



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
ASOCIACIÓN ENTRE FÁRMACOS  
ANTICOLINÉRGICOS Y DETERIORO  
COGNITIVO**

Autor: Patricia Arce García

Tutor: M<sup>a</sup> Soledad Fernández Alonso

Convocatoria: Junio/2017

## ÍNDICE

Resumen .....	3
Introducción y antecedentes.....	3
Objetivos .....	9
Material y métodos.....	9
Resultados y Discusión.....	10
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	17

## RESUMEN

Los fármacos con actividad anticolinérgica, es decir, parasimpaticolíticos, son ampliamente prescritos, ya que son utilizados en el tratamiento de numerosas enfermedades tales como depresión, psicosis, Parkinson, espasmos musculares... Actúan sobre receptores localizados en todo el organismo, por lo que los efectos secundarios son numerosos. Las personas de mayor edad son más susceptibles a estos efectos, no solo porque suele ser habitual que padezcan enfermedades que exigen un tratamiento con dichos fármacos, sino por sus propias características biológicas. De entre todos los efectos adversos, nos centraremos en el deterioro cognitivo, que se manifiesta fundamentalmente con problemas de memoria, y que puede derivar en demencia. Se han llevado a cabo numerosos estudios que tratan de esclarecer la relación entre los fármacos con actividad anticolinérgica y los problemas cognitivos, tanto el deterioro leve como demencia, pero la relación no está claramente esclarecida ni se conoce el mecanismo por el cual esto sucede.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

### **Los fármacos anticolinérgicos y su actividad**

Los fármacos con actividad anticolinérgica son frecuentemente prescritos para el tratamiento de diferentes situaciones, tales como depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, espasmos musculares, alergia, EPOC y náuseas y vómitos entre otros. Se trata de fármacos parasimpaticolíticos; antagonistas competitivos de receptores muscarínicos (antimuscarínicos) y nicotínicos (antinicotínicos), es decir, inhiben las acciones de la acetilcolina debidas a la activación de dichos receptores. Los receptores muscarínicos los encontramos en los órganos efectores del sistema parasimpático, así como los nicotínicos están en ganglios y músculo esquelético. El uso de los antinicotínicos (bloqueantes neuromusculares) suele estar más relacionado con el ámbito hospitalario, en cuanto a que se emplean como coadyuvantes en la anestesia, en parálisis de corta duración... Debido a esto nos centraremos en el uso de los antimuscarínicos.

Los citados fármacos tienen debido a su actividad los siguientes efectos farmacológicos:

- inhibición de las secreciones

- inhibición del tono peristáltico, del tono del uréter, vejiga y conductos biliares
- aumento de la frecuencia cardiaca
- midriasis y ciclopejía de larga duración
- relajación del músculo liso bronquial
- sobre el SNC: excitación central, así como a dosis más altas depresión, colapso circulatorio, parálisis bulbar, insuficiencia respiratoria y coma

Carecen de selectividad con relevancia clínica frente a los subtipos muscarínicos a las dosis generalmente utilizadas, pudiendo llegar a unirse a receptores nicotínicos (ganglio y placa motora) a dosis muy elevadas o en caso de los compuestos derivados de amonio cuaternario.

**Tabla 1. Grupos farmacológicos con posibles efectos anticolinérgicos**

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACOS CON EFECTO ANTICOLINÉRGICO COGNITIVO DEMOSTRADO (ACB=2/ 3) [1]
Analgésicos	
Antiarrítmicos	
Antibióticos	
Antidepresivos	amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, paroxetina, desipramina
Antieméticos	
Antiespasmódicos	flavoxato, oxibutinina, atropina, escopolamina, hiosciamina, belladona, dicitlomina, propantelina
Antiepiléticos	carbamacepina, oxcarbamacepina
Antihipertensivos	
Antihistamínicos H1	bromfeniramina, carbinoxamina, clemastina, difenhidramina, hidroxicina
Antiparkinsonianos	amantadina, benzotropina, biperideno, prociclidina, trihexifenidilo
Antipsicóticos	
Antiulcerosos	
Antivertiginosos	medicina, prometacina
Benzodiazepinas	
Broncodilatadores	
Corticoides	
Diuréticos	
Neurolépticos	clozapina, olanzapina, quetiapina, tioridacina, pimocida, loxapina
Opiáceos	petidina
Relajantes musculares	ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina

[http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB\\_scale\\_-\\_legal\\_size.pdf](http://www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_scale_-_legal_size.pdf)

La amplia distribución de subtipos de receptores muscarínicos (M1-M5) en el sistema nervioso central y en el resto del organismo causan una gran variedad de efectos adversos a nivel central y periférico. De entre los periféricos podemos destacar la sequedad de mucosas (ojos, boca...) y piel, taquicardia, parálisis intestinal y vesical e hipertermia; así como a nivel central, agitación, confusión, delirio, caídas, alucinaciones y disfunción cognitiva.

Existen numerosas escalas para la medición la actividad anticolinérgica de los fármacos, pudiendo destacar la ACB[1] (Anticholinergic Cognitive Burden), que clasifica en tres grupos:

- Con una puntuación de 1, los posibles anticolinérgicos
- Con una puntuación de 2 y 3, los que tienen efecto anticolinérgico demostrado
- Más específicamente, con una puntuación de 3 encontramos los que tienen un efecto anticolinérgico muy fuerte, los asociados con delirio

La suma de toda la medicación que recibe el paciente nos da la puntuación total.

### **Demencia y deterioro cognitivo**

Bajo el término de demencia se hace referencia al síndrome (generalmente de naturaleza crónica o progresiva) caracterizada por el deterioro de la capacidad mental, no siendo una enfermedad concreta, sino un conjunto de síntomas tales como el deterioro de la memoria, el intelecto y el comportamiento. Supone en la persona que lo sufre una interferencia en su vida diaria, ya que disminuye la capacidad de realizar tareas cotidianas. Existen diferentes tipos de demencia, pero el más habitual (entre un 60 y un 80% de los casos) es la enfermedad de Alzheimer, seguido por la demencia vascular, que ocurre como consecuencia de un accidente cerebrovascular. Se calcula que en el mundo entero hay unos 47'5 millones de personas que padecen demencia, y cada año se registran 7'7 millones de casos nuevos. Entre un 5% y un 8% de la población general de 60 años o más sufre demencia en un determinado momento, y las cifras tienden a incrementarse ya que en los países de ingresos bajos y medios el número de personas afectadas aumentará. Supone un impacto físico, psicológico, económico y social a nivel de cuidadores, familia y sociedad.

A menudo es difícil distinguir demencia – leve-, de un deterioro cognitivo, pero la

diferencia fundamental radica en que el segundo solo presenta síntomas a nivel de la memoria. Se define como el declive de las funciones cognitivas en grado leve, ya sea debido a las alteraciones atribuibles al proceso fisiológico del envejecimiento o debido a otros factores y que en general no afecta a la realización de las tareas habituales del día a día. Hay dificultad en codificar y recuperar la información para recuerdos a corto plazo, el aprendizaje es más lento y hay una mínima disminución de la memoria inmediata, sin que se afecte la capacidad de almacenamiento; se hace habitual el descenso de la capacidad de atención, aparece una mayor dificultad para afrontar varias actividades mentales a la vez y cambiar de una a otra, y disminuye la capacidad visuoespacial <sup>1</sup>.

A la hora de hacer un diagnóstico, debemos tener en cuenta los diferentes puntos:

- Fallos de memoria que deben ser constatados por un observador.
- Deterioro objetivo de la memoria.
- Función cognitiva general conservada.
- No afecta a la realización de las actividades de la vida diaria.
- No se cumple ninguno de los criterios de demencia.

Los síntomas de la demencia son variados, , pero a la hora de realizar un diagnóstico tenemos en cuenta que dos de las siguientes funciones mentales tienen que verse afectadas significativamente:

- memoria
- comunicación y lenguaje
- capacidad de concentración
- razonamiento y juicio
- percepción visual

Los primeros signos suelen estar relacionados con la memoria a corto plazo - tendencia al olvido, pérdida de la noción del tiempo, desubicación espacial- y, debido a que muchas demencias son progresivas, van empeorando gradualmente con el paso del tiempo - olvido de acontecimientos recientes, dificultad para comunicarse, incapacidad para realizar su aseo personal, cambios de comportamiento, dificultad para caminar....

A pesar de las diferencias entre deterioro cognitivo y demencia (leve), recientes

estudios llevados a cabo mediante técnicas de neuroimagen demuestran que las personas con deterioro cognitivo presentan un mayor riesgo de sufrir demencia, por lo que se tiende a pensar que es una fase inicial de la misma.

La causa se encuentra en el deterioro de las células cerebrales y, aunque afecte principalmente a personas mayores, no se trata de una consecuencia normal del envejecimiento, a diferencia del deterioro cognitivo. En función de la región afectada, se dará un tipo u otro de demencia. Por ejemplo, el hipocampo, que es el centro del aprendizaje y memoria, suele verse afectado antes que otras regiones, razón por la cual la pérdida de memoria es uno de los primeros síntomas de las demencias. También, la causa de la misma puede estar vinculada a otras situaciones, como depresión, efectos secundarios de los medicamentos, consumo excesivo de alcohol, problemas de tiroides, deficiencias de vitaminas...

Por el momento, no existen tratamientos efectivos para retrasar o detener el avance de la demencia, aunque sí encontramos fármacos que pueden ayudar al paciente a paliar temporalmente los síntomas, así como medidas no farmacológicas, destinadas a mejorar la vida de estas personas.

### **Anticolinérgicos, demencia y ancianos**

Las personas de mayor edad tienen una mayor probabilidad de estar expuestas a los fármacos anticolinérgicos, y por tanto a sus efectos adversos, debido a su elevada comorbilidad y al alto consumo de medicamentos. En cuanto a sus efectos cognitivos, estos van a depender de la carga total anticolinérgica, de la función cognitiva de base y de la variabilidad individual farmacocinética y farmacodinámica. Tanto el metabolismo como la excreción de estos fármacos se ven disminuidos con la edad; así como el cerebro, a medida que envejece, tiene una menor actividad colinérgica (disminuye la síntesis de acetilcolina o el número de receptores de la misma), facilitándose que se rebase el umbral sintomático por efecto anticolinérgico a esta edad. Como consecuencia de esto, encontramos la falta de concentración y pérdida de memoria y, en personas con déficit cognitivo, exacerbación de dichos síntomas y deterioro funcional originando falsos diagnósticos de demencia o deterioro cognitivo leve. Es importante tener en cuenta que la polifarmacia incrementa la acción anticolinérgica, así como comorbilidades (diabetes tipo 2, enfermedad de Parkinson) pueden incrementar los efectos adversos cognitivos.

Se ha planteado que en los ancianos existe la posibilidad de instauración de un círculo vicioso consistente en que necesitan tratamientos que acarreen efectos secundarios, que a su vez requieran la adición de un tratamiento anticolinérgico, que a su vez conllevará otros efectos secundarios. Los agentes anticolinérgicos son prescritos frecuentemente en los ancianos, sobretodo benzodiazepinas de vida media larga, relajantes musculares y amitriptilina.

Las bases biológicas de estos citados efectos cognitivos son aún desconocidas, aunque se especula que puede estar relacionado con un incremento de la atrofia cerebral y un menor metabolismo de la glucosa en el cerebro. La neurodegeneración puede estar causada por un menor número de sinapsis debido a un aumento del depósito de beta-amiloide o la disminución de los niveles cerebrales de fosfatidilcolina. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para dilucidar los mecanismos biológicos en animales o modelos celulares, o bien relacionando la neuropatología con la duración del tratamiento anticolinérgico en autopsias.

A pesar de todos estos citados riesgos, el uso de estos fármacos es muy frecuente y habitual en personas mayores en la práctica clínica, también debido a que muchos grupos farmacológicos con miembros con acción anticolinérgica; de hecho, representan 14 de los 25 fármacos más prescritos en ancianos. Es cierto que no siempre hay alternativas, pero en muchas otras ocasiones los facultativos no son conocedores de otras opciones que barajar, que supondrían un menor riesgo para este colectivo.

### **Medición de los efectos cognitivos**

Existen una serie de métodos dedicados a esta medición, la mayoría de los cuales se basan en la afectación que se produce en las funciones cognitivas. Sin embargo, y debido a que no se conoce con precisión cuáles son los fármacos anticolinérgicos que atraviesan la barrera hematoencefálica o en qué grado, las inferencias acerca de la acción en el SNC pueden no ser correctas.

Un ejemplo es la técnica basada en la medición de la actividad anticolinérgica en suero (SAA), relacionando un peor rendimiento cognitivo a mayor SAA. Así se ha podido demostrar que fármacos sin actividad colinérgica a dosis bajas, sí que la presentan a dosis más altas, como serían diazepam, digoxina, fentanilo, furosemida... Sin embargo, no es un

método completamente válido, puesto que puede positivizarse con la polifarmacia, y/o por reacción endógena, así como no es representativo de los efectos de los fármacos en el cerebro vivo.

## OBJETIVOS

- Conocer si existe relación entre el uso del tratamiento anticolinérgico y el deterioro cognitivo; así como la magnitud del problema, sobretodo en las personas mayores
- Conocer el grado de deterioro cognitivo alcanzado, mediante diferentes métodos de medición de la acción anticolinérgica

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de los efectos cognitivos de los fármacos anticolinérgicos, mediante la búsqueda de trabajos en la base de datos PubMed empleando como término de búsqueda <<anticholinergic and dementia>>. Como resultado, se obtuvieron del orden de 1000 artículos, por lo que fue necesaria una estricta selección de los mismos. La búsqueda se centró por tanto en aquellos trabajos más recientes, y dentro de ellos, artículos de revisión, así como ensayos clínicos llevados a cabo en población geriátrica, estudios de cohorte retrospectivos y prospectivos y estudios de caso-control. No se pusieron restricciones en cuanto al idioma. Se consultaron los títulos, abstracts y textos completos de todos aquellos que cumplían los criterios de selección y se escogieron aquellos que valoraban la acción anticolinérgica sobre la función colinérgica y los síntomas expresados en los pacientes.

También fue necesario el empleo de otros artículos extraídos de otras fuentes, tales como la editorial Elsevier, y bases de datos como scielo. Se consultaron páginas web para conocer los aspectos relacionados con la demencia y el deterioro cognitivo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han consultado numerosos estudios, algunos de los cuales se van a resumir aquí.

El estudio de cohorte longitudinal de 54 meses de Jessen et al.<sup>2</sup> de 2010 fue realizado sobre 2605 pacientes de una edad entorno a los 75 años, seleccionados de los registros de GP. Cada 18 meses se llevó a cabo un seguimiento clínico, de la medicación y medidas neuropsicológicas. La medicación fue definida de acuerdo a la lista desarrollada por Chew<sup>2</sup>, basada en la actividad colinérgica en suero; y se trataba fundamentalmente de agentes cardiovasculares, analgésicos y antiinflamatorios, antidiabéticos y antidepresivos. El diagnóstico de demencia se hizo utilizando métodos estándar (criterios DSM-IV). Con todo ello, 220 fueron diagnosticados de demencia. En resumen, se puso de manifiesto que el empleo en mayores de 75 años se asociaba significativamente a un mayor riesgo de demencia a los 54 meses, siendo aún mayor con fármacos más potentes. Sin embargo, después de ajustar según sexo, edad, nivel educativo, presencia de depresión y el estatus de la lipoproteína E4, se encontró un incremento de riesgo estadísticamente significativo para cualquier medicación anticolinérgica; mayor para aquellos clasificados como con actividad anticolinérgica elevada.

Una fortaleza de este estudio es el uso de métodos estandarizados para el diagnóstico de demencia, pero no ofrece detalles en los resultados ni en los métodos. Los fármacos a los que estaban expuestos los ancianos no tenían una alta carga anticolinérgica y la influencia de la duración del tratamiento no fue medida. Sus resultados podrían ser generalizados para los ancianos que reciben atención primaria, pero no para institucionalizados u otros.

El estudio longitudinal de cohortes de Ancelin et al.<sup>3</sup> sobre ancianos sanos, tenía el objetivo de dilucidar si el uso de anticolinérgicos durante un año se relacionaba con el deterioro cognitivo leve, así como si con el uso a largo plazo se desarrollaba demencia. Para ello, se reclutaron a 372 participantes, mayores de 60 años, que no presentaban empeoramiento cognitivo en el inicio; a los cuales se les cuantificó la carga anticolinérgica a la que estaban expuestos en función de los medicamentos que recibían, su efecto anticolinérgico y sus interacciones. Todo ello se estableció entorno a una clasificación de 0 a 3 (desde el no uso de fármacos AC a uso de fármacos con alta carga AC). Se hizo un

seguimiento durante 8 años, midiéndose anualmente la capacidad cognitiva. Se evidenció que un consumo anterior de anticolinérgicos estaba relacionado con un peor rendimiento en atención, tiempo de reacción, memoria tardía verbal, memoria narrativa, tareas visuoespaciales y lenguaje. Por el contrario, ni la capacidad de razonamiento ni memoria implícita e inmediata, se veían afectadas. Los diagnósticos de deterioro cognitivo leve fueron de un 80% de los ancianos medicados con anticolinérgicos, frente a un 35% de los no medicados. Sin embargo, en el riesgo de desarrollar demencia en ambos grupos no se observaban diferencias.

Como conclusión establecieron que el uso de anticolinérgicos parece aumentar la probabilidad de desarrollar un deterioro cognitivo leve, pero no demencia, es decir, que la presencia de empeoramiento cognitivo leve secundario a medicación anticolinérgica no tiene por qué ser un factor predisponente al desarrollo de demencia.

El riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer, por contra, sí que se vio incrementado ante el consumo continuado de esta medicación en el 3-City Study<sup>4</sup> (estudio de cohorte prospectiva). Dicho estudio fue llevado a cabo en tres ciudades francesas (Bordeaux, Dijon y Montpellier) con el objetivo de conocer la relación entre las enfermedades vasculares y demencia en personas mayores. Se reclutó entre 1999 y 2001 una muestra de 7123 pacientes de 65 años o mayores sin deterioro cognitivo al inicio, a los que se sometió a 4 años de seguimiento. Ellos mismos fueron los encargados de registrar la medicación que recibían (así aseguraban que no solo se tenía en cuenta la medicación prescrita) y en función de ello fueron clasificados en 'usuarios continuos' (uso de anticolinérgicos en el inicio y a los 2 años, n= 319), 'usuarios discontinuos' (uso sólo al inicio, n= 175) y 'no usuarios'. Los tratamientos más utilizados eran los antidepresivos, los antiespasmódicos gástricos y vesicales y antihistamínicos de primera generación. El diagnóstico de demencia fue establecido por expertos empleando métodos estandarizados, y se llevó a cabo tanto a los 2 como a los 4 años de seguimiento. Como resultado se obtuvo que los varones presentaban peor función ejecutiva y memoria visual, mientras que las mujeres, peor fluencia verbal y función cognitiva global. 221 pacientes fueron diagnosticados con demencia leve. Aunque el riesgo de demencia se vio incrementado tanto en el grupo de usuarios continuos y discontinuos, ningún resultado fue estadísticamente significativo (los intervalos de confianza eran demasiado elevados).

Igualmente se calculó el riesgo de enfermedad de Alzheimer, que también se vio incrementado en ambos grupos, pese que a solo en los usuarios continuos resultó ser estadísticamente significativo. La precisión de este estudio se ve en entredicho debido al corto periodo de seguimiento y a los pocos casos de demencia diagnosticados.

Gray et al.<sup>5</sup> (2015) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectiva sobre una base de 3434 pacientes, de una edad igual o superior a 65 años, que no presentaban demencia al comienzo del mismo (datos procedentes del estudio *Adult Changes in Thought (ACT)*) . Se llevó a cabo un seguimiento tanto al inicio como a los 2 años, para conseguir información de su estado cognitivo y de salud. Su medicación fue calificada siguiendo los criterios establecidos en 2012 por *American Geriatrics Society Beers*, y se escogió aquellos pacientes con medicación con alta carga anticolinérgica; así como el diagnóstico de demencia y de enfermedad de Alzheimer se llevó a cabo mediante métodos estandarizados. Se quiso estudiar el efecto acumulativo de los fármacos, por lo que se consultaron bases de prescripciones para comprobar la medicación de los participantes del estudio durante los 10 años anteriores. Los tratamientos más utilizados fueron los antidepresivos, antihistamínicos de primera generación y antiespasmódicos. Como resultado se obtuvo que tras 7,3 años 797 (23'3%) pacientes desarrollaron demencia. Se observó una relación estadísticamente significativa entre demencia/ Alzheimer y un consumo de 10 años de dichos fármacos; siendo mayor el riesgo en aquellos pacientes con una mayor exposición.

Las fortalezas de este estudio es la gran cantidad de casos de demencia, el largo periodo estudiado y el uso de datos de prescripción para conocer la medicación de los pacientes durante la anterior década. De esta forma se pudo evaluar cuáles eran las consecuencias de una exposición prolongada a estos fármacos, excluyendo los efectos debidos a un tratamiento a corto plazo para tratar los primeros síntomas de una enfermedad. Sin embargo, encontramos también limitaciones, como serían que la población estudiada es únicamente caucásica, no conociéndose si hay diferencias con otras etnias y que sólo se ha consulado la medicación prescrita, habiendo podido los pacientes utilizar medicación no prescrita con carga anticolinérgica.

Por último, en un estudio observacional longitudinal y comunitario llevado a cabo por Whalley et al.<sup>6</sup> (2012) analizaron un grupo de 281 ancianos de 77-78 años a los cuales se les había evaluado la inteligencia en la infancia (Scottish Mental Survey) para estimar el grado de deterioro cognitivo y el riesgo de progreso a demencia secundaria a los fármacos anticolinérgicos, diferenciando según género, antecedentes familiares de demencia, educación.... Se emplearon historias clínicas, usos de medicaciones, frecuencia de síntomas emocionales y test estandarizados de función cognitiva para la evaluación. Los ancianos con consumo de fármacos anticolinérgicos potentes presentaron una menor puntuación en la reevaluación en distintas pruebas de medición de su capacidad cognitiva, pero no se evidenció una mayor progresión a demencia en los sujetos que consumían anticolinérgicos, sugiriendo que estos fármacos pueden originar deterioro cognitivo pero no demencia, y concluyendo que la disfunción cognitiva estaría relacionada con las causas que hacen que los pacientes empleen este tratamiento, más que con el consumo en sí mismo. Sí que revela que el género femenino y antecedentes de demencia en padres o hermanos gemelos incrementa el riesgo de demencia. Es importante remarcar que los criterios de inclusión en dicho estudio están marcados por un rango de edades muy estrecho, lo que dificulta la generalización de los hallazgos.

**Tabla 2. Comparativa de los estudios planteados**

ESTUDIO	DURACIÓN/DISEÑO	PARTICIPANTES	RESULTADOS
<b>Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. (Jessen et al., 2010)</b>	54 meses/ estudio de cohortes prospectivas	n= 2605 (> 75 años)	Para cualquier actividad anticolinérgica (modelo ajustado):  HR ajustada = 2'08  P< 0'001  Incremento del riesgo de demencia.

<p><b>Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs (Ancelin et al., 2006)</b></p>	<p>8 años/ estudio de cohorte longitudinal</p>	<p>n= 372 (&gt; 60 años)</p>	<p>Desarrollo de deterioro cognitivo leve: HR = 5,12 (1,94-13,51) 80% ancianos medicados (IC 66-94) 35% ancianos no medicados (IC 30-41) Desarrollo de demencia: no diferencias significativas en ambos grupos Incremento del riesgo de deterioro cognitivo leve, no de demencia</p>
<p><b>Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study (Carrière et al., 1999)</b></p>	<p>4 años/ estudio de cohorte prospectiva</p>	<p>n= 7123 (<math>\geq</math> 65 años)</p>	<p><u>AC y demencia:</u> Usuario continuo: HR= 1'65 (IC 1'00-2'73) Usuario discontinuo: HR= 1'28 (IC 0'59- 2'76) <u>AC y Enfermedad de Alzheimer:</u> Usuario continuo: HR= 1'94 (IC 1'01- 3'72) Usuario discontinuo : HR= 1'72 (IC 0'74- 3'99) Incremento del riesgo de demencia y Alzheimer, pero no estadísticamente significativos</p>

<b>Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study; (Gray et al., 2015)</b>	Media de 7'3 años / estudio de cohorte prospectiva	n= 3434 ( $\geq$ 65 años)	23'2% desarrollaron demencia Relación entre un consumo de 10 años y demencia y Alzheimer: $p < 0'001$
<b>Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia (Whalley et al. 2012)</b>	10 años/ Estudio observacional longitudinal y comunitario	n= 281 (77-78 años)	Desarrollo de deterioro cognitivo ( $p < 0'05$ ) pero no de demencia

A pesar de ser una pequeña muestra de ensayos, se aprecian grandes diferencias en los resultados de unos y otros en cuanto a la posibilidad de desarrollar demencia. Esto muestra las grandes dificultades que plantea el estudio del tema que nos ocupa, puesto que se lleva a cabo en personas de elevada edad, muchas de ellas polimedizadas y con múltiples comorbilidades; es por tanto un grupo muy heterogéneo, al que también sumamos las diferencias entre los que están hospitalizados o institucionalizados. Además, los criterios de inclusión en cada uno de los estudios es diferente y ello puede afectar tanto a los resultados como a la generalización de los mismos.

Sí que podríamos admitir que existe una relación entre el uso de estos fármacos y el deterioro cognitivo, que ya de por sí está asociado a la edad, sobretodo cuando estamos ante un tratamiento de larga duración con fármacos potentes o combinación de fármacos, en altas dosis. Con esto, se considera necesario rebajar la carga anticolinérgica de los ancianos, que es más alta con la polimedización, la edad, el grado de demencia o depresión

y una mala calidad de vida, más aún cuando presentan un deterioro cognitivo antes de comenzar el tratamiento, así como realizar un seguimiento de los mismos para comprobar que la relación beneficio-riesgo sigue siendo positiva.

Es importante recalcar el impacto que provoca el deterioro cognitivo en la persona que lo sufre y en su alrededor al producir, aunque sea en un grado leve, incapacidad cognitiva y funcional. Conlleva por tanto un empeoramiento de la calidad de vida y una mayor dependencia del anciano. Sería necesario una difusión de los resultados hallados entre los facultativos con el objetivo de evitar un aumento de la incidencia de los citados efectos.

Como solución, se plantea la posible sustitución de ciertos fármacos con una mayor carga anticolinérgica por otros con menor carga. No resulta infrecuente no encontrar una alternativa adecuada, así como el desconocimiento de la misma por el propio facultativo. Se rogaría una mayor implicación de toda la comunidad sanitaria en la búsqueda de otros métodos para abordar la farmacología del anciano, que supusieran un menor riesgo y fueran a la vez efectivos.

**Tabla 3. Propuesta de acción clínica**

PACIENTE	ACTUACION
1. Con consumo de AC/ sin deterioro cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuir la polifarmacia</li> <li>- Probar la sustitución de la medicación AC por otra efectiva y tolerada con menor carga AC</li> <li>- Seguimiento del paciente (a medio-largo plazo) en caso de continuar con el tratamiento AC</li> </ul>
2. Con consumo de AC/ con sospecha de deterioro cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valoración cognitiva</li> <li>- Retirar o sustituir la medicación AC por otra efectiva y tolerada con menor carga AC y hacer otra valoración cognitiva</li> <li>- Seguimiento del paciente (a corto-medio plazo) en caso de continuar con el tratamiento AC</li> </ul>
3. Con consumo de AC/ con diagnóstico de deterioro cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprobar las pruebas cognitivas realizadas</li> <li>- Retirar o sustituir la medicación AC por otra efectiva y tolerada con menor carga AC y hacer otra valoración cognitiva</li> </ul>

## CONCLUSIONES

En las personas de edad avanzada se debería tener precaución a la hora de prescribir fármacos anticolinérgicos, puesto que pueden provocar o agravar episodios de confusión. Además, la exposición crónica continuada a estos fármacos puede aumentar la incidencia de deterioro cognitivo, que podría derivar en demencia y enfermedad de Alzheimer.

Por esto, se procurará el empleo de una alternativa terapéutica sin actividad anticolinérgica, y si esto no es posible, se iniciará el tratamiento con dosis bajas y se irán aumentando de forma gradual hasta la mínima dosis eficaz. También, se recomienda revisar la medicación de estos pacientes, sobre todo aquellos que presenten confusión o afectación cognitiva.

Queda todavía un largo camino a seguir en cuanto a la investigación en este tema, no solo en cuanto a establecer claramente la relación entre los fármacos y el empeoramiento cognitivo, sino también en cuanto a los mecanismos que lo provocan.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nolan KA, Blass JP. Preventing cognitive decline. *Clin Geriatr Med* 1992;8: 19-34.ç
2. Jessen, F., Kaduszkiewicz, H., Daerr, M., Bickel, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. et al. (2010a) Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260(suppl 2): S111–115.
3. Ancelin, M., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A., Touchon, J. and Ritchie, K. (2006) Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 332: 455–459.
4. Carrière, I., Fourrier-Reglat, A., Dartigues, J., Rouaud, O., Pasquier, F., Ritchie, K. et al. (2009) Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 169: 1317–1324.
5. Gray, S., Anderson, M., Dublin, S., Hanlon, J., Hubbard, R., Walker, R. et al. (2015) Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 175: 401–407.

6. Whalley, L., Sharma, S., Fox, H., Murray, A., Staff, R., Duthie, A. et al. (2012) Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia. *J Alzheimers Dis* 30: 253–261.
7. Pfistermeister B, TuÈmena T, Gaûmann K-G, Maas R, Fromm MF (2017) Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLoS ONE* 12(2): e0171353. doi:10.1371/journal.pone.0171353
8. Ruxton, K., Woodman, Rj., Mangoni, A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis (2015) *Br J Clin Pharmacol* 80:2 (209-220)
9. <http://www.alz.org>
10. López Álvarez, J., Zea Sevilla, MA., Agüera Ortiz, L., Fernández Blázquez, MA., Valentí Soler, M., Martínez-Martín, P. (2013) Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento de las personas mayores, *Elsevier*.
11. Gray, S., Hanlon, JT. (2016) Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*, Vol 7(5) 217-224
12. Chew, M., Mulsant, B., Pollock, B., Lehman, M., Greenspan, A., Mahmoud, R. et al. (2008) Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 56: 1333-1341.