

Antagonismo farmacológico entre anticolinérgicos y fármacos para el Alzheimer ¿mito o realidad?

El Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Zamora ha diseñado una estrategia para impulsar la revisión de las prescripciones en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) que, además, están en tratamiento con fármacos anticolinérgicos. Los resultados han sido publicados recientemente en la Revista Española de Geriatria y Gerontología en el artículo titulado [“Valoración del riesgo/beneficio en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. A propósito de una interacción”](#).

Importancia de la interacción

La [EA](#) es el tipo de demencia más frecuente y representa hasta el 70% de los casos de demencia. Aunque actualmente no se conoce ningún tratamiento capaz de curar o prevenir la enfermedad, están comercializados en España para su tratamiento sintomático: a) Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE): donepezilo, rivastigmina y galantamina; autorizados para la EA leve o moderada; b) Antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-Aspartato: memantina; autorizado para la EA moderada y grave.

Con el fin de tratar comorbilidades asociadas a los IACE, es frecuente la prescripción de fármacos con efectos **anticolinérgicos** en pacientes con EA ([Carnahan 2004](#) y [Johnell 2008](#)). Su uso **contrarresta la modesta eficacia de los IACE** ([Birks 2006](#)), dado que ejercen su efecto farmacológico por un mecanismo de acción opuesto **y favorecen la aparición de toxicidad anticolinérgica** ([Sink 2008](#)) que se asocia con múltiples efectos adversos sobre el sistema nervioso, tanto periféricos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria o visión borrosa, entre otros) como centrales (delirium y deterioro cognitivo). La intensidad de los efectos adversos depende de la carga anticolinérgica acumulada en el conjunto de medicamentos, de la función cognitiva de base y aumenta con la edad.

Los fármacos anticolinérgicos reducen la eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Además, se consideran inapropiados en pacientes de edad avanzada y en pacientes con demencia, al incrementar el riesgo de deterioro cognitivo y potenciar los síntomas conductuales y psicológicos.

Intervención: objetivos y metodología

Los farmacéuticos realizaron un estudio con el objetivo de conocer la prevalencia de prescripción concomitante de IACE y anticolinérgicos en el Área de Salud de Zamora, identificar los pacientes afectados por esta interacción e informar a los médicos responsables para que valorasen la idoneidad de los tratamientos y mejorar así, su eficacia y seguridad.

Para ello, se seleccionaron pacientes en tratamiento con IACE y algún fármaco anticolinérgico en el primer trimestre de 2015. Para la identificación de anticolinérgicos, se utilizó como referencia la revisión de [Durán et al.](#), la cual se adaptó a los fármacos comercializados y financiados en nuestro país, asignando una puntuación a cada fármaco en función de su potencia anticolinérgica (1: baja potencia; 2: alta potencia). La relación de fármacos con alta y baja potencia anticolinérgica, se muestra en la siguiente tabla:

Fármacos con ALTA potencia anticolinérgica

Acridinio bromuro, Amitriptilina, Atropina, Biperideno, Butilescopolamina, Clomipramina, Clorpromazina, Clozapina, Dexclorfeniramina, Doxepina, Escopolamina, Fesoterodina, Flufenazina, Glicopirronio bromuro, Hidroxizina, Imipramina, Ipratropio bromuro, Levomepromazina, Mebeverina, Mepiramina, Nortriptilina, Oxibutinina, Pinaverio bromuro, Prociclidina, Tiotropio bromuro, Tizanidina, Tolterodina, Trihexifenidilo, Trimipramina.

Fármacos con BAJA potencia anticolinérgica

Amantadina, Baclofeno, Bromocriptina, Carbamazepina, Cetirizina, Citalopram, Clonazepam, Codeína, Ciclobenzaprina, Diazepam, Disopiramida, Domperidona, Entacapon, Fentanilo, Fexofenadina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Haloperidol, Ketorolaco, Litio, Loratadina, Meperidina, Metadona, Metocarbamol, Mirtazapina, Morfina, Olanzapina, Oxcarbazepina, Oxidodona, Paroxetina, Pimozida, Quetiapina, Ranitidina, Risperidona, Teofilina, Tramadol, Trazodona, Triazolam.

* Clasificación adaptada de [Durán et al.](#)

Los datos de fármacos dispensados, edad y sexo de los pacientes, fueron obtenidos del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico Concyliya, que contiene información sobre especialidades farmacéuticas dispensadas con receta del SNS por las oficinas de farmacia de Castilla y León.

Se proporcionó a cada médico una nota informativa sobre la interacción, la relación de pacientes afectados y **recomendaciones** para optimizar la farmacoterapia en la EA:

- Antes de iniciar tratamiento para la EA, revisar el plan terapéutico con el fin de minimizar o retirar, si es posible, fármacos con efectos anticolinérgicos.
- En caso de que sea necesario iniciar tratamiento con antipsicóticos, son de elección risperidona o haloperidol, durante el menor tiempo posible.
- Hacer un seguimiento regular del paciente y valorar la retirada del IACE o memantina si se detecta falta de eficacia o en caso de que ésta sea incierta.

Con el fin de establecer si existía correlación entre tomar IACE y anticolinérgicos de forma concomitante, **se realizó un análisis sobre la prescripción de estos fármacos en mayores de 65 años**. Por otro lado, se analizó si en los meses post-intervención (junio-julio de 2015) se había reducido o eliminado la carga anticolinérgica de los pacientes, o bien, se había retirado el IACE.

Resultados

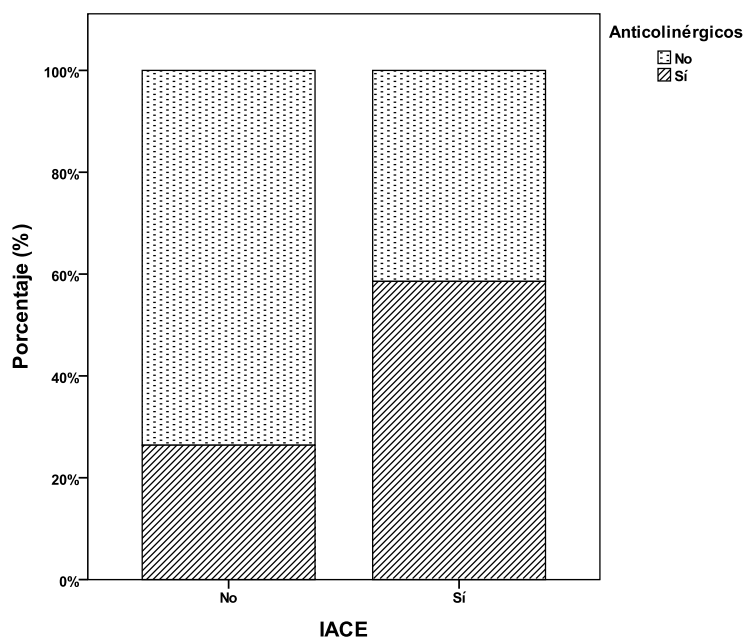
Se incluyeron en el estudio 486 pacientes, lo que supone que un **59,0% de los pacientes con EA del Área, estaban en tratamiento con anticolinérgicos**. El 66,0% eran mujeres, 86,8% mayores de 75 años y tenían prescritos una media de 9,2 fármacos/paciente. El número medio de fármacos anticolinérgicos por paciente fue 1,6; el **38,3%** de ellos **tenían prescritos varios fármacos anticolinérgicos** y el **23,9%** algún fármaco de **alta potencia** anticolinérgica.

En cuanto a la **carga anticolinérgica** acumulada por paciente, el 90,9% obtuvieron una puntuación entre 1 y 3 y el 9,1% obtuvieron una puntuación entre 4 y 6; estos últimos, con un promedio de 80,3 años y 3,5 fármacos anticolinérgicos/paciente.

Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en la interacción con los IACE fueron antidepresivos (37,0%) y antipsicóticos (31,9%).

En la población mayor de 65 años, se encontró una **asociación** estadísticamente significativa **entre tomar IACE y tomar anticolinérgicos de forma concomitante** ($p < 0,001$). Es más probable tomar anticolinérgicos entre quienes toman IACE que entre los que no toman IACE (OR= 3,9; IC= (3,4-4,6)).

Prescripción de IACE y anticolinérgicos en pacientes >65 años (n=42.972)



* IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa

El análisis realizado **post-intervención** reveló que **desapareció la interacción en el 32%** de los pacientes comunicados; además, a 49 pacientes se les retiró algún fármaco anticolinérgico, lo que **disminuyó la carga total del tratamiento**. Los pacientes con carga anticolinérgica acumulada más elevada (de 4 a 6), la redujeron una media de 1,5 puntos.

Además, **se retiraron un total de 129 fármacos anticolinérgicos**, siendo los más frecuentes: trazodona (15,5%), mepiridina (14,7%), risperidona (11,6%) y haloperidol (11,6%). Los antipsicóticos (34,9%), antidepresivos (24,8%) y broncodilatadores (22,5%) fueron los grupos terapéuticos más frecuentemente eliminados.

Conclusiones

A la vista de los resultados obtenidos los autores concluyen que **la prevalencia de la interacción entre IACE y anticolinérgicos es relevante**, considerando que además afecta a población vulnerable. **Proporcionar a los médicos información** en base a la evidencia disponible sobre la interacción, los fármacos implicados y su potencia anticolinérgica, podría ser una herramienta de ayuda a la toma de decisiones clínicas, lo que **permitiría mejorar la seguridad y los resultados en salud de los pacientes**.

Para disminuir la iatrogenia y los efectos de la interacción es importante valorar la necesidad de utilizar fármacos anticolinérgicos en pacientes con demencia, evaluar periódicamente su efectividad e interrumpir o reemplazar estos fármacos por otros con menos potencia anticolinérgica.

Autores: M^a Jesús Hernández Arroyo y Alfonso Díez Madero
Servicio de Farmacia – Gerencia de Atención Primaria de Zamora