



bg

Riesgos de los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada

Varios fármacos pueden afectar las funciones cognitivas y producir episodios de confusión, sobre todo en las personas de edad avanzada.

En 2012 comentamos un estudio prospectivo reanalizado en Francia, de casi 20 años de duración, que mostró una relación entre el uso crónico de fármacos hipnóticos y sedantes y el riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer.¹ Un nuevo estudio observacional en Canadá ha confirmado estos resultados.²

Recientemente hemos tenido noticia de que el uso crónico de fármacos anticolinérgicos también aumenta el riesgo de demencia.³

En las personas de edad avanzada son frecuentes los episodios de confusión mental aguda. Las causas más frecuentes son la descompensación de una enfermedad crónica (EPOC, insuficiencia cardíaca, etc.), infecciones (por ej., neumonía, infección urinaria) y fármacos. Si estos episodios son repetidos, pueden ser confundidos con una demencia. Entre un 15 y un 50% de las personas de edad avanzada ingresadas por una enfermedad aguda sufre episodios de confusión, que a veces no son reconocidos y precisados.⁴

Se sabe desde hace tiempo que los fármacos con actividad anticolinérgica también pueden producir confusión. Generalmente estos fármacos empeoran los síntomas de las personas con demencia.

Hay numerosos tipos y grupos de fármacos con actividad anticolinérgica: antihistamínicos de venta sin receta [por ejemplo, **difenhidramina** (Soñodor®) para el insomnio, o **clorfenamina** para procesos alérgicos], fármacos para la incontinencia urinaria como la **oxibutinina**, **antidepresivos tricíclicos** y otros (véase la tabla). Los toma entre un 20 y un 50% de las personas de edad avanzada con alguna enfermedad crónica.⁵

Los
anticolinérgicos
pueden producir
episodios de confusión,
sobre todo en la edad
avanzada

Los fármacos con actividad anticolinérgica pueden producir efectos adversos neurológicos, como mareo, sedación, confusión y delirio. Otros efectos adversos incluyen sequedad de boca y ocular, estreñimiento, visión borrosa y taquicardia.

Estudios recientes sugieren que también pueden tener un impacto negativo sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en adultos de mediana edad y en personas de edad avanzada.^{6,7}

Cuadro 1. Hay fármacos de diferentes grupos terapéuticos que tienen efectos anticolinérgicos. Algunos están contenidos en numerosos medicamentos, que son combinaciones a dosis fijas. A continuación se clasifican según la carga anticolinérgica cognitiva que producen.^a

Grupo farmacológico	Efecto anticolinérgico cognitivo demostrado	Possible efecto anticolinérgico cognitivo
Antihistamínicos H₁	bromfeniramina, carbinoxamina*, ciproheptadina, clemastina*, clorfenamina, difenhidramina, dimenhidrinato, hidroxicina, mepiramina	alimemacina, dexclorfeniramina, dimetindeno, doxilamina, triprolidina
Antidepresivos	amitriptilina, amoxapina*, clomipramina, desipramina*, doxepina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, trimipramina	bupropión, fluvoxamina, trazodona
Antiespasmódicos urinarios	darifenacina*, flavoxato, oxibutinina, propantelina*, tolterodina	fesoterodina, trospio, solifenacina
Antiespasmódicos gastrointestinales	atropina, belladonna, dicitlomina (dicitloverina), escopolamina, hiosciamina*	alverina*
Antivertiginosos	meclizina, prometacina	buclicina, cinaricina, flunaricina
Neurolépticos	clorpromacina, clozapina, loxapina, olanzapina, perfenacina, pimocida, quetiapina, tioridacina*, trifluperacina*	haloperidol, levomepromacina, risperidona
Fármacos para el Parkinson	amantadina, benztropina*, biperideno, prociclidina, trihexifenidilo	
Relaxantes musculares	ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina*	
Opiáceos	petidina	codeína, fentanilo, loperamida, morfina
Antiarrítmicos		disopiramida, quinidina*
Antiepilépticos	carbamacepina, oxcarbacepina	
Benzodiacepinas		alprazolam, cloracepato, diacepam
Diuréticos		clortalidona, furosemida, triamtereno
Otros		cimetidina, ranitidina, memantina, atenolol, metoprolol, digoxina, captopril, nifedipina, colchicina, broncodilatadores (ipratropio, tiotropio, aclidinio, umeclidinio, glicopirronio), teofilina, hidrocortisona, prednisona, dipiridamol, hidralacina, isosorbida

*No comercializados a España

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

Efectos agudos sobre la función cognitiva

Una **revisión sistemática** reciente de **46 ensayos clínicos** y otros estudios observacionales, con un total de 60.944 participantes de entre 40 y 88 años, ha puesto de relieve la importancia de los efectos de los fármacos anticolinérgicos sobre la función cognitiva y física.⁸ Se registró una reducción significativa de la capacidad cognitiva a medida que aumentaba la “carga” anticolinérgica que tomaba cada paciente, y también una reducción de

Su uso crónico y prolongado se ha asociado a demencia

la función física. Los fármacos identificados como más peligrosos fueron **amitriptilina**, **clorfenamina**, **paroxetina** y **prometacina**. Los datos sobre delirio y mortalidad son más limitados.

En un estudio de cohortes australiano, el uso de dos o más fármacos anticolinérgicos se asoció a un aumento de la incidencia de ingreso por confusión o demencia.⁹ El riesgo fue 2,6 veces más alto para los que tomaban dos, y casi cuatro veces más alto para los que tomaban tres o más.

En otro estudio retrospectivo, la polimedicación, el número de fármacos inadecuados y la carga anticolinérgica total mos-

traron una relación directa con la incidencia de ingreso hospitalario por todas las causas.¹⁰ Además, la polimedicación se asoció a un aumento del riesgo de ingreso por fractura proporcional a la dosis.

En general, los pacientes con mayor carga anticolinérgica son más bien los que toman simultáneamente dos o más fármacos con actividad anticolinérgica baja, y no tanto un anticolinérgico de alta potencia.¹¹ La “carga anticolinérgica” es más alta con la polimedicación (tomar cinco o más fármacos), la edad, el grado de demencia o de depresión y una mala calidad de vida.¹²

Efecto crónico: riesgo de demencia

Un nuevo estudio de cohortes de base poblacional publicado a principios de año examinó el riesgo de demencia en relación con el uso crónico y prolongado de fármacos anticolinérgicos en adultos de edad avanzada.³ Participaron 3.434 personas de 65 años o mayores sin demencia al inicio.

Se evaluaron la exposición a fármacos anticolinérgicos acumulada en los últimos 10 años y la incidencia de demencia. Durante un seguimiento medio de 7,3 años, 797 (23,2%) desarrollaron una demencia, enfermedad de Alzheimer en un 80% de los casos. Se observó que **el riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer aumentaba al incrementar la dosis y la duración del tratamiento.** Los fármacos anticolinérgicos de uso más frecuente fueron los antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación y anticolinérgicos urológicos.

Dado que en **pacientes con enfermedad de Alzheimer** los fármacos anticolinérgicos pueden empeorar la función cognitiva, **hay que evitar su empleo para la vejiga hiperactiva.**¹³ Por tanto, conviene considerar si se puede suspender su administración.¹⁴

Efectos anticolinérgicos y morbilidad cardiovascular

Los fármacos anticolinérgicos producen taquicardia y predisponen a arritmias. En el año 2008 una revisión sistemática de ensayos clínicos sugirió que los broncodilatadores anticolinérgicos por vía inhalatoria (ipratropio y tiotropio) incrementan la incidencia de infarto de miocardio, ictus y la mortalidad cardiovascular en un 58%.^{7,15}

En un estudio europeo recientemente publicado, en más de 20.000 hombres y mujeres, con seguimiento de más de 11 años, se observó una relación directa entre la intensidad de la exposición a anticolinérgicos y la mortalidad por todas las causas y también la mortalidad cardiovascular. Los fármacos más implicados fueron antihistamínicos H₁, fármacos para la incontinencia (por ej., **oxibutinina, trospio, tolterodina**), antipsicóticos (por ej., **olanzapina, clorpromacina, clozapina, quetiapina**), antidepresivos tricíclicos (por ej., **amitriptilina**) y **paroxetina**.⁶

Conclusiones

En las personas de edad avanzada los fármacos con actividad anticolinérgica deben ser utilizados con mucha precaución, porque pueden precipitar o agravar episodios de confusión. Por otro lado, la exposición crónica continuada a estos fármacos puede aumentar la incidencia de demencia y de enfermedad de Alzheimer.

Los medicamentos con actividad anticolinérgica no siempre tienen eficacia bien demostrada en sus indicaciones aprobadas (por ej., antiespasmódicos intestinales y fármacos para la incontinencia urinaria, que tienen un efecto mínimo o nulo¹⁶). Muchos de ellos están clasificados en el ICS como medicación innecesaria (con valor terapéutico nulo o dudoso). Otros tienen cierta eficacia, pero a menudo son innecesarios para el paciente.

Por tanto, en las personas de edad avanzada se debería revisar periódicamente el uso de estos fármacos, sobre todo si presentan un episodio de confusión o afectación cognitiva.

Cuando el fármaco con actividad anticolinérgica no puede ser sustituido por un fármaco alternativo que no la tenga, hay que iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentarlas de manera gradual hasta la mínima dosis eficaz, a la vez que se debe prestar atención a la función cognitiva del paciente.

En los últimos tres años se han publicado estudios de calidad y con un seguimiento prolongado que muestran que el uso crónico de benzodiacepinas y otros fármacos hipnóticos aumenta el riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer. Un estudio reciente sugiere lo mismo para los fármacos anti-

En la edad avanzada hay que revisar periódicamente el uso de estos fármacos

La eficacia clínica de muchos de estos fármacos es dudosa o muy limitada

colinérgicos. En ambos casos el efecto se considera plausible desde un punto de vista fisiológico y farmacológico. Estos resultados obligan a restringir seriamente el uso de fármacos hipnóticos y sedantes, antihistamínicos H₁, antidepresivos tricíclicos, medicamentos para la incontinencia urinaria y anti-espasmódicos en las personas de edad avanzada.

Bibliografía

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.

En la web de la Fundació Institut Català de Farmacologia pueden encontrar: www.icf.uab.es

- La colección completa del Butlletí Groc.
- El servicio de e-butlletigroc noticias, novedades que pueden modificar la práctica clínica.
- Un servicio de atención de consultas terapéuticas sobre pacientes sobre los que es difícil tomar decisiones (sospecha de efecto adverso, sospecha de interacción farmacológica, comorbilidad que pueda modificar el efecto esperado del fármaco, embarazo, etc.).
- La base de datos SIETES sobre novedades relevantes en farmacología, terapéutica y políticas farmacéuticas.
- Resúmenes de evaluaciones de nuevos medicamentos.
- Libros de texto de acceso libre.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité 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.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.