



bg

Els riscos dels fàrmacs anticolinèrgics en la gent gran

Diversos fàrmacs poden afectar les funcions cognitives i produir episodis de confusió, sobretot en la gent gran.

L'any 2012 vam comentar un estudi prospectiu realitzat a França, de gairebé 20 anys de durada, que va mostrar una relació entre l'ús crònic de fàrmacs hipnòtics i sedants i el risc de demència i de malaltia d'Alzheimer.¹ Un nou estudi observacional a Canadà ha confirmat aquests resultats.²

Recentment hem tingut notícia que l'ús crònic de fàrmacs anticolinèrgics també incrementa el risc de demència.³

En la gent gran són freqüents els episodis de confusió mental aguda. Les causes més freqüents són la descompensació d'una malaltia crònica (MPOC, insuficiència cardíaca, etc.), infeccions (per ex., pneumònia, infecció urinària) i fàrmacs. Si aquests episodis són repetits, es poden confondre amb una demència. Entre un 15 i un 50% de les persones d'edat avançada ingressades per una malaltia aguda pateix episodis de confusió, que de vegades no són reconeguts i precisats.⁴

Se sap des de fa temps que els fàrmacs amb activitat anticolinèrgica també poden produir confusió. Generalment aquests fàrmacs empitjoren els símptomes de les persones amb demència.

Hi ha nombrosos tipus i grups de fàrmacs amb activitat anticolinèrgica: antihistamínics de venda sense recepta [per exemple, **difenhidramina** (Soñodor®) per a l'insomni, o **clorfenamina** per a processos al·lèrgics], fàrmacs per a la incontinència urinària com l'**oxibutinina**, **antidepressius tricíclics** i altres (vegeu la taula). En pren entre un 20 i un 50% de la gent gran amb malaltia crònica.⁵

Els anticolinèrgics poden produir episodis de confusió, sobretot en la gent gran

Els fàrmacs amb activitat anticolinèrgica poden produir efectes adversos neurològics, com mareig, sedació, confusió i deliri. Altres efectes adversos inclouen sequedat de boca i ocular, restrenyiment, visió borrosa i taquicàrdia.

Estudis recents suggereixen que també poden tenir un impacte negatiu sobre la malaltia cardiovascular i la mortalitat en adults de mitjana edat i en persones d'edat avançada.^{6,7}

Taula 1. Hi ha fàrmacs de diversos grups terapèutics que tenen efectes anticolinèrgics. Alguns estan continguts en nombrosos medicaments, que són combinacions a dosis fixes. Tot seguit els classifiquem segons la càrrega anticolinèrgica cognitiva que produeixen.^a

| Grup farmacològic | Efecte anticolinèrgic cognitiu demostrat | Possible efecte anticolinèrgic cognitiu |
|--|---|---|
| Antihistamínic H₁ | bromfeniramina, carbinoxamina*, ciproheptadina, clemastina*, clorfenamina, difenhidramina, dimenhidrinat, hidroxizina, mepiramina | alimemazina, dexclorfeniramina, dimetindè, doxilamina, triprolidina |
| Antidepressius | amitriptilina, amoxapina*, clomipramina, desipramina*, doxepina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, trimipramina | bupropió, fluvoxamina, trazodona |
| Antiespasmòdics urinaris | darifenacina*, flavoxat, oxibutinina, propantelina*, tolterodina | fesoterodina, trospi, solifenacina |
| Antiespasmòdics gastrointestinals | atropina, belladonna, dicitlomina (dicitcloverina), escopolamina, hiosciamina* | alverina* |
| Antivertiginosos | meclizina, prometazina | buclizina, cinnarizina, flunarizina |
| Neurolèptics | clorpromazina, clozapina, loxapina, olanzapina, perfenazina, pimozida, quetiapina, tioridazina*, trifluoperazina* | haloperidol, levomepromazina, risperidona |
| Fàrmacs per al Parkinson | amantadina, benzotropina*, biperidèn, prociclidina, trihexifenidil | |
| Relaxants musculars | ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina* | |
| Opiacis | petidina | codeïna, fentanil, loperamida, morfina |
| Antiarítmics | | disopiramida, quinidina* |
| Antiepilèptics | carbamazepina, oxcarbazepina | |
| Benzodiazepines | | alprazolam, clorazepat, diazepam |
| Diürètics | | clortalidona, furosemida, triamterè |
| Altres | | cimetidina, ranitidina, memantina, atenolol, metoprolol, digoxina, captopril, nifedipina, colquicina, broncodilatadors (ipratropi, tiotropi, aclidini, umeclidini, glicopirroni), teofil·lina, hidrocortisona, prednisona, dipiridamol, hidralazina, isosorbida |

*No comercialitzats a Espanya

^a Aging Brain Care, 2012. Anticholinergic cognitive burden list (on line). www.agingbraincare.org

Efectes aguts sobre la funció cognitiva

Una **revisió sistemàtica** recent de **46 assaigs** clínics i altres estudis observacionals, amb un total de 60.944 participants d'entre 40 i 88 anys, ha posat en relleu la importància dels efectes dels fàrmacs anticolinèrgics sobre la funció cognitiva i física.⁸ S'hi va registrar una disminució significativa de la capacitat cognitiva a mesura que augmentava la "càrrega" anticolinèrgica que prenia cada pacient, i també una reducció de la

El seu ús crònic i prolongat s'ha associat a demència

funció física. Els fàrmacs identificats com a més perillosos van ser **amitriptilina**, **clorfenamina**, **paroxetina** i **prometazina**. Les dades sobre deliri i mortalitat són més limitades.

En un estudi de cohorts australià, l'ús de dos o més fàrmacs anticolinèrgics es va associar a un augment de la incidència d'ingrés per confusió o demència.⁹ El risc va ser 2,6 vegades més alt per als que en prenen dos, i gairebé quatre vegades més alt per als que en prenen tres o més.

En un altre estudi retrospectiu, la polimediació, el nombre de medicaments inadequats i la càrrega

ga anticolinèrgica total van mostrar una relació directa amb la incidència d'ingrés hospitalari per totes les causes.¹⁰ A més, la polimediació s'hi va associar amb un augment del risc d'ingrés per fractura proporcional a la dosi.

En general, els pacients amb més càrrega anticolinèrgica són els que prenen simultàniament dos o més fàrmacs amb activitat anticolinèrgica baixa, més que no pas un anticolinèrgic d'alta potència.¹¹ La "càrrega anticolinèrgica" és més alta amb la polimediació (prendre cinc o més fàrmacs), l'edat, el grau de demència o de depressió i una mala qualitat de vida.¹²

Efecte crònic: risc de demència

Un nou estudi de cohorts de base poblacional publicat a principis d'any ha examinat el risc de demència en relació a l'ús crònic i prolongat de fàrmacs anticolinèrgics en adults d'edat avançada.³ Hi van participar 3.434 persones de 65 anys o més sense demència a l'inici. S'hi van avaluar l'exposició a fàrmacs anticolinèrgics acumulada en els darrers 10 anys i la incidència de demència. Durant un seguiment mitjà de 7,3 anys, 797 (23,2%) van desenvolupar una demència, malaltia d'Alzheimer en un 80% dels casos. Es va observar que **el risc de demència i de malaltia d'Alzheimer augmentaven en incrementar la dosi i la durada del tractament.** Els fàrmacs anticolinèrgics d'ús més freqüent van ser els antidepressius tricíclics, els antihistamínics de primera generació i els anticolinèrgics urològics.

Atès que en **pacients amb malaltia d'Alzheimer** els fàrmacs anticolinèrgics poden empitjorar la funció cognitiva, **cal evitar-ne l'ús per a la bufeta hiperactiva.**¹³ Per tant, convé considerar si se'n pot suspendre l'administració.¹⁴

Efectes anticolinèrgics i morbidimortalitat cardiovascular

Els fàrmacs anticolinèrgics produeixen taquicàrdia i predisposen a arítmies. L'any 2008 una revisió sistemàtica d'assaigs clínics va suggerir que els broncodilatadors anticolinèrgics per via inhalatòria (ipratropi i tiotropi) incrementen la incidència d'infart de miocardi, ictus i la mortalitat cardiovascular en un 58%.^{7,15}

En la gent gran, cal revisar periòdicament l'ús d'aquests fàrmacs

En un estudi europeu recentment publicat, en més de 20.000 homes i dones, amb seguiment de més d'11 anys, s'hi va observar una relació directa entre la intensitat de l'exposició a anticolinèrgics i la mortalitat per totes les causes i també la mortalitat cardiovascular. Els fàrmacs més implicats van ser antihistamínics H₁, fàrmacs per a la incontinència (per ex., **oxibutinina, trospi, tolterodina**), antipsicòtics (per ex., **olanzapina, clorpromazina, clozapina, quetiapina**), antidepressius tricíclics (per ex., **amitriptilina**) i **paroxetina**.⁶

Conclusions

En la gent gran els fàrmacs amb activitat anticolinèrgica s'han d'utilitzar amb molta precaució, perquè poden precipitar o agreujar episodis de confusió. Per altra banda, l'exposició crònica continuada a aquests fàrmacs pot augmentar la incidència de demència i de malaltia d'Alzheimer.

Els fàrmacs amb activitat anticolinèrgica no sempre tenen eficàcia ben demostrada en les seves indicacions aprovades (per exemple, els antiespasmòdics intestinals, i els fàrmacs per a la incontinència urinària, que tenen un efecte mínim o nul¹⁶). Molts d'ells estan classificats a l'ICS com a medicació innecessària (amb valor terapèutic nul o dubtós). Altres tenen una certa eficàcia, però sovint són innecessaris per al pacient.

Per tant, en les persones d'edat avançada s'hi hauria de revisar periòdicament l'ús d'aquests fàrmacs, sobretot si presenten un episodi de confusió o afectació cognitiva.

Quan el fàrmac amb activitat anticolinèrgica no es pot substituir per un fàrmac alternatiu que no en tingui, cal iniciar el tractament amb dosis baixes i augmentar-les de manera gradual fins a la mínima dosi eficaç, a la vegada que cal parar atenció a la funció cognitiva del pacient.

En els darrers tres anys s'han publicat estudis de qualitat i amb seguiment prolongat que mostren que l'ús crònic de benzodiazepines i altres fàrmacs hipnòtics augmenta el risc de demència i de malaltia d'Alzheimer. Recentment s'ha publicat un estudi que suggereix el mateix per als fàrmacs anticolinèrgics. En ambdós casos l'efecte es considera plausible d'un punt de vista fisiològic i farmacològic. Aquests resultats obliguen a restringir seriosament l'ús de fàrmacs hipnòtics i sedants, antihistamínics H₁, antidepressius

tricíclics, medicaments per a la incontinència urinària i antiespasmòdics en les persones d'edat avançada.

Bibliografia

1. Butll Groc 2012;25:13-16.
2. Billioti de Gage SB, Moride Y, Ducruet T, et al. BMJ 2014;349:g5205.
3. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. JAMA Intern Med 2015; 175:401-07.
4. Rev Prescrire 2014;34(368):441.
5. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. Clin Interv Aging 2009; 4:225-33.
6. Myint PK, Fox C, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Age Ageing 2015;44:219-25.
7. Singh S, Loke YK, Furberg CD. JAMA. 2008;300:1439-50.
8. Fox C, Smith T, Maidment I, et al. Age Ageing 2014;43:604-15.
9. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. J Am Geriatr Soc 2014;62:1916-22.
10. Lu WH, Wen YW, Chen LK, HsiaoFY. CMAJ 2015;187:E130-37.
11. Parkinson L, Magin PJ, Thomson A, et al. Med J Aust 2015;202:91-4.
12. Mate KE, Kerr KP, Pond D, et al. Drugs Aging 2015;32:159-67.
13. Braithwaite R. BMJ 2012;344:30.
14. Campbell NL, Boustani MA. JAMA Intern Med 2015;175:408-09.
15. Prescripció saludable de medicaments en temps de crisi. Butll Groc 2011;24:15-16.
16. Samuelsson E, Odeberg J, Stenzelius K, et al. Geriatr Gerontol Int 2015; 5 febrer.

A la web de la Fundació Institut Català de Farmacologia hi podeu trobar: www.icf.uab.cat

- La col·lecció completa del Butlletí Groc.
- El servei e-butlletigroc notícies, novetats que poden modificar la pràctica clínica.
- Un servei d'atenció de consultes terapèutiques sobre malalts sobre els quals és difícil prendre decisions (sospita d'efecte advers, sospita d'interacció farmacològica, comorbiditat que pugui modificar l'efecte esperat del fàrmac, embaràs, etc.).
- La base de dades SIETES sobre novetats rellevants en farmacologia, terapèutica i polítiques farmacèutiques.
- Resums d'avaluacions de nous medicaments.
- Llibres de text d'accés lliure.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos document acreditatiu).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.