ARS].

Sin embargo, siendo consistentes con resultados obtenidos en otros estudios, en nuestro estudio también se encontró una asociación entre el uso de benzodiazepinas (no midazolam) durante el período peri-operatorio y el desarrollo de delirium [OR: 8.62; IC 95% (1.05-70.1) $p=0.04$].

De igual forma se encontró consistencia con otras variables fuertemente descritas como factores predisponentes para el desarrollo de delirium como la alteración en el estado cognitivo previo a la cirugía y mayor número de comorbilidades asociadas [OR: 8.42; IC 95% (0.99-71.09) $p=0.050$ y OR: 2.42; IC 95% (1.12-5.21) $p=0.024$, respectivamente].

El análisis de otras variables muestra resultados interesantes ya que se observó una asociación estadísticamente significativa entre aquellos pacientes con complicaciones trans-operatorias y pos-operatorias [OR: 6.48; IC 95% (1.40-30.10) $p=0.017$] y el desarrollo de delirium.

Conclusiones: Con los datos obtenidos en este estudio, no se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la carga anticolinérgica farmacológica perioperatoria o previa al evento quirúrgico con el desarrollo de delirium postoperatorio. Se puede observar que se mantiene la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de delirium. Debido a que continúa siendo contradictoria la evidencia en la literatura existente hasta el momento, probablemente estudios prospectivos de delirium, puede permitir mejores resultados en la descripción de sus factores de riesgo, la prevención de estos y su tratamiento.

2. ABSTRACT

Background: Delirium is a frequent problem in elderly patients which bears the risk of developing various adverse health outcomes including functional and cognitive impairment and finally death. Its development includes different factors such as the use of anticholinergic drugs. Nevertheless, this aspect has been very controversial due to different results in the literature.

Objective: Determine if there is an association between the anticholinergic load given during the perioperative period and the development of postoperative delirium in patients ≥ 70 years old that underwent orthopedic procedures in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Methods: A retrospective study of cases and controls dwelled in a hospital cohort of elderly patients ≥ 70 years old that underwent orthopedic surgery (hip and knee arthroplasty) in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) between January 1st, 2008 and May 31st, 2013 was conducted. With the goal of identifying a possible association between the anticholinergic load administered on perioperative or pre-hospitalization period and the development of postoperative delirium, conditional logistic regression univariate models were done.

Results: For the analysis of this study, 19 cases and 30 controls (11 duplets and 8 triplets) with the defined characteristics were identified, finding that at the moment of measuring the total amount of drugs with Serum Anticholinergic Activity (SAA) used 24 hours before the surgical procedure, during the event and 24 hours after, the expected association was not found [OR: 1.26; IC 95% (0.99-1.61) $p=0.59$]. As well, the same association was looked for, but with the total anticholinergic possible load that the patients had before the surgical procedure, making more possible that this patients with much higher anticholinergic loads, given by this scales, had more possibility of developing delirium, but such association was not obtained [OR: 0.95; IC 95% (0.75-1.22) $p=0.72$].

The study tried to identify if there was an individual association for patients that used drugs with an established anticholinergic activity (3 points or more) in comparison with those groups that had lower grading among the scales (1 and 2 points), but this association was not found [OR: 1.46; IC 95% (0.54-3.97) $p=0.45$, for ADS y [OR: 0.37; IC 95% (0.07-2.03) $p=0.25$ for ARS].

However, as in the results obtained in other studies, on this study it was also found an association between the use of benzodiazepines (not midazolam) during the perioperative and the development of delirium [OR: 8.62; IC 95% (1.05-70.1) $p=0.04$].

There was also found similitude with other strongly described as predisponent factors for the development of delirium as the alteration in the cognitive status before a surgery and the highest number of comorbidities associated [OR: 8.42; IC 95% (0.99-71.09) $p=0.050$ and OR: 2.42; IC 95% (1.12-5.21) $p=0.024$, respectively].

The analysis of the other variables shows a statistically significant association between those patients with trans-operative and postoperative complications [OR: 6.48; IC 95% (1.40-30.10) $p=0.017$] and the development of delirium.

Conclusions: On this study, there was not found a statistically significant association between the anticholinergic load in the perioperative or preoperative period and the development of postoperative delirium. Also, the study data shows there is an association between the use of benzodiazepines and the development of delirium. Given the contradictory evidence found on the literature, prospective studies of delirium can show better results on the description of its risk factors, prevention and treatment.

3. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

El delirium es un trastorno mental de inicio súbito caracterizado por la alteración del nivel de consciencia, un curso fluctuante y la presencia de alteraciones en la orientación, la memoria, la atención, el pensamiento, la percepción y el comportamiento. Esta entidad se presenta relacionada con un trastorno médico, intoxicación por sustancias o efectos adversos de algún fármaco. Otras características que pueden acompañar a este síndrome son los cambios conductuales psicomotores como hipoactividad, hiperactividad con aumento de la actividad simpática, y alteraciones del sueño y su arquitectura; además de la presencia de alteraciones emocionales que pueden incluir miedo, depresión, o euforia.¹

El delirium se encuentra entre los trastornos mentales más comúnmente diagnosticados en pacientes con enfermedades médicas, especialmente en aquellos que son ancianos,² y ha sido descrito principalmente en contextos hospitalarios. Casi el 30% de los ancianos experimentan delirium durante una hospitalización.^{3,4} En el circunstancia específica de los pacientes quirúrgicos, el riesgo oscila entre 10 y 50% donde las cifras más altas se asocian a cirugías complejas en pacientes frágiles, por ejemplo las artroplastías por fractura de cadera o las cirugías cardiovasculares.⁵ Sin embargo, es posible decir que el delirium es frecuente en cualquier contexto que albergue pacientes graves, como en unidades de cuidados intensivos, departamentos de urgencias, hospicios, etcétera.⁶⁻⁹

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de delirium son muchos, de hecho esta entidad se considera multifactorial en origen. Clásicamente los factores de riesgo para delirium se clasifican en predisponentes y precipitantes. El primer grupo incluye a aquellos factores que tornan a los pacientes vulnerables al desarrollo de delirium, mientras que el segundo incluye a los factores que desencadenan este síndrome. En la práctica clínica, lo más común es encontrar una combinación de ambos.¹⁰

Los factores predisponentes más comúnmente descritos son la edad, el diagnóstico previo de demencia y de depresión, el déficit visual y el auditivo, la dependencia funcional, la deshidratación, la desnutrición y el uso de fármacos psicotrópicos así como la dependencia al alcohol y la coexistencia de múltiples condiciones médicas graves.¹¹ Probablemente aquellos con mayor asociación con el desarrollo de delirium son la edad y el antecedente de demencia.^{12,13} Los factores precipitantes de mayor importancia son las enfermedades agudas (por ejemplo infecciones), las complicaciones iatrogénicas, las alteraciones metabólicas, las condiciones primarias del sistema nervioso central (SNC) como los eventos vasculares cerebrales (EVC), las cirugías, y los fármacos (primordialmente benzodiazepinas, narcóticos, y aquellos con efectos anticolinérgicos).^{11,14} Otros factores como el dolor no controlado, el uso de sonda transuretral y el de restricciones físicas también han sido descritos.

En el contexto específico del delirium postquirúrgico, los factores precipitantes difieren un tanto y pueden encontrarse referidos en la literatura como factores específicos de la cirugía. En general, están basados en el grado de estrés

operatorio. Por ejemplo, los procedimientos quirúrgicos menores resultan en una tasa de delirium del 4%¹⁵ mientras que los eventos quirúrgicos mayores, como los vasculares, resultan en tasas del 36%.¹⁶ En un estudio prospectivo que incluyó a 351 pacientes de 65 años y más se encontró que la edad >75 años; la comorbilidad, el deterioro cognitivo preoperatorio, la presencia de síntomas psicopatológicos previos y el control glucémico deficiente fueron predictores independientes del desarrollo de delirium postoperatorio.¹⁷ En cuanto a los factores transoperatorios, el tipo y duración de la anestesia, la duración y el tipo de cirugía, las alteraciones metabólicas severas, la hipoxia y la hipotensión transoperatoria, así como las infusiones farmacológicas, las complicaciones hemodinámicas y las pérdidas hemáticas, entre otros, han sido descritos como factores asociados con el desarrollo postoperatorio. Durante el postoperatorio, las alteraciones metabólicas, el dolor no controlado, la desnutrición, la deshidratación, el uso de tres o más fármacos, el uso de sondas transuretrales, las infecciones, y varios más han sido también descritos como factores de riesgo para desarrollar delirium.¹⁸⁻²⁵

Por otro lado, el delirium, tanto en pacientes ancianos quirúrgicos como no quirúrgicos, se ha asociado con múltiples desenlaces adversos para la salud. A grandes rasgos, una gran cantidad de estudios asocia esta entidad con estancias hospitalarias más prolongadas,²⁶⁻³¹ deterioro cognitivo,^{4,32-37} deterioro funcional,^{4,32-34} institucionalización,^{4,26,37} y mortalidad.^{4,26,29,31,37-39}

En una revisión sistemática acerca de ancianos con enfermedades médicas que

desarrollaron delirium, se concluyó que este padecimiento se ha relacionado con un incremento de la mortalidad, de la duración de estancia hospitalaria y de las tasas de institucionalización.⁴⁰ Más recientemente, Witlox y colaboradores confirmaron en un metaanálisis que el delirium se asocia a riesgos incrementados de demencia, institucionalización y muerte, independientemente de la edad, el género, la comorbilidad, la severidad de la enfermedad y la demencia previamente diagnosticada.³⁷

Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos del delirium permanecen sin ser totalmente esclarecidos.⁴¹ La hipótesis más estudiada es la de la alteración de los neurotransmisores que sugiere que el déficit colinérgico y el exceso dopaminérgico están involucrados en el desarrollo de esta entidad.^{42,43} De hecho, el sistema colinérgico forma parte nuclear de los procesos de cognición y atención.⁴⁴ Más aún, los fármacos con actividad anticolinérgica pueden precipitar el delirium, en pacientes vulnerables.⁴⁵ El estudio clásico que describió inicialmente esta relación fue realizado en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en los que se midió la actividad anticolinérgica sérica (AAS) de forma prospectiva. Tales mediciones evidenciaron que aquellos que desarrollaron delirium tenían mayor actividad anticolinérgica y menor puntaje en el MiniMental State Examination (MMSE).⁴⁶

Por su parte, la dopamina podría también participar en el proceso fisiopatológico del delirium debido a que el uso de fármacos dopaminérgicos en pacientes tratados por Enfermedad de Parkinson con frecuencia puede inducir delirium como

efecto adverso.⁴⁷ La dopamina también se ha asociado con síntomas psicóticos, que están con frecuencia presentes en el espectro clínico del delirium.^{48,49}

Otra teoría es la que involucra a los procesos inflamatorios y la respuesta aguda al estrés. Los primeros han sido inferidos de la evidencia básica que apoya que los eventos como la cirugía o las infecciones pueden incrementar la producción de citocinas. Estudios recientes sugieren que en efecto, el incremento de citocinas juega un papel crucial en el desarrollo de la disfunción cognitiva observada en el delirium.^{50,51} Más aún, Cerejeira y colaboradores en un estudio prospectivo en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera programada, encontró que el procedimiento indujo una reducción de la actividad plasmática de las colinesterasas, además de haber evidenciado niveles menores de las mismas preoperatoriamente en los sujetos que desarrollaron delirium postoperatorio.⁵²

No obstante, la medición de la AAS, los niveles de dopamina o los de los factores inflamatorios permanece restringida a la investigación, tanto por su costo como por su disponibilidad. Dado lo anterior han surgido diversas escalas cuyo propósito es estimar la carga anticolinérgica brindada por fármacos. Entre estas se encuentran la Anticholinergic Risk Scale (ARS)⁵³ y el Anticholinergic Drug Scale (ADS).⁵⁴ Estas escalas otorgan un valor numérico a cada fármaco que el paciente utiliza según su actividad anticolinérgica, los valores van del 1 al 3 donde a mayor número, mayor actividad anticolinérgica. La primera escala (ARS) ha demostrado asociarse con el número de efectos adversos asociados a los fármacos anticolinérgicos cuando se califica por grupos (0 puntos, 1-2 puntos, 3 o más puntos).⁵³ En cuanto a la ADS,

esta ha demostrado correlacionarse de manera importante con la AAS cuando el puntaje se considera de forma continua, el puntaje se otorga de manera similar al ARS.⁵⁴

Seguramente, múltiples elementos llevan a la presentación clínica final del delirium, por lo que la fisiopatología del mismo continúa estudiándose. Recientemente, Campbell y colaboradores⁵⁵ así como van Munster y colaboradores⁵⁶ han publicado trabajos que no evidenciaron una relación independiente entre la carga anticolinérgica y el desarrollo de delirium cuando se tomaron en cuenta otras variables confusoras como la comorbilidad o la presencia previa de demencia.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El delirium es un problema frecuente en los ancianos y conlleva múltiples desenlaces adversos para la salud incluyendo al deterioro funcional, cognitivo, la institucionalización y la muerte.

En el contexto de la cirugía ortopédica, la incidencia de este síndrome alcanza hasta el 50% y su desarrollo se ha asociado tanto con factores quirúrgicos como no quirúrgicos. Entre los factores no quirúrgicos se encuentra la edad, el diagnóstico previo de demencia, la comorbilidad, así como el uso previo de fármacos psicotrópicos. La carga anticolinérgica no se menciona en la literatura en este contexto aunque fue en ahí donde se describió inicialmente.

Por otro lado, estudios recientes han evidenciado que la carga anticolinérgica no se relaciona de forma independiente con el desarrollo de delirium cuando otras variables confusoras son tomadas en cuenta.

5. JUSTIFICACIÓN

Dada la frecuente aparición de delirium postquirúrgico en pacientes ancianos sometidos a cirugías ortopédicas y a sus conocidas repercusiones en la funcionalidad y cognición, resulta de importancia mejor conocer los factores asociados a su desarrollo con el fin de establecer medidas preventivas efectivas.

Los fármacos anticolinérgicos han sido descritos como factores desencadenantes de delirium, sin embargo estudios recientes describen que la asociación entre la actividad anticolinérgica y el desarrollo de delirium no es independiente. A pesar de que la asociación fue descrita en pacientes quirúrgicos, la mayoría de los estudios en relación a riesgo de delirium postquirúrgico no describe esta asociación.

Es por lo anterior pertinente describir si la actividad anticolinérgica se asocia al desarrollo de delirium en el contexto de los pacientes ancianos sometidos a cirugías ortopédicas y si lo hace de forma independiente, cuando se toman en cuenta otras variables descritas como factores de riesgo para el desarrollo de delirium postquirúrgico.

6. OBJETIVOS

Objetivo Primario.

Investigar si existe asociación entre la carga anticolinérgica brindada durante el perioperatorio y el desarrollo de delirium postoperatorio en pacientes ≥ 70 años sometidos a un evento quirúrgico de índole ortopédico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Objetivos Secundarios.

- Identificar si existe una asociación entre la administración de fármacos específicos en el peri-operatorio con el desarrollo postoperatorio de delirium en estos pacientes
- Identificar si existe una asociación entre la carga anticolinérgica crónica a la que estuvo sometido el paciente previo a su evento quirúrgico y el desarrollo de delirium postoperatorio
- Describir las características de los pacientes ancianos de 70 años y más que desarrollan delirium tras un evento quirúrgico de índole ortopédico en el INCMNSZ.

7. MATERIALES Y MÉTODO

Diseño del estudio

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte hospitalaria de pacientes ancianos sometidos a cirugías ortopédicas en el INCMNSZ.

Población

Los participantes de este estudio son pacientes ≥ 70 años sometidos a un evento quirúrgico de índole ortopédico (artroplastía de cadera y rodilla) entre el 1º de enero del 2008 y el 31 de mayo del 2013 que fueron identificados a través de los registros quirúrgicos del INCMNSZ correspondientes a ese lapso de tiempo.

Se consideraron para el análisis los sujetos sometidos a artroplastía total de cadera o rodilla que contasen con hojas de enfermería y quirófano que evidenciasen los fármacos administrados durante el periodo perioperatorio.

Aquellos pacientes sometidos a otros tipos de cirugía ortopédica, los que tenían el diagnóstico de delirium previo a la intervención y aquellos que no contaran con evidencia de los fármacos administrados fueron excluidos.

Definición de caso

Fueron considerados como “casos” aquellos participantes que desarrollaron delirium durante las primeras 48 horas posteriores al evento quirúrgico.

- Delirium postquirúrgico se definió a través de la presencia de este diagnóstico en las hojas de evolución, ya fuesen médicas o de enfermería, de las primeras 48 horas postoperatorias.

Definición de control

Se escogieron como controles a los pacientes en los que no se reportó el desarrollo de delirium en las primeras 48 horas después del evento quirúrgico según las notas de evolución tanto médicas como de enfermería.

Variable dependiente

Para el presente estudio se consideró como variable dependiente al desarrollo de delirium postquirúrgico según la definición previamente mencionada.

Variabes independientes

La variable independiente fue la carga anticolinérgica administrada durante el periodo perioperatorio (24 horas previas y 24 horas después del evento quirúrgico) y aquella administrada previo al ingreso hospitalario. Ambas fueron medidas a través de dos escalas: ADS y ARS. Los puntajes de tales escalas fueron explorados de diversas formas incluyendo el puntaje continuo, la tercila más alta de puntaje versus las dos más bajas, y los puntajes iguales o mayores a 3 de ambas escalas si fuese pertinente.

Además se consideró el número de medicamentos administrados durante el periodo perioperatorio y aquel administrado antes de la hospitalización como otro subrogado de carga anticolinérgica.

Por otro lado, se exploró la asociación entre la prescripción de fármacos específicos tanto en periodo perioperatorio como previo a la hospitalización con el desarrollo de delirium postquirúrgico.

El pareamiento se realizó 1:1 o 1:2 cuando fue posible y consideró las siguientes variables: género, edad (± 3 años), suma de comorbilidades (± 2), sitio anatómico de la cirugía y tipo de cirugía (artroplastía, cadera/rodilla), e indicación quirúrgica. (urgencia/programada). La suma de comorbilidades incluyó las siguientes entidades según lo referido en el expediente clínico: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, EVC, Diabetes Mellitus (DM), Enfermedad renal crónica (ERC) KDOQI 4 o 5, hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia (DLP) e hipotiroidismo.

Covariables

- a) Escolaridad en años
- b) Tiene o no pareja según lo autoreferido en la evaluación geriátrica integral del expediente clínico
- c) Comorbilidades: Hipertensión arterial sistémica (HAS), Enfermedad renal crónica KDOQI IV o V (ERC), DLP, hipotiroidismo, historia de evento

vascular cerebral (EVC), diagnóstico previo de demencia, cardiopatía isquémica, ICC, y DM.

d) Índice de comorbilidad de Charlson⁵⁷ calculado según la información del expediente clínico durante el ingreso hospitalario durante el cual el paciente fue sometido a la cirugía ortopédica.

e) Actividades básicas de la vida diaria (ABVD) evaluadas a través de la escala de Barthel.⁵⁸ Esta escala cuantifica la funcionalidad básica del 0 al 100, donde a menor puntaje hay mayor dependencia. Entre las actividades evaluadas por esta escala se encuentra la capacidad para bañarse o ducharse, vestirse, aseo personal, uso del retrete, uso de escaleras, traslado de la cama al sillón, desplazamientos, control de la orina, control de heces y alimentación.

f) Actividades instrumentadas de la vida diaria (AIVD) evaluadas a través de la escala de Lawton.⁵⁹ Este instrumento evalúa la capacidad del individuo para llevar a cabo las siguientes 8 tareas: capacidad de utilizar el teléfono, transporte, medicación, finanzas, compras, cocina, cuidado del hogar y lavandería. Para este estudio se utilizó como variable continua.

g) La Geriatric Depression Scale (GDS)⁶⁰ es un instrumento de autoreporte que ha sido utilizado en múltiples contextos con el fin de tamizar para la presencia de síntomas depresivos en ancianos. En el presente trabajo se utilizó la versión de 15 ítems donde los puntajes oscilan entre 0 y 15;

a mayor puntaje, mayor presencia de síntomas depresivos. Esta variable se utilizó como continua.

- h) El MiniMental State Examination (MMSE)⁶¹ es una prueba cognitiva global de tamizaje que explora memoria, orientación espacial y temporal, cálculo, lenguaje y reconocimiento de palabras. El puntaje posible oscila entre cero y treinta donde a mayor puntaje se refleja una mejor función cognoscitiva.
- i) El estado nutricional general fue evaluado a través del uso de la herramienta Mini-Nutritional Assessment (MNA),⁶² la puntuación de esta prueba oscila entre 0 y 30, donde las puntuaciones menores traducen peor estado nutricional.
- j) Duración del evento quirúrgico medida en minutos según lo referido en las hojas quirúrgicas del expediente clínico
- k) Pérdidas hemáticas en mililitros según lo referido en las hojas quirúrgicas del expediente clínico
- l) Complicaciones trans o postoperatorias según lo referido en las hojas quirúrgicas

Análisis estadístico

Para la descripción de los casos y controles, se calcularon medianas \pm rangos intercuartil (RIC) para las variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las

variables categóricas.

Con el fin de identificar una posible asociación entre la carga anticolinérgica administrada de forma perioperatoria o aquella prehospitalización y el desarrollo de delirium postquirúrgico (variable dependiente), se realizaron modelos de regresión logística condicional univariados. Las medidas de asociación en este estudio son presentadas como razón de momios (Odds ratio [OR]), la cual se obtuvo a partir del exponencial del coeficiente β correspondiente, además de su intervalo de confianza (IC) al 95%.

El valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Todos los análisis fueron realizados usando el paquete estadístico Stata para Windows® (Intercooled Stata 9.0. 2005; Stata corporation, Collage Station, TX, USA).

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio clasifica como investigación sin riesgo de acuerdo con el título segundo, capítulo I, artículo 17, sección II del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial de la Federación, 6 de enero de 1987). El mismo fue aprobado para su realización por el Comité de Ética en Investigación (GER-817-12/13-1).

9. RESULTADOS

Se identificaron 108 pacientes ≥ 70 años que fueron sometidos a cirugías de índole ortopédico durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2008 y el 31 de mayo del 2013. Ocho pacientes fueron excluidos debido a que habían ingresado al hospital ya con delirium, tres casos se eliminaron debido a la ausencia de hojas de enfermería que evidenciasen los fármacos administrados, y un caso más se eliminó debido a que no fue posible parearlo por edad. Finalmente se utilizaron para el análisis 19 casos y 30 controles (11 dupletas y 8 tripletas).

La mediana de escolaridad fue mayor en los controles cuando comparados con los casos (9 vs 12 años), sin embargo esta asociación no alcanzó significancia estadística ($p=.06$).

En relación a la comorbilidad, la demencia fue más frecuente en los casos que en los controles, aunque sin alcanzar significancia estadística ($p=.05$). Sólo se encontró ERC KDOQI 4 o 5 y EVC en los casos, y no en los controles. En cuanto al índice de comorbilidad de Charlson, se evidenció una asociación entre éste y el desarrollo de delirium postquirúrgico con un OR de 2.42 (IC 95% 1.12-5.21, $p=.024$).

Por otro lado, en lo referente a las características geriátricas, tanto la escala de ABVD como aquella de AIVD, el MMSE y el MNA fueron menores en los casos que en los controles, aunque ninguna de estas diferencias alcanzó significancia estadística. Por el contrario, el GDS fue mayor en los casos que en los controles, aunque tampoco fue estadísticamente significativo.

En cuanto a las características del evento quirúrgico, la presencia de complicaciones trans o postquirúrgicas incrementó el riesgo de padecer delirium postquirúrgico con un OR de 6.48 (IC 95% 1.40-30.10, p=.017). Las características socio demográficas, de salud y aquellas relacionadas al evento quirúrgico de estos pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características Socio-demográficas, de Salud y Quirúrgicas de los Pacientes incluidos en el estudio

Variable	Casos (n=19)	Controles (n=30)	OR	95 % IC	p
Edad, mediana (RIC)	81 (78-90)	80 (75.5-85.3)	-	-	-
Mujer, n (%)	16 (84.2)	25 (83.3)	-	-	-
Suma de Comorbilidades, mediana (RIC)	2 (1-3)	1 (1-2)	-	-	-
Cirugía de Cadera, n (%)	15 (79)	22 (73.4)	-	-	-
Cirugía de urgencia, n (%)	11 (57.9)	16 (53.3)	-	-	-
Escolaridad en años, mediana (RIC)	9 (6-12)	12 (6-14.5)	0.85	(0.71-1.01)	0.06
Tiene pareja, n (%)	7 (36.8)	14 (46.7)	0.66	(0.19-2.38)	0.53
HAS, n (%)	14 (73.7)	22 (73.3)	0.27	(-1.19-1.75)	0.71
ERC KDOQI 4 ó 5, n (%)	5 (26.3)	0 (0)	-	-	-
Dislipidemia, n (%)	5 (26.3)	7 (23.3)	0.87	(-0.97-2.70)	0.35
Hipotiroidismo, n (%)	6 (31.6)	6 (20)	1.2	(-0.49-2.89)	0.16
ECV, n (%)	2 (10.5)	0 (0)	-	-	-

Demencia, n (%)	6 (31.6)	1 (3.3)	8.42	(.99-71.09)	0.050
ICC, mediana (RIC)	2 (1-4)	1 (0-2)	2.42	(1.12-5.21)	0.024
ABVD (Barthel) mediana (RIC)	90 (61.3-100)	95 (90-100)	0.88	(0.71-1.10)	0.26
AIVD (Lawton) mediana (RIC)	3 (1-5)	7 (3-7)	0.78	(0.57-1.06)	0.11
GDS, mediana (RIC)	4.5 (3.5-5.3)	3 (2-4.3)	1.38	(0.76-2.51)	0.29
MMSE, mediana (RIC)	23.5 (19-27)	27 (24-28)	0.80	(0.55-1.17)	0.26
MNA, mediana (RIC)	19.5 (16.5-22.7)	23 (22.3-26)	0.75	(0.56-1.02)	0.06
Duración del evento quirúrgico en minutos, mediana (RIC)	110 (90-140)	120 (88-141.3)	1.0	(0.99-1.01)	0.45
Pérdidas Hemáticas Transoperatorias en ml, mediana (RIC)	400 (182.5-650)	225 (137.5-500)	1.0	(0.99-1.0)	0.35
Complicaciones Trans o Posquirúrgicas, n (%)	13 (68.4)	8 (26.7)	6.48	1.4-30.1	0.017

RIC: Rangos Intercuartiles, n: Tamaño de la muestra, OR: odds ratio, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, ERC: Enfermedad Renal Crónica, ECV: Enfermedad Cerebrovascular, ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria, AIVD: Actividades Instrumentadas de la Vida Diaria, GDS: Geriatric Depression Scale (por sus siglas en inglés), MMSE: Mini Mental State Examination, MNA: Mini-Nutritional Assessment,

En cuanto al objetivo primordial de este estudio, no se identificaron asociaciones entre la carga anticolinérgica perioperatoria, aquella previa al ingreso hospitalario o el número de fármacos utilizados tanto en el hospital como previamente con el desarrollo de delirium postoperatorio. Sin embargo, el uso de benzodiacepinas, no Midazolam, durante el perioperatorio, incrementó el riesgo de desarrollar delirium postquirúrgico, OR = 8.62 (IC 95% 1.05-70.1, p=.04). (Tabla 2).

Tabla 2. Carga Anticolinérgica y Desarrollo de *Delirium* Posquirúrgico

Variable	Casos	Controles	OR	95 % IC	P
Total de Fármacos perioperatorios, mediana (RIC)	16 (15-18)	15 (13-17)	1.26	0.99-1.61	0.059
ADS Peri-operatorio, mediana (RIC)	7 (6-7)	6 (6-7)	0.93	(0.62-1.38)	0.74
ADS Peri-operatorio, Tercila Alta, n (%)	10 (52.6)	12 (40)	1.46	(0.54-3.97)	0.45
ARS Peri-operatorio, mediana (RIC)	4 (3-5)	4 (3-4)	1.24	(0.77-1.99)	0.37
ARS Peri-operatorio ≥ 3 , n (%)	15 (78.9)	24(80)	0.69	(0.12-3.86)	0.67
ARS Peri-operatorio Tercila Alta, n (%)	10 (52.6)	21 (70)	0.37	(0.70-2.03)	0.25
Uso Peri-operatorio de BZD (No Midazolam), n (%)	7 (36.8)	1 (3.3)	8.62	(1.05-70.1)	0.04
Total de Fármacos previo al Ingreso Hospitalario, n (%)	5 (3-7)	6 (3-7.3)	0.95	(0.75-1.22)	0.72
ADS previo, mediana (RIC)	1 (0-2)	1 (0-2)	1.01	(0.63-1.62)	0.96
ADS ≥ 3 previo, n (%)	3 (15.8)	6 (20)	0.54	(0.09-3.09)	0.49
ARS previo, mediana (RIC)	0 (0-2)	0 (0-1)	2.99	(0.35-25.45)	0.31
Uso de BZD (No Midazolam) previo, n (%)	9 (47.4)	6 (20)	7.43	(0.86-66.94)	(0.06)

RIC: Rangos Intercuartiles, n: Tamaño de la muestra, OR: odds ratio, ADS: Anticholinergic Drugs Scale (por sus siglas en inglés), ARS: Anticholinergic Risk Scale, BZD: Benzodicepinas.

10. DISCUSIÓN

El presente estudio no evidenció una asociación entre la carga anticolinérgica medida por diferentes escalas o el número de fármacos administrados tanto perioperatoriamente como previo al ingreso hospitalario, con el desarrollo de delirium postquirúrgico.

La ausencia de esta asociación ha sido descrita recientemente en otros trabajos. Van Munster y colaboradores, en un estudio longitudinal de 142 ancianos admitidos consecutivamente para artroplastía de cadera por fractura que fueron evaluados para diversos factores de riesgo para delirium así como con marcadores séricos (IL-1, IL-6, cortisol y AAS), evidenciaron que los pacientes con mayor número de factores de riesgo más frecuentemente presentaron delirium ($p < .001$) así como aquellos con mayor número de complicaciones quirúrgicas ($p < .05$). En cuanto a la AAS, esta fue más alta de forma inicial en aquellos que presentaron posteriormente delirium y también se incrementó en mayor medida en estos pacientes posterior al evento quirúrgico; sin embargo, esta asociación no fue independiente cuando se consideró el deterioro cognitivo previo y los niveles de IL-6.⁵⁶

En un estudio similar, pero esta vez midiendo la actividad anticolinérgica a través del Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) en un grupo de ancianos mayores de 65 años con deterioro cognitivo leve y sin evidencia de delirium al ingreso hospitalario por una razón no quirúrgica, se evidenció que después del ajuste por edad, sexo, raza, estado cognitivo basal e índice de comorbilidad de Charlson, el

OR para desarrollar delirium de aquellos que tenían fármacos posiblemente anticolinérgicos fue de .033 (IC 95% 0.1-1.03) y el OR en aquellos con fármacos con actividad anticolinérgica definitiva fue de 0.43 (IC 95% 0.11-1.63).

Los estudios previamente citados hacen evidente que los niveles de actividad anticolinérgica no incrementaron el riesgo de delirium cuando se consideraron otros factores de riesgo como la alteración cognitiva y la funcionalidad previa.

Hay evidencia que sugiere que la actividad anticolinérgica sérica disminuye con la resolución de los eventos de delirium⁶³, pero esta disminución también ocurre independientemente de la presencia de delirium, con la resolución de la fiebre en pacientes ancianos⁶⁴ y con la reducción de la carga anticolinérgica farmacológica.⁶⁵

Por otro lado, el efecto de la fractura de cadera sobre la anticolinergia sérica no se conoce, sin embargo se sabe que los niveles séricos de actividad anticolinérgica pueden incrementar en asociación a eventos quirúrgicos^{66,67} En el estudio de van Munster antes referido, no se evidenció una influencia inmediata de la cirugía de cadera sobre la actividad anticolinérgica sérica, aunque sí se demostró un incremento paulatino de esta en el curso postoperatorio cuando se controló por IL-6 y cortisol. Las covariables que influenciaron el aumento instantáneo de la AAS con el delirium fueron la edad, el deterioro funcional preexistente, el deterioro cognitivo preexistente, la IL-6 y el cortisol mientras que el género, las complicaciones quirúrgicas y la carga anticolinérgica farmacológica por ADS no tuvieron impacto en ese modelo. Tanto el deterioro cognitivo como las

concentraciones de IL-6 se asociaron independientemente con el perfil temporal de la AAS.⁵⁶

En esta línea de pensamiento, la AAS parece correlacionarse con diversos factores predisponentes de delirium como lo son la edad,⁶⁸ el desempeño cognitivo,^{69,70} la funcionalidad⁷¹ y la demencia.⁷²

En cuanto al impacto de la carga anticolinérgica brindada por fármacos, y a pesar de que ha sido descrita como una asociación con el desarrollo de delirium en varios estudios,^{54,67,68,73} también múltiples estudios han fallado en encontrar una asociación independiente^{56,71,73,74} especialmente cuando se consideran otros factores de riesgo.

Por otro lado, tanto la AAS como las aproximaciones de la carga anticolinérgica secundaria a fármacos son medidas de la actividad anticolinérgica en la periferia, por lo que el impacto de esta a nivel de sistema nervioso central podría no estar adecuadamente reflejado por estas mediciones.

En el presente estudio sí se encontraron asociaciones con el índice de comorbilidad de Charlson, la presencia de complicaciones trans o postquirúrgicas, y el uso perioperatorio de benzodiazepinas no Midazolam, todas antes descritas como factores de riesgo para el desarrollo de delirium postoperatorio.

La ausencia de una asociación entre la carga anticolinérgica farmacológica y el desarrollo de delirium postoperatorio en este estudio podría además deberse a su número limitado de participantes. Sin embargo, resulta valioso el pareamiento

estricto en cuanto a otras características de los participantes incluyendo el tipo de cirugía, el género y la edad.

Sin duda alguna, el tema es aún sujeto de nuevos estudios, particularmente prospectivos que puedan esclarecer la fisiopatología de esta entidad y el papel de los fármacos anticolinérgicos en esta.

11. CONCLUSIONES

En el presente estudio no se identificó una asociación entre la carga anticolinérgica farmacológica perioperatoria o previa al evento quirúrgico con el desarrollo de delirium postoperatorio. La administración de benzodiceptinas, no Midazolam, sí se relacionó a su aparición. Dada la evidencia contradictoria existente en la literatura hasta el momento, el estudio prospectivo de este fenómeno es aún pertinente, y su mejor descripción seguramente impactará tanto en el tratamiento como en la prevención del mismo.

12. ANEXOS

“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS DURANTE EL PERÍODO PERI-OPERATORIO Y EL DESARROLLO DE DELIRIUM POSTQUIRÚRGICO EN PACIENTES DE 70 AÑOS Y MÁS SOMETIDOS A CIRUGÍAS ORTOPÉDICAS EN EL INCMNSZ”

Caso : _____ Control: _____

Secuencial: _____

Hoja de captura de datos

Nombre:			
# Registro (hospitalario):		Sexo (Hombre / Mujer):	
Edad (años cumplidos):		Fecha de nacimiento (dd/mm/aa):	
Fecha de ingreso hospitalario (dd/mm/aa)		Fecha de evaluación geriátrica (dd/mm/aa):	
Escolaridad (años):		Estado civil (seleccione un número o anote) 1. Casado 2. Divorciado o separado 3. Soltero 4. Viudo 5. Unión libre	
EVENTO QX			
Fecha y hora de la cirugía (dd/mm/aa)+ 24:00:		Tipo de cirugía realizada:	
Localización (rodilla o cadera):		Cirugía de urgencia (U) o programada (P):	
Tipo de anestesia:		Duración del evento quirúrgico (minutos): Pérdidas hemáticas (mililitros):	

Fármacos administrados durante las 24 horas previas al evento quirúrgico (incluye dosis y posología):		Fármacos administrados en el transoperatorio (dosis y posología) (incluye anestésicos)	
Fármacos administrados durante las 24 horas posteriores al evento quirúrgico (incluye dosis y posología):		Complicaciones transoperatorias (sí/no) + listado	
ATROPOMETRÍA Y NUTRICIÓN			
Peso (kg):		Talla (cm):	
IMC:		MNA:	
ENF. CRÓNICAS			
Etilismo (si/no): Activo o previo:		2. Falla cardiaca congestiva (sí, no)	

• Infarto del miocardio (sí, no)		3. Enfermedad periférica vascular (sí, no)	
4. Enfermedad cerebrovascular (sí, no)		5. Demencia (sí, no)	
6. Enfermedad pulmonar crónica (sí, no)		7. Enfermedad del tejido conectivo (sí, no)	
8. Enfermedad ácido-péptica (úlceras) (sí, no)		9. Hepatopatía leve (sí, no)	
10. Diabetes mellitus (sí, no)		11. Hemiplejía (sí, no)	
12. Enfermedad renal moderada o severa (sí, no)		Creatinina sérica al ingreso	
13. Diabetes mellitus con daño a órgano blanco (sí, no)		14. Cualquier tumor (sí, no)	
• Leucemia (sí, no)		16. Linfoma (sí, no)	
17. Hepatopatía moderada o severa (sí, no)		18. Tumor sólido (sí, no)	
19. Tumor sólido metastásico (sí, no)		20. SIDA (sí, no)	
Otras patologías (enumere)		Fármacos utilizados previo a su hospitalización (dosis y posología)	

AFERENCIAS			
Normalmente usa lentes? sí/no		Cómo es su visión (con lentes, si aplica)? 1. Excelente 2. Muy buena 3. Buena 4. Mala 5. Muy mala 6. Ciego	
Normalmente usa aparato auditivo? sí/no		Cómo es su audición (con aparato, si aplica)? 1. Excelente 2. Muy buena 3. Buena 4. Mala 5. Muy mala 6. Sordo	
COGNICIÓN Y		ÁNIMO	
Delirium en internamientos previos o circunstancias anteriores? sí/no		MMSE:	
GDS:			
FUNCIÓN Y		DESEMPEÑO	
Rosow-Breslau		Nagi	
ABVD (Katz)		ABVD (Barthel)	
AIVD (Lawton) / + desglozado		SPPB	
a) Capacidad de usar el teléfono (sí/ no)		Velocidad de la marcha 1 (segs)	
b) Transporte (sí/ no)		Velocidad de la marcha 2 (segs)	
c) Medicación (sí/no)		Mejor velocidad de la marcha (segs)	
d) Finanzas (sí/no)			
e) Compras (sí/no)			
f) Cocina (sí/no)			

g) Cuidado del hogar (sí/no)			
h) Lavandería (sí/no)			
Desarrolló delirium en las 48 horas posteriores al evento quirúrgico? sí/no		Complicaciones quirúrgicas en las 48 horas posteriores al evento quirúrgico? sí/no Enumere:	

Notas:

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual 4th ed ed. Washington, DC: APA Press; 1994.
2. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994;97:278-88.
3. Francis J. Delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:829-38.
4. 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;13:234-42.
5. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995;155:461-5.
6. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:591-8.
7. Elie M, Rousseau F, Cole M, Primeau F, McCusker J, Bellavance F. Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ* 2000;163:977-81.
8. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000;160:786-94.

9. Kiely DK, Bergmann MA, Murphy KM, Jones RN, Orav EJ, Marcantonio ER. Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M441-5.
10. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:393-400.
11. Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad Med J* 2009;85:405-13.
12. Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:362-7.
13. Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:7-21.
14. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161:1099-105.
15. Milstein A, Pollack A, Kleinman G, Barak Y. Confusion/delirium following cataract surgery: an incidence study of 1-year duration. *Int Psychogeriatr* 2002;14:301-6.
16. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:850-7.
17. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg* 2010;97:273-80.

18. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998;86:781-5.
19. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:259-72.
20. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., et al. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. *Arch Neurol* 2002;59:1422-8.
21. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:84-9.
22. Saeki S, Watanabe N, Iida R, et al. [A study of post-operative delirium in elderly patients]. *Masui* 1998;47:290-9.
23. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998;105:380-4.
24. Linstedt U, Meyer O, Berkau A, Kropp P, Zenz M, Maier C. [Does intraoperative hyperventilation improve neurological functions of older patients after general anaesthesia?]. *Anaesthesist* 2002;51:457-62.
25. Kamel HK, Iqbal MA, Mogallapu R, Maas D, Hoffmann RG. Time to ambulation after hip fracture surgery: relation to hospitalization outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:1042-5.
26. Cole MG, Primeau FJ. Prognosis of delirium in elderly hospital patients. *CMAJ* 1993;149:41-6.

27. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304.
28. McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, Belzile E. Does delirium increase hospital stay? *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1539-46.
29. Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Consequences of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;93:705-11.
30. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: A prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud* 2012;49:775-83.
31. Shi Q, Presutti R, Selchen D, Saposnik G. Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:645-9.
32. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:618-24.
33. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ* 2001;165:575-83.
34. McCusker J, Kakuma R, Abrahamowicz M. Predictors of functional decline in hospitalized elderly patients: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M569-77.

35. Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004;14:87-98.
36. Fong TG, Jones RN, Shi P, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;72:1570-5.
37. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443-51.
38. Cole MG, You Y, McCusker J, Ciampi A, Belzile E. The 6 and 12 month outcomes of older medical inpatients who recover from delirium. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:301-7.
39. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:457-63.
40. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 2006;35:350-64.
41. Gofton TE. Delirium: a review. *Can J Neurol Sci* 2011;38:673-80.
42. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:132-48.
43. Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses* 2005;64:471-5.

44. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:764-72.
45. Trzepacz PT. Anticholinergic Model For Delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996;1:294-303.
46. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981;2:651-3.
47. Trzepacz PT, van der Mast, R. *The Neuropathophysiology of Delirium*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
48. Ramirez-Bermudez J, Ruiz-Chow A, Perez-Neri I, et al. Cerebrospinal fluid homovanillic acid is correlated to psychotic features in neurological patients with delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:337-43.
49. Hall RJ, Shenkin SD, MacLullich AM. A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium. *Dement Geriatr Cogni Disord* 2011;32:79-93.
50. van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, De Rooij SE. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1704-9.
51. Simone MJ, Tan ZS. The role of inflammation in the pathogenesis of delirium and dementia in older adults: a review. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:506-13.

52. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients. *Age Ageing* 2011;40:621-6.
53. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.
54. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1481-6.
55. 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.
56. van Munster BC, Thomas C, Kreisel SH, et al. Longitudinal assessment of serum anticholinergic activity in delirium of the elderly. *J Psychiatr Res* 2012;46:1339-45.
57. 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;40:373-83.
58. Mc Dowell I NC. The Barthel Index. In: *A guide to rating scales and questionnaires*. Second edition ed: Oxford University Press, Inc; 1996:56-63.

59. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
60. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37-49.
61. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
62. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M366-72.
63. Mach JR, Jr., Dysken MW, Kuskowski M, Richelson E, Holden L, Jilk KM. Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:491-5.
64. Flacker JM, Lipsitz LA. Serum anticholinergic activity changes with acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M12-6.
65. Tollefson GD, Montague-Clouse J, Lancaster SP. The relationship of serum anticholinergic activity to mental status performance in an elderly nursing home population. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:314-9.
66. Cox EA, Kwatra SG, Shetty S, Kwatra MM. Flaws in the serum anticholinergic activity assay: implications for the study of delirium. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1707-8.

67. Plaschke K, Kopitz J, Mattern J, Martin E, Teschendorf P. Increased cortisol levels and anticholinergic activity in cognitively unimpaired patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22:433-41.
68. 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;60:198-203.
69. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG. Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:535-8.
70. Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollock BG. The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:1055-62.
71. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC neuroscience* 2008;9:86.
72. Hori K, Konishi K, Watanabe K, et al. Influence of anticholinergic activity in serum on clinical symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2011;63:147-53.
73. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009;4:225-33.

74. Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Jr., Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:31-41.