

1. Uso de fármacos anticolinérgicos y seguridad en el paciente anciano

USE OF ANTICHOLINERGIC DRUGS AND SAFETY IN THE ELDERLY PATIENT

Ana Isabel Plano Sánchez

Facultativa Especialista de Área en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Comarcal de Jarrío (Asturias).

RESUMEN

La polimedición es cada vez más frecuente en las personas mayores asociándose a una prescripción inapropiada de medicamentos y mayor aparición de efectos adversos. En la actualidad, la prevalencia de uso de fármacos anticolinérgicos o con actividad anticolinérgica es alta en las personas mayores. Los efectos de estos medicamentos son acumulativos, a esto se le conoce como carga anticolinérgica, que está asociada a efectos adversos tanto a nivel central como periférico del sistema nervioso. Se han desarrollado varios métodos para calcular la carga anticolinérgica y de esta manera poder estimar el riesgo que tiene el paciente de desarrollar efectos adversos. La actividad anticolinérgica y el cálculo del riesgo son los métodos más usados para poder predecir la aparición de efectos adversos fundamentalmente en las personas de edad avanzada. Estas herramientas son importantes a la hora de llevar a cabo una prescripción de los medicamentos segura sobretodo en las personas mayores y con comorbilidades. Por esto, es necesario llevar a cabo una prescripción prudente con la ayuda de estas herramientas y estableciendo estrategias de prescripción y deprescripción para potenciar la seguridad de los pacientes mayores de 65 años.

Palabras clave: Fármacos anticolinérgicos, seguridad, paciente anciano, polimedición, prescripción, efectos adversos, carga anticolinérgica, actividad anticolinérgica.

ABSTRACT

Polypharmacy is becoming more frequent in the elderly, being associated with an inappropriate prescription of medications and a greater appearance of adverse effects.

Currently, the prevalence of the use of anticholinergic drugs or drugs with anticholinergic activity is high in the elderly. The effects of these medications are cumulative, this is known as anticholinergic load, which is associated with adverse effects both at the central and peripheral levels of the nervous system.

Several methods have been developed to calculate the anticholinergic load and thus be able to estimate the patient's risk of developing adverse effects. Anticholinergic activity and risk calculation are the most widely used methods to predict the appearance of adverse effects, mainly in the elderly. These tools are important when carrying out a safe medication prescription, especially in the elderly and with comorbidities. For this reason, it is necessary to carry out a prudent prescription with the help of these tools and establishing prescription and deprescription strategies to enhance the safety of patients over 65 years of age.

Keywords: Anticholinergic drugs, safety, elderly patient, poly medication, prescription, adverse effects, anticholinergic load, anticholinergic activity.

1. INTRODUCCIÓN

La polimedición se define como la toma simultánea de muchos medicamentos. Está relacionada con una mayor aparición de efectos adversos, siendo esta relación más fuerte con la toma de más de 5 medicamentos. En Estados Unidos, más de un tercio de los medicamentos son consumidos por personas mayores de 65 años, representando un 15% de la población. La polimedición aumenta el riesgo de tener más combinaciones de fármacos inapropiados en personas mayores. Esto sumado a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que sufren las personas mayores, donde la semivida del fármaco y la proporción de fármaco libre en el organismo se ven incrementadas hace a las personas mayores más susceptibles de sufrir efectos adversos.

En España, la prevalencia de personas mayores de 65 años polimedizadas es de alrededor del 50%, con una media de 9 medicamentos por paciente. En el resto de países hay diferencias y es variable pero coincidiendo en todos con un crecimiento constante (1).

La tasa de eventos adversos en ancianos se ha estimado en 50/1000 personas al año, siendo el 38% graves o fatales y el 28% prevenibles originando el 5-19% de los ingresos hospitalarios. Se distinguen determinados tipos de fármacos de riesgo para la población anciana que pueden pasar desapercibidos, pues sus efectos adversos tienden a confundirse con los síntomas de la propia patología, como por ejemplo los antidepresivos tricíclicos, fármacos anticolinérgicos, benzodiazepinas y antipsicóticos. Los anticolinérgicos se han asociado a mayor riesgo de caídas así como deterioro de la función cognitiva.

Hay múltiples razones por las cuales las personas mayores son especialmente susceptibles a tener problemas con la polimedición (2):

- Cambios en el metabolismo y disminución del aclaramiento de los fármacos. El riesgo aumenta a medida que aumenta la cantidad de fármacos prescritos.
- Incremento de las interacciones fármaco-fármaco y de la prescripción inapropiada.

Tabla 1. Criterios de Beers para medicamentos anticolinérgicos potencialmente no adecuados en ancianos considerando el diagnóstico. (Elaboración propia) (3).

DIAGNÓSTICO	MEDICAMENTO	MOTIVO	SEVERIDAD
Arritmias	Antidepresivos tricíclicos	Efectos proarrítmicos y alargan intervalo QT	ALTA
Daño cognitivo	Anticolinérgicos	Efectos sobre el sistema nervioso	ALTA
Estreñimiento crónico	Anticolinérgicos	Pueden exacerbar el estreñimiento	BAJA
Incontinencia de estrés	Anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos	Poliuria y agravar incontinencia	ALTA
Uropatía obstructiva	Anticolinérgicos	Pueden disminuir flujo urinario y ocasionar retención urinaria	ALTA
Síncope y caídas	Antidepresivos tricíclicos	Riesgo de producir ataxia, daño en función psicomotora	ALTA

- La polimedición fue un factor independiente de riesgo de fractura de cadera en personas mayores en un estudio de casos controles, un determinado número de principios activos se relacionaron con un aumento del riesgo de fracturas (principios activos que actúan a nivel del sistema nervioso central).
- La polifarmacia aumenta la posibilidad de llegar a la llamada "cascada terapéutica". Esto es que la prescripción de un medicamento lleva a la prescripción intentando tratar un efecto adverso que provoca el primer fármaco y pasa desapercibido.
- Problemas de adherencia al tratamiento, fundamentalmente los pacientes con patologías visuales o cognitivas.

Se han desarrollado varios criterios por paneles de expertos en Canadá y en los Estados Unidos para garantizar la calidad de la prescripción y el uso de medicamentos en personas mayores. Los criterios más utilizados son los criterios de Beers que agrupan a los medicamentos en 5 categorías:

- Potencialmente inapropiados: deberían estar contraindicados en pacientes mayores

TABLA I: Criterios Beers para medicamentos potencialmente no adecuados en ancianos: considerando el diagnóstico o la condición clínica:

Ref: Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in older Adults. Results of a US Consensus Panel of Experts. Arch Intern Med. 2003;163:2716-2724

DIAGNÓSTICO	MEDICAMENTO	MOTIVO	SEVERIDAD
Anorexia y malnutrición	Estimulantes del SNC (metilfenidato y fluoxetina)	Supresión del apetito	Alta
Arritmias	Antidepresivos tricíclicos (imipramina, doxepina, amitriptilina)	Efectos proarrítmicos y capacidad de producir cambios en el intervalo QT	Alta
Daño cognitivo	Anticolinérgicos, antiespasmódicos, relajantes musculares, estimulantes SNC	Efectos adversos sobre el SNC	Alta
Depresión	Benzodiazepinas de larga acción. Metildopa	Puede producir o exacerbar la depresión	Alta
Enfermedad de Parkinson	Metoclopramida, antipsicóticos típicos, tacrina	Efectos extrapiramidales	Alta
Epilepsia o crisis convulsivas	Bupropion, clozapina, clorpromazina	Pueden disminuir el umbral convulsivo con riesgo de crisis convulsivas	Alta
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Benzodiazepinas de acción larga	Efectos adversos sobre el SNC	Alta
Estreñimiento crónico	Bloqueantes de canales de calcio, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos	Puede exacerbar el estreñimiento	Baja
Hipertensión	Fenilpropanolamina, pseudoefedrina	Pueden elevar la presión arterial	Alta
Hiponatremia	Antidepresivos ISRS	Pueden exacerbar la hiponatremia	Baja
Incontinencia de estrés	Alfabloqueantes, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas de acción larga	Pueden producir poliuria y agravar la incontinencia	Alta
Insomnio	Descongestivos sistémicos, teofilina, metilfenidato	Efectos estimulantes del SNC	Alta
Insuficiencia cardíaca	Disopiramida, sales con alto contenido en sodio	Efecto inotrópico negativo. Riesgo de retención de líquidos y exacerbación de la insuficiencia cardíaca	Alta
Obesidad	Olanzapina	Riesgo de estimular el apetito e incrementar el peso	Baja
Obstrucción de vías urinarias (uropatía obstructiva)	Anticolinérgicos, antihistamínicos, antiespasmódicos gastrointestinales, relajantes musculares, oxibutinina, tolterodina, antidepresivos, descongestivos sistémicos	Pueden disminuir el flujo urinario y ocasionar retención urinaria	Alta
Síncope y caídas	Benzodiazepinas de acción corta e intermedia, antidepresivos tricíclicos	Riesgo de producir ataxia, daño en la función psicomotora, síncope y caídas	Alta
Trastornos de coagulación o en tratamiento con anticoagulantes	AAS, antiinflamatorios no esteroideos, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel	Riesgo de hemorragia (necesidad de ajustar la dosis)	Alta
Úlcera gástrica o duodenal	Antiinflamatorios no esteroideos y AAS	Riesgo de exacerbar las úlceras o producir nuevas.	Alta

Figura 1. Criterios de Beers para medicamentos potencialmente no adecuados en ancianos considerando el diagnóstico.(3) Panel B the 2019 AGSB-CUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.

- Prescripción con precaución
- Precaución en ciertas condiciones
- Interacciones fármaco-fármaco
- Fármacos ajustados a función renal

Una limitación de los criterios de Beers es que muchos de los principios activos incluidos en la lista son de los comercializados en Estados Unidos y algunos no coinciden con los autorizados en nuestro país. Éstos se actualizan periódicamente, la última versión fue la de 2019 donde se introdujeron los siguientes cambios:

- Contraindicado el uso concomitante de opioides con benzodiacepinas de larga duración, ya que incrementan el riesgo de sedación y de sufrir efectos adversos como depresión respiratoria.
- Los antagonistas de los receptores H2 pueden ser prescritos en pacientes con demencia aunque están contraindicados en pacientes con delirio.

- Contraindicado el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en pacientes con antecedentes de caídas o fracturas.

En la figura 1 se muestran los criterios de Beers para medicamentos potencialmente no adecuados en ancianos considerando el diagnóstico o la condición clínica y en la figura 2 los independientes del diagnóstico y la condición clínica. En la tabla 1 se muestran donde se sitúan los anticolinérgicos.

Existen otras herramientas que tratan de identificar los principios activos inapropiados en los pacientes mayores. Entre ellas, están los criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions), que en varios estudios identificaron una elevada proporción de personas mayores que requirieron hospitalización como resultado de efectos adversos relacionados con la medicación (2).

La figura 3 muestra los criterios STOPP y la figura 4 los criterios START. Los criterios STOPP elaboran una lista de me-

TABLA II. Criterios Beers para medicamentos potencialmente no adecuados en ancianos: independiente del diagnóstico o la condición clínica (adaptados a comercialización en España)

MEDICAMENTO	MOTIVO	SEVERIDAD
Aceite de parafina	Riesgo potencial de aspiración y efectos adversos	Alta
Amiodarona	Riesgo de alteraciones del intervalo QT	Alta
Amitriptilina (sola o asociada a perfenazina)	Potentes propiedades anticolinérgicas y sedantes. No es el antidepresivo de elección.	Alta
Anticolinérgicos y algunos antihistamínicos (clorfeniramina, difenhidramina, hidroxizina, ciproheptadina, prometazina, dexclorfeniramina)	Algunos antihistamínicos tienen importante actividad anticolinérgica. Preferible los antihistamínicos denominados "no sedantes".	Alta
Antiespasmódicos intestinales (dicloverina, alcaloides de belladona)	Tienen importante actividad anticolinérgica y efectividad incierta	Alta
Antiinflamatorios no esteroideos de vida media larga (naproxeno, piroxicam) en tratamientos prolongados	Riesgo potencial de sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal, elevación de la presión arterial e insuficiencia cardíaca	Alta
Benzodiacepinas de acción corta a dosis altas	En esta población dosis bajas pueden ser efectivas y mejor toleradas. No se debe exceder la dosis máxima recomendada	Alta
Benzodiacepinas acción larga	Al tener vida media prolongada, producen sedación prolongada e incrementa el riesgo de caídas y fracturas	Alta
Cimetidina	Efectos adversos a nivel del SNC, incluyendo confusión	Baja
Clonidina	Riesgo potencial de hipotensión ortostática y efectos adversos a nivel del SNC	Baja
Clorpropamida	Al tener vida media prolongada, puede ocasionar hipoglucemia	Alta
Dextropropoxifeno	Ofrece pocas ventajas como analgésico	Baja
Difenilhidramina	Riesgo de confusión y sedación. No se recomienda utilizar como hipnótico	Alta
Digoxina (dosis >0,125 mg/día, excepto en tratamiento de arritmias auriculares)	Riesgo de toxicidad	Baja
Dihidroergotoxina	No se ha demostrado efectividad	Baja
Dipiridamol	Riesgo hipotensión ortostática	Baja
Disopiramida	Antiarrítmico con potente efecto inotrópico negativo y propiedades anticolinérgicas	Alta
Doxazosina	Riesgo potencial de hipotensión ortostática	Baja
Doxepina	Potentes propiedades anticolinérgicas y sedantes. No es el antidepresivo de elección	Alta
Estrógenos orales (monofármacos)	Riesgo carcinogénico (cáncer de mama y endometrio) y escaso efecto cardioprotector	Baja
Fluoxetina (uso diario)	Al tener vida media prolongada, tiene riesgo de producir excitación del SNC, alteraciones en el sueño y agitación	Alta
Flurazepam	Al tener vida media prolongada, producen sedación prolongada e incrementa el riesgo de caídas y fracturas	Alta
Indometacina	Antiinflamatorio no esteroideo con alta incidencia de efectos adversos sobre el SNC	Alta

MEDICAMENTO	MOTIVO	SEVERIDAD
Ketorolaco	Riesgo potencial de reacciones gastrointestinales graves. Uso restringido a hospitales	Alta
Metildopa	Riesgo potencial de bradicardia y exacerbación de la depresión	Alta
Miorrelajantes (metocarbamol)	Tienen importante actividad anticolinérgica	Alta
Nifedipino acción corta	Riesgo potencial de hipotensión	Alta
Nitrofurantoina	Riesgo potencial de daño renal	Alta
Oxibutinina	Tiene importante actividad anticolinérgica	Alta
Pentazocina	Analgésico opioide con alta incidencia de efectos adversos sobre el SNC (confusión, alucinaciones)	Alta
Petidina	Riesgo potencial de confusión	Alta
Sulfato ferroso (dosis >325 mg)	A dosis mayores no mejora la absorción, incrementando el riesgo de estreñimiento	Baja
Ticlopidina	No ha demostrado mayor efectividad que el AAS como antiagregante plaquetario y sin embargo es menos seguro	Alta

Figura 2. Criterios de Beers para medicamentos potencialmente no adecuados en ancianos sin considerar el diagnóstico.(3) Panel B the 2019 AGSB-CUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.

Tabla 2

Criterios STOPP[®]: herramienta para la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en personas mayores. Las siguientes prescripciones de medicamentos son potencialmente inapropiadas en personas de 65 o más años

A. Sistema cardiovascular

1. Digoxina a dosis superiores a 125 µg/día a largo plazo en presencia de insuficiencia renal^b (*aumento del riesgo de intoxicación*)
2. Diuréticos de asa para los edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca (*no hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas*)
3. Diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión (*existen alternativas más seguras y efectivas*)
4. Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota (*pueden exacerbar la gota*)
5. Bloqueadores beta no cardioselectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*riesgo de broncoespasmo*)
6. Bloqueadores beta en combinación con verapamilo (*riesgo de bloqueo cardíaco sintomático*)
7. Uso de diltiazem o verapamilo en la insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA (*pueden empeorar la insuficiencia cardíaca*)
8. Antagonistas del calcio en el estreñimiento crónico (*pueden agravar el estreñimiento*)
9. Uso de la combinación de AAS y warfarina sin antagonistas H₂ (excepto cimetidina por su interacción con los anticoagulantes) o IBP (alto riesgo de hemorragia digestiva).
10. Dipiridamol como monoterapia para la prevención cardiovascular secundaria (*sin evidencia de eficacia*)
11. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin antagonistas H₂ o IBP (*riesgo de hemorragia*)
12. AAS a dosis superiores a 150 mg día (*aumento del riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia*)
13. AAS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial (*no indicada*)
14. AAS para tratar un mareo no claramente atribuible a enfermedad cerebrovascular (*no indicada*)
15. Warfarina para un primer episodio de trombosis venosa profunda no complicada durante más de 6 meses (*no se ha demostrado un beneficio adicional*)
16. Warfarina para una primera embolia de pulmón no complicada durante más de 12 meses (*no se ha demostrado beneficio*)
17. AAS, clopidogrel, dipiridamol o warfarina con una enfermedad hemorrágica concurrente (*alto riesgo de sangrado*)

B. Sistema nervioso central y psicofármacos

1. ATC con demencia (*riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo*)
2. ATC con glaucoma (*posible exacerbación del glaucoma*)
3. ATC con trastornos de la conducción cardíaca (*efectos proarrítmicos*)
4. ATC con estreñimiento (*probable empeoramiento del estreñimiento*)
5. ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio (*riesgo de estreñimiento grave*)
6. ATC con prostatismo o con antecedentes de retención urinaria (*riesgo de retención urinaria*)
7. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de benzodiazepinas de vida media larga (como clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (como diazepam) (*riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas*)
8. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de neurolépticos como hipnóticos a largo plazo (*riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas*)
9. Uso prolongado de neurolépticos (i.e. más de 1 mes) en el parkinsonismo (*es probable que empeoren los síntomas extrapiramidales*)
10. Fenotiazinas en pacientes con epilepsia (*pueden bajar el umbral convulsivo*)
11. Anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (*riesgo de toxicidad anticolinérgica*)
12. ISRS con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (*hiponatremia inferior a 130 mmol/l no iatrogénica en los dos meses anteriores*)
13. Uso prolongado (más de 1 semana) de antihistamínicos de primera generación, i.e. difenhidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina (*riesgo de sedación y efectos secundarios anticolinérgicos*).

C. Sistema gastrointestinal

1. Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la diarrea de causa desconocida (*riesgo de retraso diagnóstico, pueden agravar un estreñimiento con diarrea por rebosamiento, pueden precipitar un megacolon tóxico en la enfermedad inflamatoria intestinal, pueden retrasar la curación en la gastroenteritis no diagnosticada*)
2. Difenoxilato, loperamida o fosfato de codeína para el tratamiento de la gastroenteritis infecciosa grave i.e. con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o afectación sistémica grave (*riesgo de exacerbación o prolongación de la infección*)
3. Proclorperazina o metoclopramida con parkinsonismo (*riesgo de agravamiento del parkinsonismo*)
4. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas (*está indicada la suspensión o descenso de dosis más precoz para el*

Tabla 2. (continuación)

tratamiento de mantenimiento/profiláctico de la enfermedad ulcerosa péptica, la esofagitis o la enfermedad por reflujo gastroesofágico)

5. Espasmolíticos anticolinérgicos en el estreñimiento crónico (*riesgo de agravamiento del estreñimiento*)

D. Sistema respiratorio

1. Teofilina como monoterapia en la EPOC (*existen alternativas más seguras y efectivas, riesgo de efectos adversos por el estrecho índice terapéutico*)
2. Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento en la EPOC moderada-grave (*exposición innecesaria a los efectos secundarios a largo plazo de los corticoides sistémicos*)
3. Ipratropio inhalado en el glaucoma (*puede agravar el glaucoma*)

E. Sistema musculoesquelético

1. AINE con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de antagonistas H₂, IBP o misoprostol (*riesgo de reaparición de la enfermedad ulcerosa*)
2. AINE con hipertensión moderada-grave (moderada: 160/100 mmHg-179/109 mmHg; grave: igual o superior a 180/110 mmHg) (*riesgo de empeoramiento de la hipertensión*)
3. AINE con insuficiencia cardíaca (*riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca*)
4. Uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis (*los analgésicos sencillos son preferibles y normalmente son igual de eficaces para aliviar el dolor*)
5. Warfarina y AINE juntos (*riesgo de hemorragia digestiva*)
6. AINE con insuficiencia renal crónica^c (*riesgo de deterioro de la función renal*)
7. Corticosteroides a largo plazo (más de 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide o la artrosis (*riesgo de efectos secundarios sistémicos mayores de los corticoides*)
8. AINE o colchicina a largo plazo para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para el alopurinol (*el alopurinol es el fármaco profiláctico de primera línea en la gota*)

F. Sistema urogenital

1. Fármacos antimuscarínicos vesicales con demencia (*riesgo de mayor confusión y agitación*)
2. Fármacos antimuscarínicos vesicales con glaucoma crónico (*riesgo de exacerbación aguda del glaucoma*)
3. Fármacos antimuscarínicos vesicales con estreñimiento crónico (*riesgo de agravamiento del estreñimiento*)
4. Fármacos antimuscarínicos vesicales con prostatismo crónico (*riesgo de retención urinaria*)
5. Bloqueadores alfa en varones con incontinencia frecuente, i.e. uno o más episodios de incontinencia al día (*riesgo de polaquiuria y de agravamiento de la incontinencia*)
6. Bloqueadores alfa con sonda vesical permanente i.e. sonda durante más de dos meses (*fármaco no indicado*)

G. Sistema endocrino

1. Glibenclamida o clorpropamida con diabetes mellitus tipo 2 (*riesgo de hipoglucemia prolongada*)
2. Bloqueadores beta en la diabetes mellitus con frecuentes episodios de hipoglucemia, i.e. 1 o más episodios al mes (*riesgo de enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia*)
3. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o tromboembolismo venoso (*aumento del riesgo de recurrencia*)
4. Estrógenos sin progestágenos en mujeres con útero intacto (*riesgo de cáncer de endometrio*)

H. Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos tres meses)

1. Benzodiazepinas (*sedantes, pueden reducir el sensorio, deterioran el equilibrio*)
2. Neurolépticos (*pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo*)
3. Antihistamínicos de primera generación (*sedantes, pueden reducir el sensorio*)
4. Vasodilatadores de los que se sabe que pueden causar hipotensión en aquéllos con hipotensión postural persistente, i.e. descenso recurrente superior a 20 mmHg de la presión sistólica (*riesgo de síncope, caídas*)
5. Opiáceos a largo plazo en aquéllos con caídas recurrentes (*riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo*)

I. Analgésicos

1. Uso a largo plazo de opiáceos potentes, i.e. morfina o fentanilo, como tratamiento de primera línea en el dolor leve a moderado (*inobservancia de la escalera analgésica de la OMS*)
2. Opiáceos regulares durante más de dos semanas en aquéllos con estreñimiento crónico sin uso simultáneo de laxantes (*riesgo de estreñimiento grave*)
3. Opiáceos a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave (*riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo*)

Figura 3. Criterios STOPP.⁽⁴⁾ Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START [Internet]. [citado 27 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-S0211139X09001310>

Tabla 3

Criterios START^a: herramienta para llamar la atención del médico sobre tratamientos indicados y apropiados. Estos medicamentos debe ser considerados en personas de 65 o más años que tengan las siguientes enfermedades, cuando no exista contraindicación para su uso

A. Sistema cardiovascular

1. Warfarina en presencia de una fibrilación auricular crónica
2. AAS en presencia de una fibrilación auricular crónica, cuando la warfarina esté contraindicada pero no lo esté el AAS
3. AAS o clopidogrel con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica en pacientes en ritmo sinusal
4. Tratamiento antihipertensivo cuando la presión arterial sistólica sea normalmente superior a 160 mmHg
5. Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, cuando la situación funcional sea de independencia para las actividades básicas de la vida diaria y la esperanza de vida superior a 5 años
6. IECA en la insuficiencia cardíaca crónica
7. IECA tras un infarto agudo de miocardio
8. Bloqueadores beta en la angina crónica estable

B. Sistema respiratorio

1. Agonista beta-2 o anticolinérgico inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada
2. Corticosteroide inhalado pautado en el asma o la EPOC moderada a grave, cuando la FEV1 es inferior al 50%
3. Oxigenoterapia domiciliaria continua en la insuficiencia respiratoria tipo 1 ($pO_2 < 8,0$ kPa [60 mmHg], $pCO_2 < 6,5$ kPa [49 mmHg]) o tipo 2 ($pO_2 < 8,0$ kPa [60 mmHg], $pCO_2 > 6,5$ kPa [49 mmHg]) bien documentada

C. Sistema nervioso central

1. Levodopa en la enfermedad de Parkinson idiopática con deterioro funcional evidente y consecuente discapacidad
2. Antidepresivos en presencia de síntomas depresivos moderados a graves durante al menos tres meses

D. Sistema gastrointestinal

1. Inhibidores de la bomba de protones en la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave o la estenosis péptica que precise dilatación.
2. Suplementos de fibra en la diverticulosis sintomática crónica con estreñimiento

E. Sistema musculoesquelético

1. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide moderada a grave activa de más de 12 semanas de duración
2. Bifosfonatos en pacientes que reciben corticosteroides orales a dosis de mantenimiento
3. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida (evidencia radiológica o fractura por fragilidad previa o cifosis dorsal adquirida)

F. Sistema endocrino

1. Metformina en la diabetes mellitus tipo 2 \pm síndrome metabólico (en ausencia de insuficiencia renal)^b
2. IECA o (ARA-2) en la diabetes con nefropatía, i.e. proteinuria franca en el sistemático de orina o microalbuminuria (> 30 mg/24 h) \pm insuficiencia renal en la bioquímica
3. Antiagregantes plaquetarios en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de tabaco)
4. Estatinas en la diabetes mellitus si coexisten uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular

AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina); ARA-2: antagonista del receptor de la angiotensina 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV: volumen espiratorio forzado (*forced expiratory volume*); IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^a START: Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatments. Versión española preparada por AJ Cruz-Jentoft y B Montero-Errasquín.

^b Tasa de filtrado glomerular (GFR) estimada < 50 ml/min.

Figura 4. Criterios START.⁽⁴⁾ Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START [Internet]. [citado 27 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-S0211139X09001310>

dicamentos que consideran potencialmente inapropiadas en personas de 65 años o más. En este listado los fármacos anticolinérgicos estarían agrupados en aquellos que afectan al sistema nervioso central y psicofármacos.

Para los medicamentos anticolinérgicos existen unas herramientas específicas. El Drug Burden Index (DBI), es un modelo que incorpora principios activos con actividad anticolinérgica y sedante, número de principios activos y

dosis diaria. Una alta carga anticolinérgica y sedante está asociada con un empeoramiento cognitivo y de movilidad física. El Zolpidem estuvo asociado en un 21% de las visitas a urgencias por eventos adversos asociados a la medicación en pacientes mayores de 65 años. El deterioro funcional o cognitivo no ha sido asociado cuando los medicamentos con acción sedante y aquellos con actividad anticolinérgica fueron excluidos. Un elevado DBI ha sido asociado con un deterioro funcional y mayor riesgo de caídas en pacientes institucionalizados.(2)

Los fármacos anticolinérgicos son comúnmente prescritos y utilizados para diversas patologías como la incontinencia urinaria, depresión, parkinson, alergias o manejo de náuseas y vómitos. La combinación de varios fármacos con efecto anticolinérgico provoca efectos acumulativos en las personas mayores, polimedicadas y con tratamientos crónicos, afectando fundamentalmente a los pacientes de mayor fragilidad. Es por esto que los pacientes con cierto deterioro cognitivo que tengan asociado a su tratamiento habitual una alta carga anticolinérgica no se debería asociar directamente a un proceso neurodegenerativo. El deterioro cognitivo, el riesgo de caídas da lugar a una disminución de la capacidad para desarrollar las actividades diarias de forma independiente, mayor dependencia de la ayuda de otros y mayor riesgo de aislamiento social, además de provocar mayor número de hospitalizaciones, institucionalización a largo plazo y mortalidad. Por todo esto, es importante valorar de forma global la prescripción y deprescripción de los tratamientos en pacientes mayores y frágiles con actividad anticolinérgica, valorando el riesgo-beneficio y considerar la retirada o la sustitución por otro fármaco menor potencia. Además se recomienda en caso de no poder retirar el tratamiento, utilizar la mínima dosis y el menor tiempo posible.

Prevalencia

Aproximadamente 20-50% de las personas mayores están expuestas a los efectos de estos fármacos de manera continua y el 30-50% de los fármacos que se prescriben para personas mayores tiene potencia anticolinérgica (5).

La institucionalización se considera un factor de riesgo para la prescripción de este tipo de fármacos. Más del 30% de personas institucionalizadas tienen prescrito 2 o más fármacos con actividad anticolinérgica. En cuanto a los ingresos hospitalarios, el número de pacientes que ingresa con uno o más fármacos con potencia anticolinérgica se incrementa a un 79%(5).

Un estudio transversal realizado en centros residenciales para conocer la prevalencia de uso de fármacos con actividad anticolinérgica en pacientes con demencia (utilizando la escala DBI) realizó un análisis, comparando la puntuación DBI entre los diferentes tipos de demencia, e incluyendo varios factores y según el riesgo anticolinérgico estableciendo como punto de corte una puntuación DBI $>0 = 1$. De los 178 residentes que se analizaron el 83% de ellos tenía prescrito algún fármaco con potencia anticolinérgica según la escala DBI. Los residentes con demencia vascular tenían una puntuación media de 1.34 que resultó algo mayor que los diagnosticados de Alzheimer. Además, (6) los pacientes polime-

dicados fueron los que presentaron más caídas, consultas a urgencias e ingresos hospitalarios se asociaron con un mayor DBI.

2. ACETILCOLINA Y FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

El sistema nervioso está formado por:

- Sistema nervioso cerebro espinal (voluntario) que engloba el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico.
- Sistema nervioso vegetativo o autónomo (involuntario) que a su vez se divide en simpático y parasimpático. Las funciones del sistema nervioso autónomo consisten en mantener la homeostasia y coordinación de las respuestas del organismo, de tal manera que actúa a nivel de las glándulas y vísceras sin necesidad del control de la conciencia.

Las neuronas colinérgicas liberan acetilcolina, estableciendo sinapsis en diversas localizaciones a nivel del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico.

La acetilcolina es un neurotransmisor que actúa sobre dos tipos de receptores:

- Nicotínicos: se encuentran en la placa motriz, en el sistema nervioso central, ganglios vegetativos y células cromafines de la médula suprarrenal.
- Muscarínicos: se encuentran en el sistema nervioso, corazón, músculo liso y glándulas exocrinas.

Los fármacos anticolinérgicos se unen a los receptores muscarínicos inhibiendo de forma competitiva y preferente, bloqueando el efecto de la acetilcolina.

2.1. Acciones farmacológicas

Los fármacos anticolinérgicos se prescriben para una gran variedad de patologías, algunos utilizados principalmente por su efecto anticolinérgico como en el caso de la

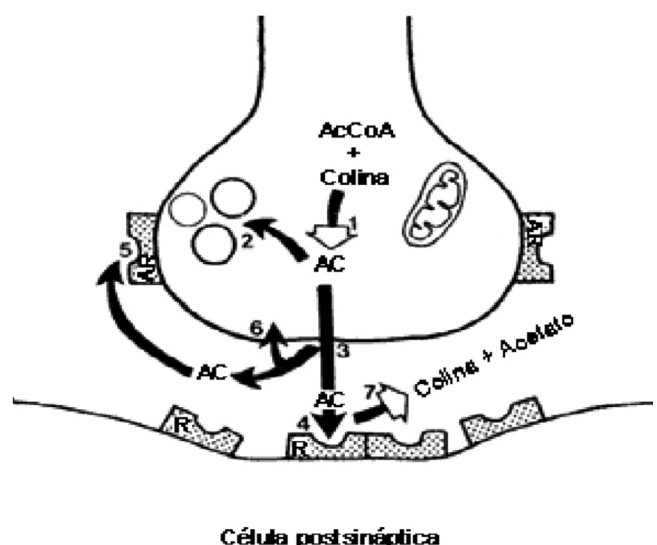


Figura 5. Esquema sinapsis colinérgica.(7) Fidalgo SS. Carga anticolinérgica (medicamentos): deterioro cognitivo y caídas: 27.

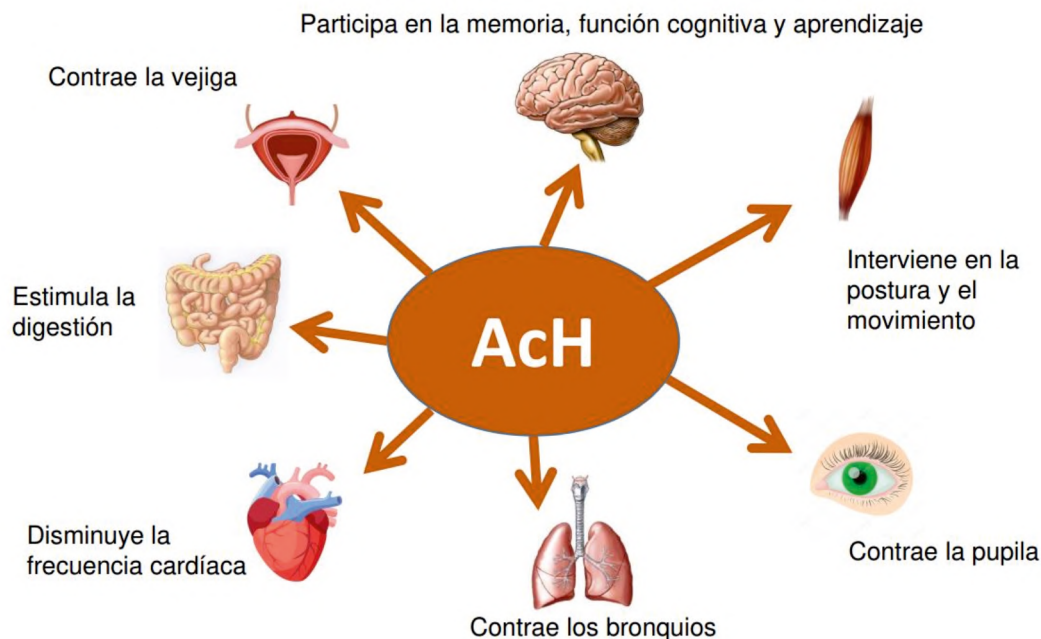


Figura 6. Acciones farmacológicas de los fármacos con actividad anticolinérgica (7). Fidalgo SS. Carga anticolinérgica (medicamentos): deterioro cognitivo y caídas: 27.

incontinencia urinaria aunque otros, como los antiparkinsonianos, no están relacionados con su acción terapéutica principal.

Los fármacos anticolinérgicos actúan a nivel central y periférico, ejerciendo diferentes acciones farmacológicas:

a. Tracto digestivo: reducen drásticamente la secreción salivar generando sequedad de boca. En el estómago inhiben el tono y el peristaltismo dando lugar a un retraso en el vaciado gástrico. A nivel del intestino delgado y grueso reducen el tono, la amplitud y la frecuencia de

las contracciones peristálticas. Reducen el volumen y la acidez gástrica.

b. Sistema cardiovascular: Incremento de la automaticidad del nodo seno auricular, velocidad de conducción del nodo aurículo ventricular, frecuencia y contractilidad cardíacas.

c. Sistema ocular: actúan bloqueando las respuestas del esfínter del iris y del músculo ciliar del cristalino dando lugar a la dilatación de la pupila (midriasis) y paralización de la acomodación (ciclopejía). Todo esto da lu-

Situaciones clínicas en que se utilizan anticolinérgicos

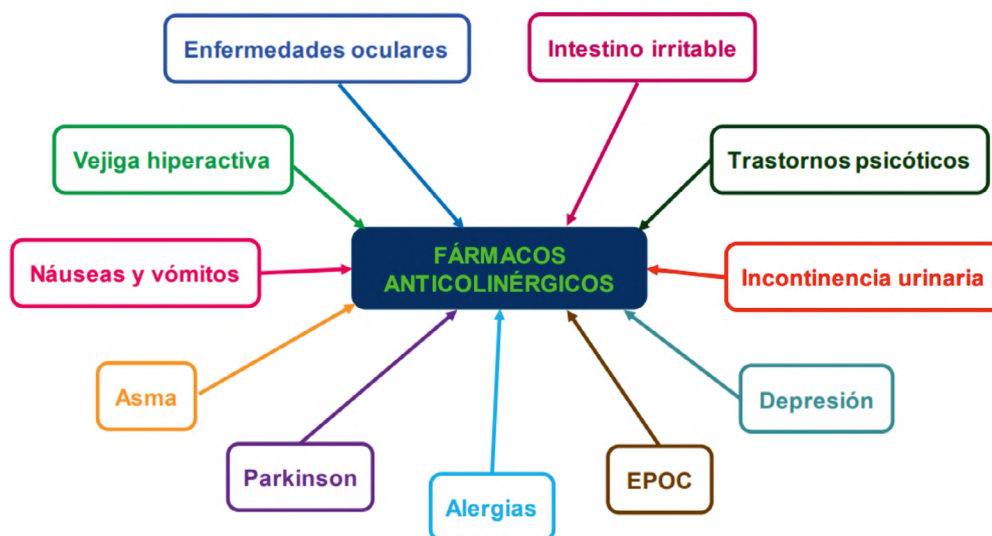


Figura 7. Situaciones clínicas en que se utilizan fármacos anticolinérgicos.(8) CADIME - Carga anticolinérgica: recomendaciones [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta/869-carga-anticolin%C3%A9rgica-recomendaciones.html>

gar a visión borrosa, con fotofobia y reduce la respuesta pupilar a la luz. También pueden dificultar el drenaje del humor acuoso del ojo con hipertensión ocular especialmente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

- d. Glándulas secretoras: inhibición de la sudoración.
- e. Aparato respiratorio: reduce la secreción de las glándulas mucosas de la nariz, laringe, tráquea y bronquios. Producen relajación de la musculatura bronquial.
- f. Tracto urinario: inhiben la contracción del músculo detrusor y reducen la relajación del esfínter de la vejiga reduciendo la micción.

Los fármacos anticolinérgicos se prescriben para diversas patologías, entre ellas, el parkinson, incontinencia urinaria, depresión, alergias o trastornos psicóticos. Se estima que existen alrededor de 100 principios activos con actividad anticolinérgica.

3. CARGA ANTICOLINÉRGICA Y ESCALAS

Se define como carga anticolinérgica el efecto acumulado al combinar varios fármacos con actividad anticolinérgica, en ésta van a influir tanto la potencia de cada fármaco como la dosis utilizada, así como el tiempo de exposición y los cambios fisiopatológicos del envejecimiento. Cualquier fármaco con actividad anticolinérgica va a incrementar la carga en el paciente fundamentalmente cuando se prescriben de forma crónica.

Para poder medir la carga anticolinérgica acumulada que tiene un paciente existen varias escalas que se basan en que cada medicamento posee una actividad determinada y en base a esta le dan una puntuación. De esta manera, permiten estimar el mayor o menor riesgo de desarrollar efectos adversos. La carga es acumulativa, luego la global será la suma de la puntuación de cada fármaco y en función de esta se determina el riesgo que existe para el paciente.

Scale*	Prescribed dose used?	How anticholinergic burden was assessed	Scale considers anticholinergic potency?	Country of origin
AAS	No	Receptor binding/SAA** and expert opinion	Yes	Norway
ABC	No	Receptor binding/SAA** and expert opinion	Yes	France
ACB	No	Receptor binding/SAA**, anticholinergic effect and expert opinion	Yes	USA
ADS	Yes	Anticholinergic effect	Yes	USA
AEC	No	Muscarinic receptor selectivity, antimuscarinic potency, penetration through blood/brain barrier and reports of cognitive adverse effect	Yes	UK
ALS	No	Receptor binding/SAA** and expert opinion	Yes	Australia
ARS	Yes	Anticholinergic effect and expert opinion	Yes	USA
CAB	Yes	Receptor binding/SAA**, anticholinergic effect and expert opinion	Yes	USA
DBI	Yes	Mosby's Drug Consult and Physician's Desk Reference	Yes	USA

* AAS = Anticholinergic Activity Scale; ABC = Anticholinergic Burden Classification; ACB = Anticholinergic Cognitive Burden scale; ADS = Anticholinergic Drug Scale; ACE = Anticholinergic Effect on Cognition scale; ALS = Anticholinergic Loading Scale; ARS = Anticholinergic Risk Scale; CAB = Cumulative Anticholinergic Burden; DBI = Drug Burden Index. ** SAA = Serum anticholinergic activity

Table 1. Features of various anticholinergic burden scales

Figura 8. Escalas de carga anticolinérgica(11) Bell B, Avery A. Identifying anticholinergic burden in clinical practice. *Prescriber*. 2021;32(3):20-3.

Tabla 2. Escalas para medir el riesgo anticolinérgico. (Elaboración propia).

- Duran 2013
- ACB (Anticholinergic Cognitive Burden Scale)
- ARS (Anticholinergic Risk Scale)
- ADS (Anticholinergic Drug Scale)
- Chew 2008
- CRAs (Clinical-Rated Anticholinergic)
- ABC (Anticholinergic Burden Classification)
- ALS ((Anticholinergic Load Scale)
- AAS (Anticholinergic Activity Scale)
- DBI (Drug Burden Index)

Se han desarrollado muchas escalas para medir la carga anticolinérgica pero no se pueden comparar directamente debido a que existen discrepancias entre ellas, como por ejemplo, la selección de fármacos, la actividad anticolinérgica o si consideran o no la dosis del mismo. Actualmente hay 10 escalas que han sido validadas pero sigue sin haber una de referencia en concreto. Entre ellas varían la lista de principios activos, así como la puntuación que le dan a cada uno, pero todas incluyen y coinciden en 20 principios activos.(9). Las escalas de uso más frecuente son (8):

- ACB: en pacientes institucionalizados
- ARS: en pacientes con demencia
- DBI: en pacientes mayores teniendo en cuenta la dosis e incluye fármacos anticolinérgicos y sedantes.

La revisión de Lozano et al.(10), analizó 16 escalas de las cuales sólo 6 resultaron adecuadas para la medida de la carga anticolinérgica. Estas escalas utilizaron varios grupos de

principios activos en las que varían la forma de asignar las puntuaciones lo que muestra que no hay un consenso sobre la carga anticolinérgica y el impacto en los pacientes entre ellas.

Dos de estas escalas, la escala ACB y la ADS son las que agrupan mayor número de principios activos, aunque la ADS asocia una carga baja a la mayoría, siendo el 78% de los fármacos que la integran de baja potencia asignándoles una puntuación de 0. Ambas escalas utilizan la dosis diaria promedio en sus cálculos, siendo la fórmula que utiliza la ACB la siguiente:

$$\text{Media total: } \frac{\text{sumatorio (FÁRMACO A, N° DÍAS * PUNTUACIÓN ACB + FÁRMACO B, N° DÍAS * PUNTUACIÓN ACB...)/ TIEMPO DE EXPOSICIÓN (DÍAS)}}{}$$

Por otro lado, la escala ACB ha sido validada con varios resultados clínicos, incluyendo el deterioro cognitivo y del funcionamiento físico. Un estudio (13) relación que la carga de con escala ACB estaba asociado a un mayor riesgo de demencia después del uso de antidepresivos, medicamentos para la incontinencia urinaria y antiparkinsonianos entre 4 y 20 años antes del diagnóstico.

La escala ACB utiliza la potencia de los fármacos (carga con el tiempo y el nivel de exposición) pero no la dosis que toman puesto que entiende que se utilizan las dosis acordes con las indicaciones en ficha técnica.

Las escalas en general clasifican la potencia anticolinérgica de 0 a 3 siendo la puntuación 1 baja, 2 media y 3 alta.

A continuación se expone una tabla con los fármacos anticolinérgicos según su potencia.(14).

Existe otra herramienta desarrollada en Andalucía, la Anticholinergic Burden Calculator (Figura 9).

Table 3
Association between the anticholinergic burden calculated for different scales and relevant clinical outcomes.

Scales	Study	Design	Participants	N	Clinical outcomes	Association	Main result
Drug Burden Index	Best et al. (2013) ²²	Cross-sectional study	Patients over 65 years hospitalized in Geriatrics or Rehabilitation	329	Delirium	+	OR 2,95 (IC95% 1,34–6,51)
	Gnjidic et al. (2012) ²³	Cross-sectional study	Patients over 70 years in a nursing home	115	<u>Physical status:</u>		
					"The Short Performance Physical Battery"	+	-1,28 (-2,53 -0,04)
	Wilson et al. (2012) ²⁴	Retrospective study ^a	Patients over 70 years in a nursing home	602	Mortality	-	HR 1,19 (IC95% 0,82–1,74)
	Wilson et al. (2011) ²⁵	Retrospective study ^a	Patients over 70 years in a nursing home	602	Number of falls	+	Incident rate ratio 1,90 (IC95% 1,30–2,78)
	Wilson et al. (2010) ²⁶	Retrospective study ^a	Patients over 70 years in a nursing home	602	<u>Physical status:</u>		
					Balance	-	3,3 ± 0,1 vs 3,6 ± 0,2 (p=0,02)
					Walking speed	-	-0,01 m/s (p=0,3)
	Bostock et al. (2013) ²⁷	Prospective observational study	Older patients hospitalized, whether or not of nursing homes	271	<u>Functional status:</u>		
Barthel Index					+	RR 2,96 (1,21–7,27, p=0,02)	
<u>Cognitive status:</u>							
				Abbreviated Mental Test	-	Correlation coefficient -0,106 (p=0,084)	

Figura 9. Asociación entre la carga anticolinérgica calculada por las diferentes escalas y resultados clínicos.(12) Corrigendum to "Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients" Archives of Gerontology and Geriatrics 62 (2016) 1–8 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 15 de junio de 2022].

Table 3 (Continued)

Scales	Study	Design	Participants	N	Clinical outcomes	Association	Main result
Anticholinergic Cognitive Burden	Kersten et al. (2013) ³⁵	Cross-sectional study ^a	Fragile patients over 73 years, frágiles in nursing home	87	Alzheimer's Disease (CERAD)	-	0,39 (-0,96, 1,75) p=0,57
					Mini-Mental State Examination		
	Mangoni et al. (2013) ²⁹	Prospective cohort study	Patients over 65 years hospitalized awaiting surgery after hip fractures	71	Cognitive status:	-	2,1 (-1,2-5,5) p>0,05 (ADS > 6)
					Mini Mental State Examination		
	Mangoni et al. (2013) ²⁹	Prospective cohort study	Patients over 65 years hospitalized awaiting surgery after hip fractures	71	Barthel Index of Activity of Daily Living	-	23,18 (4,7-41,6) p < 0,02 (ADS > 6)
					Mortality		
	Fox et al. (2011) ⁶	Longitudinal study	Patients over 65 years living at home and in institutions	13004	Mortality	+	HR 1,2 (IC95% 0,9-1,6 p=0,15)
					Cognitive status:		
	Pasina et al. (2013) ³¹	Cross-sectional study	Patients over 65 years with multiple pathologies, polymedicated, hospitalized in internal medicine and geriatrics	1380	Mini-Mental State Examination	+	OR 1,68 (IC95% 1,30-2,16 p < 0,001)
					Functional status:		
Barthel Index							
Cognitive status:							
The Short Blessed Test	+	"User" 8,9 (IC95% 8,4-9,4) vs "no user" 7,8 (IC95% 7,2-8,4); p = 0,006 ^b					
Anticholinergic Burden Classification	Ancelin et al. (2006) ¹⁸	Longitudinal study	Patients over 60 years, in nursing home and without dementia	372	Cognitive status ^f	+	5,12, p = 0,001
Anticholinergic Activity Scale	Ehrt et al. (2010) ²⁰	Longitudinal study	Older patients with Parkinson's disease	235	Cognitive status:		
Mini-Mental State Examination	+	$\beta = 0,229, p = 0,04$					
Anticholinergic Load Scale	Sittironnarit et al. (2011) ¹⁹	Cross-sectional study	Patients over 60 years. Three groups: healthy adults, with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease	1112	Cognitive status:		
Geriatric Depression Scale	-	p > 0,05					
Test de Stroop	+ ^g	8,285, p = 0,004					
Clinician-Rated Anticholinergic Score	Han et al. (2008) ¹⁷	Longitudinal study	Men over 65 years of primary care and with hypertension	544	Functional status:		
The Instrumental Activity of Daily Living scale	+ ^h	0,10 (0,04-0,17) p = 0,001					
Cognitive status:	+ ^h	0,32 (0,05-0,58) p = 0,02					
Hopkins Verbal Recall Test							

(+) Association between anticholinergic load calculated and clinical outcome; (-) there was no association between anticholinergic load calculated and clinical outcome.

^a Secondary analysis of a clinical trial.

^b Univariate analysis.

^c Multivariate analysis, 3-month mortality.

^d In patients with hyponatremia.

^e Anticholinergic burden was assessed by ADS published by Carnahan et al. in 2006, with some modifications based on Chew et al. in 2008.

^f There was an association in the following items: reaction time, attention, immediate and delayed visuospatial memory, narrative recall, verbal fluency, and, to a lesser extent, object naming and visuospatial construction. There was no association: implicit memory and logical reasoning.

^g In the group of healthy adults.

^h A increase of 1 point on the scale represented an impairment in each variable.

The authors would like to apologise for any inconvenience caused.

Figura 10. Asociación entre la carga anticolinérgica calculada por las diferentes escalas y resultados clínicos. (12) Corrigendum to "Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients" Archives of Gerontology and Geriatrics 62 (2016) 1-8 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 15 de junio de 2022].

Table 3 (Continued)

Scales	Study	Design	Participants	N	Clinical outcomes	Association	Main result
Anticholinergic Risk Scale	Hilmer et al. (2007) ²¹	Cross-sectional study	Patients over 70 years in community-dwelling	3075	<u>Physical status:</u> Health, Aging, and Body Composition physical function score <u>Cognitive status:</u> Digit Symbol Substitution Test	+	2,08 vs 2,21 $p < 0,001$ 34,5 vs 35,5 $p = 0,045$
	Dispennette et al. (2014) ²⁸	Retrospective cohort study	Vulnerable patients over 65 years	229	Risk of readmission to the hospital	+	1,55 ± 1,26 vs 1,00 ± 0,92 $p = 0,008$
	Mangoni et al. (2013) ²⁹	Prospective cohort study	Patients over 65 years hospitalized awaiting surgery after hip fractures	71	Mortality	-	HR 3,2 (IC95% 1,1-9,4 $p = 0,04$)
	Lowry et al. (2012) ³⁰	Prospective cohort study	Fragile patients over 60 years hospitalized in geriatrics and with multimorbid	362	<u>Functional status:</u> Barthel Index Length of stay Mortality	+ + -	OR 0,71 (IC95% 0,55-0,91; $p = 0,007$) HR 1,23 (IC95% 1,06-1,42; $p = 0,005$) HR 1,17 (IC95% 0,72-1,90; $p = 0,52$)
	Rudolph et al. (2008) ¹⁵	Prospective and retrospective cohort study	Patients over 65 years in geriatrics clinics and primary care	249	Incidence of anticholinergic adverse reactions	+	Retrospective cohort RR 1,3 (IC95% 1,1-1,6, $c = 0,74$) Prospective cohort RR 1,9 (IC95% 1,5-2,5, $c = 0,77$)
	Pasina et al. (2013) ³¹	Cross-sectional study	Patients over 65 years with multiple pathologies, polymedicated, hospitalized in internal medicine and geriatrics	1380	<u>Functional status:</u> Barthel Index <u>Cognitive status:</u> The Short Blessed Test	+ + +	"User" 79,0 (IC95% 74,9-83,0) vs "No user" 85,2 (IC95% 84,0-86,4) $p = 0,006$ "User" 9,7 (IC95% 8,4-10,9) vs "No user" 8,3 (IC95% 7,9-8,7) $p = 0,04^b$
	Bostock et al. (2013) ²⁷	Prospective observational study	Older hospitalized whether or not originating nursing homes	271	<u>Functional status:</u> Barthel Index <u>Cognitive status:</u> Abbreviated Mental Test	- - -	RR 1,16 (0,086-1,59, $p = 0,32$) Correlation coefficient -0,049 ($p = 0,423$)
	Dispennette et al. (2014) ²⁸	Retrospective cohort study	Vulnerable patients over 65 years	229	Risk of readmission to the hospital	+	1,16 ± 1,14 vs 0,53 ± 1,45, $p = 0,0008$
	Koshoedo et al. (2012) ³²	Prospective cohort study	Patients over 65 years, in orthopedic rehabilitation	117	Length of stay	-	16(10-28) $p = 0,26$
	Mangoni et al. (2013) ²⁹	Prospective cohort study	Patients over 65 years, hospitalized awaiting surgery after hip fractures	71	Mortality	+ ^c	HR 2,2 (IC 95% 1,2-3,7 $p = 0,006$)
	Lowry et al. (2011) ³³	Prospective cohort study	Patients over 60 years, hospitalized in geriatrics, fragile and with multimorbid	362	<u>Functional status:</u> Barthel Index Length of stay Mortality ^d	+ - +	OR 0,71 (IC95% 0,59-0,86; $p = 0,001$) HR 1,02 (IC95% 0,88-1,17; $p = 0,82$) HR 3,66(IC95% 1,70-7,89; $p = 0,001$)
	Anticholinergic Drug Scale	Carnahan et al. (2006) ¹⁴	Cross-sectional study	Older residents in centers long-term care	297	Serum anticholinergic activity	+
	Kersten et al. (2013) ³⁴	Clinical trial ^e	Fragile patients over 73 years, fráigiles in nursing home	87	<u>Cognitive status:</u> The Consortium to Establish a Registry for	-	0,54 (-0,91, 2,05) $p = 0,48$

Figura 11. Asociación entre la carga anticolinérgica calculada por las diferentes escalas y resultados clínicos.(12) Corrigendum to "Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients" *Archives of Gerontology and Geriatrics* 62 (2016) 1-8 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 15 de junio de 2022].

Table 1 Overview of included anticholinergic rating scales

Expert opinion based rating scales	Description	Number of anticholinergic activity medicines listed (N)
Carnahan USA, 2006 [9]	ADS is a four-point (0-3) scale that ranks anticholinergic drugs based on expert opinion	117
Ancelin France, 2006 [25]	ABC is a four-point scale (0-3) based on SAA and expert opinion	27
Han USA, 2008 [22]	CrAS is a four-point scale (0-3) based on pre-existing published anticholinergic scales and expert opinion	60
Rudolph USA, 2008 [19]	ARS is a four-point scale (0-3) based on extensive literature review and expert opinion	49
Boustani USA, 2008 [24]	ACB is a four-point (0-3) scale developed based on published data and expert opinion	88
Ehrt Norway, 2010 [26]	AAS is a five-point scale (0-4) based on existing evidence (Chew 2008 [38]) and expert opinion	99
Sittironnarit Australia, 2011 [23]	ACL is a four-point (0-3) scale based on pre-existing published anticholinergic scales and expert opinion	49

ADS = Anticholinergic Drug Scale; ABC = Anticholinergic Burden Classification; CrAS = Clinician-rated Anticholinergic Score; ARS = Anticholinergic Risk Scale; ACB = Anticholinergic Cognitive Burden Scale; AAS = Anticholinergic Activity Scale; ACL = Anticholinergic Loading Scale; SAA = Serum Anticholinergic Activity. Points in rating scale represents, 0 = no anticholinergic activity, 1 = mild anticholinergic activity, 2 = moderate anticholinergic activity, and 3 = severe anticholinergic activity.

Figura 12. Visión general de las diferentes escalas anticolinérgicas (13). Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* diciembre de 2015;15(1):1-14.

ACB Score 1		ACB Score 2		ACB Score 3	
Alimemazine Tartrate	Hydrocortisone	Amantadine	Amitriptyline	Olanzapine	
Alprazolam	Isosorbide Dinitrate	Belladonna	Amoxapine	Orphenadrine	
Alverine Citrate	Isosorbide Mononitrate	Carbamazepine	Atropine	Oxybutynin	
Aripiprazole	Levocetirizine	Cyclobenzaprine	Brompheniramine	Paroxetine	
Asenapine	Loperamide	Cyproheptadine	Carbinoxamine	Perphenazine	
Atenolol	Loratadine	Loxapine Succinate	Chlorphenamine	Promethazine	
Bupropion	Metoprolol	Nefopam Hydrochloride	Chlorpromazine	Propantheline	
Captopril	Morphine	Oxcarbazepine	Clemastine	Propiverine	
Cetirizine	Morphine/Cyclizine	Pimozide	Clomipramine	Quetiapine	
Chlortalidone	Nifedipine		Clozapine	Solifenacin	
Cimetidine	Paliperidone		Darifenacin	Thioridazine	
Clorazepate dipotassium	Prednisolone		Desipramine	Tolterodine	
Codeine Phosphate	Quinidine Bisulfate		Dicycloverine	Trifluoperazine	
Colchicine	Quinidine Sulfate		Dimenhydrinate	Trihexyphenidyl	
Desloratadine	Ranitidine		Diphenhydramine	Trimipramine	
Diazepam	Risperidone		Doxepin	Trospium Chloride	
Digoxin	Theophylline		Doxylamine/pyridoxine		
Dipyridamole	Trazodone		Fesoterodine		
Disopyramide	Triamterene		Flavoxate		
Fentanyl	Venlafaxine		Hydroxyzine		
Fluvoxamine	Warfarin Sodium		Hyoscyamine Sulfate		
Furosemide			Imipramine		
Haloperidol			Methocarbamol		
Hydralazine			Nortriptyline		

Figura 13. Listado de principios activos. Escala ACB(15).NHS. <https://westsexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/04-central-nervous-system/61-anticholinergic-side-effects-and-prescribing-guidance/file>.

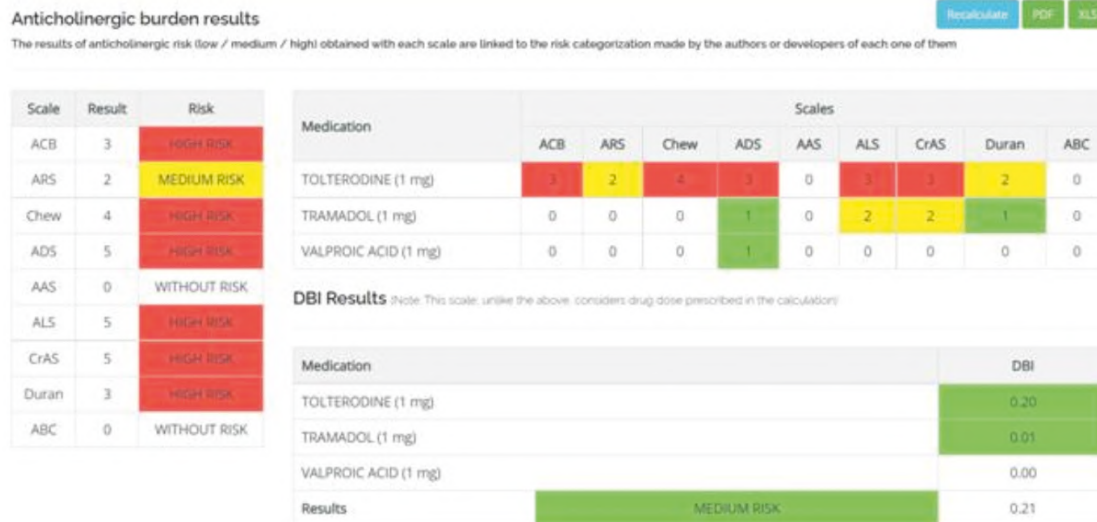


Figura 14. Calculadora anticolinérgica (8) CADIME - Carga anticolinérgica: recomendaciones [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta/869-carga-anticolin%C3%A9rgica-recomendaciones.html>.

Esta herramienta se basa en una revisión sistemática de varias escalas antiolinérgicas en pacientes con comorbilidades. Con ella se puede calcular la carga anticolinérgica de un paciente utilizando de forma simultánea 9 escalas y la DBI. En ella se seleccionan todos los fármacos que esté tomando el paciente y se calcula el riesgo del paciente permitiendo conocer los fármacos sobre los que se puede actuar para poder disminuirla carga del paciente.

4. ¿CÓMO REDUCIR LA CARGA ANTICOLINÉRGICA?

No todos los fármacos anticolinérgicos individualmente pueden causar reacciones adversas graves a los pacientes, sin embargo, al usarlos en combinación existe mayor riesgo de que los efectos se acumulen y generen efectos adversos a los pacientes. Por esto es importante intentar reducir la carga anticolinérgica, pues puede ser beneficioso a corto plazo en relación a la memoria, déficit de atención o confusión. Con la "Drug Burden Calculator" comentada anteriormente y el Drug Burden Index que permite cuantificar la carga anticolinérgica que recibe un paciente se puede ver que fármacos son los que se pueden cambiar o suspender a la hora de optimizar el tratamiento.

Entre las recomendaciones para reducir la carga anticolinérgica por grupos de fármacos, según la bibliografía consultada estarían las siguientes: (8)

- Fármacos para la incontinencia urinaria: los antiespasmódicos urinarios tienen una efectividad limitada con escasa relevancia clínica. Se recomiendan reevaluar al mes de tratamiento y suspender en caso de que no sea efectivo ya que no requieren retirada gradual.
- Antidepresivos: se recomienda valorar de manera periódica la necesidad de continuar con el tratamiento y con-

siderar la deprescripción. Los antidepresivos tricíclicos son los que tiene alta potencia anticolinérgica por lo que se deberían de considerar otro grupo de antidepresivos en el anciano como serían algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina y citalopram) con escasa actividad anticolinérgica o otros con diferente mecanismo como la venlafaxina o duloxetina que poseen también baja potencia.

- Antipsicóticos: los antipsicóticos de primera y segunda generación están relacionados con riesgo de caídas siendo la olanzapina uno de los de mayor potencia anticolinérgica. Se recomienda en caso de suspensión la retirada gradual del fármaco. El aripiprazol tiene baja potencia y podría ser una alternativa en el paciente anciano.
- Analgésicos: se desaconseja el uso de opiáceos. Entre ellos el tramadol que es ampliamente utilizado en combinación con paracetamol posee una alta potencia anticolinérgica. En estos casos es necesario valorar individualmente a cada paciente considerando para el dolor como alternativa los antiinflamatorios no esteroideos o el paracetamol y dentro del grupo de los opiáceos la morfina. En el tratamiento para el dolor neuropático, la gabapentina sería una alternativa por su escasa actividad anticolinérgica.
- Benzodiacepinas: se recomienda utilizar las de acción intermedia evitando las de acción larga o ultracorta. Es necesario revisar periódicamente intentando iniciar a dosis bajas y limitar la duración de tratamiento con retirada gradual.
- Otros: entre los fármacos antieméticos es preferible la domperidona porque no atraviesa la barrera hematoencefálica aunque a su vez puede prolongar el intervalo QT.

ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA ALTA (Evitar si es posible en >65 años)	ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA BAJA (Precaución en >65 años)
ANTI-HISTAMÍNICOS H₁ (**)	
1ª Generación ciproheptadina, difenhidramina, dimenhidrinato, dexclorfeniramina, doxilamina, hidroxizina, meclozina, bromfeniramina, doxepina, mepiramina, fexofenadina*, prometazina, cetirizina*	2ª Generación alimemazina, cetirizina*, fexofenadina*, loratadina*, desloratadina, levocetirizina
RELAJANTES MUSCULARES	
tizanidina, baclofeno*	baclofeno*, metocarbamol
ANALGÉSICOS OPIOIDES	
mepidrina*, tramadol*	codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, tramadol*, tapentadol, metadona, meperidina*
BENZODIAZEPINAS	
	clonazepam, clordiazepóxido, diazepam, triazolam, alprazolam, clorazepato, flurazepam, lorazepam, midazolam
BRONCODILADORES INHALADOS	
acilidinio, ipratropio*, tiotropio, umedidinio*	ipratropio*, umedidinio*
ANTIMUSCARÍNICOS OFTÁLMICOS	
atropina, ciclopentolato	
(*) Discrepancias sobre su actividad anticolinérgica; (**) Se incluyen en medicamentos sin receta (antigripales, medicamentos para conciliar el sueño)	

ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA ALTA (Evitar si es posible en >65 años)	ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA BAJA (Precaución en >65 años)
ANTI-ESPAASMÓDICOS GASTROINTESTINALES	
atropina, butilscopolamina, mebeverina	
ANTI-ESPAASMÓDICOS URINARIOS	
fesoterodina, flavoxato, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina, trospio	
ANTIDEPRESIVOS	
Tricíclicos amitriptilina, clomipramina, doxepina (>6 mg), imipramina, nortriptilina, trimipramina ISRS paroxetina*	ISRS citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina*, escitalopram, maprotilina, sertralina Otros mirtazapina*, trazodona*, bupropión, desvenlafaxina, moclobemida, reboxetina
ANTI-PSICÓTICOS	
1ª Generación (típicos) clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, loxapina 2ª Generación (atípicos) clozapina, olanzapina*	1ª Generación (típicos) haloperidol*, perfenazina, pimozida, zuclopentixol 2ª Generación (atípicos) olanzapina*, quetiapina*, risperidona, asenapina, lurasidona, paliperidona*, ziprasidona* Otros Litio
ANTI-PARKINSONIANOS	
biperideno, trihexifenidilo, prociclidina	amantadina*, bromocriptina, carbidopa/levodopa*, entacapona*, selegilina*, pramipexol*
(*) Discrepancias sobre su actividad anticolinérgica; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	

ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA ALTA (Evitar si es posible en >65 años)	ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA BAJA (Precaución en >65 años)
OTROS (GASTROINTESTINAL)	
	Antieméticos domperidona, metoclopramida* Antidiarréicos loperamida Antihistamínicos H₂ ranitidina, famotidina Laxantes bisacodilo
OTROS	
Antigotosos diclofenaco/colchicina Cardiovascular disopiramide Anticonvulsivantes carbamazepina*, oxcarbazepina*	Antigotosos colchicina Cardiovascular clortalidona, digoxina, dipiridamol, hidralazina, isosorbida mono y dinitrato, hidroquinidina, triamtereno, warfarina Anticonvulsivantes carbamazepina*, oxcarbazepina* Analgesicos ketorolaco, celecoxib Respiratorio teofilina Antidiabéticos metformina Antineoplásicos metotrexato Antibióticos ampicilina, cefoxitina, clindamicina, gentamicina, piperacilina/tazobactam, vancomicina
(*) Discrepancias sobre su actividad anticolinérgica	

Figura 15. Fármacos con actividad anticolinérgica disponibles en España(8) CADIME - Carga anticolinérgica: recomendaciones [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta/869-carga-anticolin%C3%A9rgica-recomendaciones.html>

Table 3B Reducing Anticholinergic Burden

AVOID IF POSSIBLE Highly anticholinergic drugs	CAUTION Drugs with some anticholinergic activity	Alternatives and general notes
Antidepressants		
Tricyclic antidepressants	SSRIs* Mirtazapine	Venlafaxine, trazodone and duloxetine have low anticholinergic activity *SSRIs, Sertraline best choice. Avoid paroxetine
Antipsychotics		
Fluphenazine Chlorpromazine Clozapine Doxepin Levomepromazine	Olanzapine Quetiapine Risperidone Haloperidol	Aripiprazole is an acceptable choice Trifluoperazine and perphenazine have unknown activity (conflicting data)
Nausea and vertigo		
	Prochlorperazine	Metoclopramide has unknown activity (conflicting data). However, carries specific MHRA caution regarding parkinsonian and cognitive side effects Domperidone does not usually penetrate the CNS, but caution is required for QT prolongation Nausea treatments all cause potential problems. Keep courses as short as possible
Urinary antispasmodics		
Oxybutynin Tolterodine Fesoterodine Flavoxate Darifenacin Solifenacin Propiverine	Dosulepin	Mirabegron has no recorded anticholinergic activity and may be an option It is essential to ensure that medication is effective and stop if not
Sedatives		
		Zolpidem and zopiclone no anticholinergic activity but falls risk Avoid sedative antihistamines Non-drug measures are preferred

AVOID IF POSSIBLE Highly anticholinergic drugs	CAUTION Drugs with some anticholinergic activity	Alternatives and general notes
Antihistamines		
Chlorphenamine Promethazine Hydroxyzine Clemastine Cyproheptadine	Cetirizine Loratadine Fexofenadine	Consider locally acting products for hayfever symptoms If taken for seasonal conditions check this is happening
H2-receptor antagonists		
	Ranitidine Cimetidine	PPIs have no anticholinergic burden. Prescribe at the lowest dose to control symptoms Omeprazole or pantoprazole may be preferred over lansoprazole . Caution with increased risk of <i>Clostridium difficile</i> infection
Drugs used in Parkinson's Disease		
Procyclidine Trihexiphenidyl (benzhexol) Orphenadrine	Amantadine Bromocriptine	Entacapone has small potential for anticholinergic activity Co-careldopa, pramipexole, ropinirole and selegiline have no significant anticholinergic activity
Spasticity		
Tizanidine	Baclofen Diazepam Methocarbamol	
Analgesia		
	Opiates	Paracetamol and NSAIDs are not thought to have anticholinergic activity Gabapentin has minimal anticholinergic activity
Others		
Atropine Hyoscine Propantheline Dicycloverine Ipratropium	Loperamide Carbamazepine Theophylline Lithium	Furosemide and digoxin have unknown anticholinergic activity. The following have no or negligible anticholinergic activity: Corticosteroids, statins, beta-blockers, ACE inhibitors, calcium channel blockers, triptans, valproate, phenytoin, phenobarbitone, topiramate.

Figura 16. *Cómo reducir la carga anticolinérgica. Alternativas.*(16) Polypharmacy-Guidance-2018.pdf [Internet]. [citado 12 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf>

Interacciones

Las interacciones son importantes no sólo para evitar efectos secundarios en los pacientes, sino también para evitar que se produzca la anulación del efecto terapéutico.

Una interacción muy frecuente relacionada con los fármacos anticolinérgicos es la asociación con los fármacos anticolinesterásicos utilizados para la demencia. Los anticolinérgicos contrarrestan los efectos de los anticolinesterásicos por producir concretamente el efecto contrario, además de potenciar los efectos adversos por parte de los anticolinérgicos.

La combinación de fármacos con actividad anticolinérgica puede generar la aparición de efectos adversos fundamentalmente en personas mayores de 65 años o con comorbilidades.

Los efectos adversos se dan a dos niveles, periférico y central. En el bloqueo periférico las principales efectos serían sequedad de boca, depresión de la secreción traqueobronquial y sudorípara, hipotensión, midriasis, visión borrosa, anormalidad en la conducción cardiaca, retención urinaria e íleo adinámico. En el bloqueo central, en el primer grado apare-

cen cambios de humor, ataxia y alteraciones de la marcha y en el segundo, distracciones frecuentes y alteraciones de la memoria, y en tercer grado, desorientación y alucinaciones. También pueden provocar episodios agudos de glaucoma en pacientes con ángulo estrecho y retención urinaria en pacientes con hipertrofia prostática benigna.

5. EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

5.1. Cambios asociados a la edad

La edad condiciona el metabolismo así como el efecto que ejercen los fármacos en el organismo. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual, la importancia y la ocurrencia no se pueden predecir.

Estos cambios afectan en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco. La secreción gástrica, el flujo gastrointestinal, la motilidad gastrointestinal se reduce. A su vez el número de células se reducen dando lugar a una disminución en la absorción y a una alteración en la distribución ocasionando un retraso en la eliminación de la droga.

Frequency of adverse drug events and preventable adverse drug events by drug class

Drug class	Total adverse drug events (n = 815) N (percent)	Preventable adverse drug events (n = 338) N (percent)
Warfarin	121 (15)	42 (12)
Atypical antipsychotics	92 (11)	42 (12)
Loop diuretics	69 (8)	33 (10)
Opioids	51 (6)	26 (8)
Antiplatelets	46 (6)	23 (7)
ACE inhibitors	45 (6)	27 (8)
Antidepressants	43 (5)	25 (7)
Laxatives	43 (5)	16 (5)
Benzodiazepines (intermediate acting)	39 (5)	30 (9)
Insulins	37 (5)	18 (5)

Only drug classes with the frequency of adverse drug events of 5 percent and more are presented. Some adverse drug events were associated with more than one drug class.

ACE: angiotensin-converting enzyme.

Adapted with permission from: Gurwitz, MD, Field, T, Judge, J, Rochon, P, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005; 118:251. Copyright © 2005 Excerpta Media.

Figura 17. Frecuencia de efectos adversos por grupo farmacológico. (2) Drug prescribing for older adults - UpToDate [Internet]. [citado 24 de junio de 2022].

Frequency of adverse drug events by type

Type	Total adverse drug events (n = 815) N (percent)	Preventable adverse drug events (n = 338) N (percent)
Neuropsychiatric	199 (24)	97 (29)
Hemorrhagic	159 (20)	53 (16)
Gastrointestinal	140 (17)	55 (16)
Renal/electrolytes	80 (10)	40 (12)
Metabolic/endocrine	64 (8)	35 (10)
Cardiovascular	36 (4)	15 (4)
Dermatologic	36 (4)	4 (1)
Extrapyramidal symptoms	30 (4)	7 (2)
Fall with injury	21 (3)	17 (5)
Fall without injury	21 (3)	11 (3)
Infection	19 (2)	1 (<1)
Syncope/dizziness	16 (2)	8 (2)
Anticholinergic	9 (1)	3 (1)
Ataxia/difficulty with gait	9 (1)	5 (2)
Hematologic	8 (1)	3 (1)
Respiratory	6 (1)	4 (1)
Anorexia	3 (<1)	2 (<1)
Functional decline	3 (<1)	2 (<1)
Hepatic	1 (<1)	1 (<1)

Adverse drug events could manifest as more than one type. Neuropsychiatric events include oversedation, confusion, hallucinations, and delirium. Anticholinergic effects include dry mouth, dry eyes, urinary retention, and constipation.

Figura 18. Principales efectos adversos (2) Drug prescribing for older adults - UpToDate [Internet]. [citado 24 de junio de 2022].

Las concentraciones plasmáticas de albumina también son menores con la edad lo que da lugar a una concentración mayor de fármaco libre. El paso a través de la barrera hematoencefálica aumenta permitiendo una mayor difusión a los fármacos liposolubles que son capaces de atravesarla. Estos dos factores pueden dar lugar a alcanzar mayores concentraciones de fármaco en personas mayores que en las jóvenes.

Los fármacos liposolubles tienen un volumen de distribución mayor en las personas mayores con peso normal. Esto es debido a la pérdida de masa muscular y la disminución del agua intracelular. La consecuencia de todo esto es un retraso en el aclaramiento y por tanto una semivida del fármaco mayor.

Reducción de la filtración glomerular: con la edad disminuye la tasa de filtración glomerular y por tanto el aclaramiento renal. En estos casos los fármacos de estrecho margen terapéutico que se eliminan por vía renal hay que tener especial precaución. Todo esto puede dar lugar a que el fármaco se elimine más lentamente y por tanto aumente su vida media pudiendo ocasionar efectos adversos.

Farmacodinamia

Los efectos en la farmacodinamia se traducen en el efecto terapéutico, efectos adversos y tóxicos del fármaco. Esto depende fundamentalmente de la concentración de la droga en el receptor, la respuesta del receptor y las respuestas celulares. El número, sensibilidad y densidad de los receptores cambia con la edad y como resultado menos dosis de droga es necesaria para bloquear el receptor o activarlo y así ejercer el efecto terapéutico. La densidad de los receptores es dinámica. Estos se reducen con el uso prolongado de agonistas. También disminuyen con la edad y pueden aumentar ligeramente con la exposición prolongada de los antagonistas. Clínicamente este último efecto puede dar lugar a efecto rebote, pueden reaparecer los síntomas tras la retirada del fármaco.

5.2. Evidencia

Debido a que el sistema colinérgico del cerebro ejerce una función importante en el aprendizaje y la memoria, existen razones teóricas para sospechar que los medicamentos con efectos anticolinérgicos podrían causar una futura demencia.

Los estudios publicados en la bibliografía reflejan que estos medicamentos podrían tener efectos no deseados en la memoria y la actividad mental, lo que podría provocar demencia. Si fuera así, una forma de reducir el número de personas mayores que desarrollan demencia podría ser evitar la prescripción de estos medicamentos. Muchos medicamentos de uso habitual tienen efectos anticolinérgicos, como por ejemplo, los medicamentos para la alergia, el insomnio y la depresión.

Por otra parte, los principales efectos adversos asociados a este grupo de fármacos incluyen alucinaciones, confusión, boca seca, visión borrosa, náuseas o taquicardia. Diversos estudios asocian la relación entre el uso de anticolinérgicos y demencia en personas mayores, entre ellos (2):

- Un estudio con una muestra de 3434 pacientes mayores de 65 años sin patología asociada ni diagnóstico de demencia, se les hizo un seguimiento durante 10 años. El riesgo de demencia y de sufrir Alzheimer aumentó a medida que aumentaba la dosis de fármacos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación y fármacos para incontinencia antimuscarínicos).
- En otro estudio con pacientes mayores de 65 años, aquellos con fármacos anticolinérgicos se asociaron a mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia mientras que el riesgo era menor con la suspensión del tratamiento.
- El uso de anticolinérgicos en pacientes mayores de 65 años se asoció a un mayor descenso de la capacidad cognitiva medida con el test Mini Mental State Examination. Además los tratamientos anticolinérgicos fueron relacionados con un aumento de la mortalidad tras un seguimiento de dos años ajustando factores como las comorbilidades de los sujetos.
- Un estudio de casos controles observó una asociación entre el uso de anticolinérgicos y desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad.(2).

En una revisión sistemática (17) que incluyó 46 estudios con alrededor de 70.000 participantes, 33 de ellos concluyeron que los pacientes con alta carga anticolinérgica tenían una disminución significativa de la capacidad cognitiva.

Los estudios que incluyeron el deterioro de la función física en relación con la alta carga anticolinérgica fueron 5, de los cuales 4 reportaron que existía una relación significativa. Tres de los nueve estudios que incluyeron la mortalidad asociada al uso de fármacos anticolinérgicos asociaron un incremento de la mortalidad aunque no resultó estadísticamente significativa.

En un estudio (18) cuyo objetivo fue identificar la asociación entre la carga anticolinérgica y la mortalidad, hospitalización y deterioro cognitivo en los pacientes con demencia, concluyó que los pacientes con fármacos con potencia anticolinérgica asociada tenían peor pronóstico en términos de mortalidad y mayor riesgo de hospitalización. También de tener una función cognitiva deteriorada, sin embargo no vieron diferencias en el deterioro cognitivo a la largo plazo

Incluyó 14.093 pacientes con demencia con una mediana de edad de 80 años. Los pacientes con una puntuación según la escala AEC mayor de 3 o con algún fármaco con AEC mayor de 2, mostraron un incremento del riesgo de mortalidad y de sufrir hospitalización sin encontrar diferencias en cuanto al tiempo de hospitalización.

En otra revisión sistemática (19) de pacientes a tratamiento con fármacos anticolinérgicos se investigó la relación que tienen estos fármacos con el desarrollo de deterioro cognitivo, riesgo de sufrir caídas y mortalidad en general.

- Deterioro cognitivo: Uno de los estudios (20) reveló un incremento del riesgo de sufrir deterioro cognitivo en pacientes a tratamiento con medicamentos con activi-

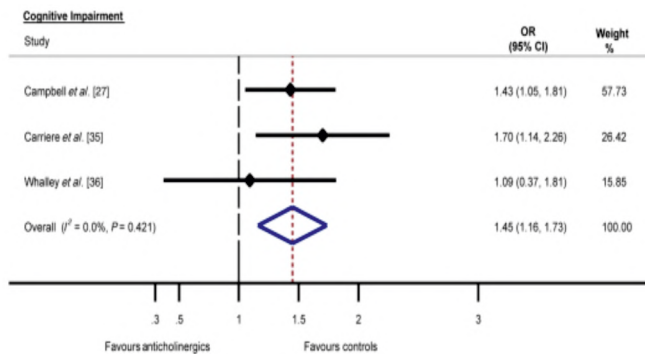


Figure 2

Forest plot of odds ratios of cognitive impairment with the use of drugs with anticholinergic effects as a class (dashed line indicates line of no effect). OR: odds ratio of an event in those exposed to drugs with anticholinergic effects compared to the control exposure; CI confidence interval

Figura 19. Resultados del metanálisis. (19) Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):209-20.

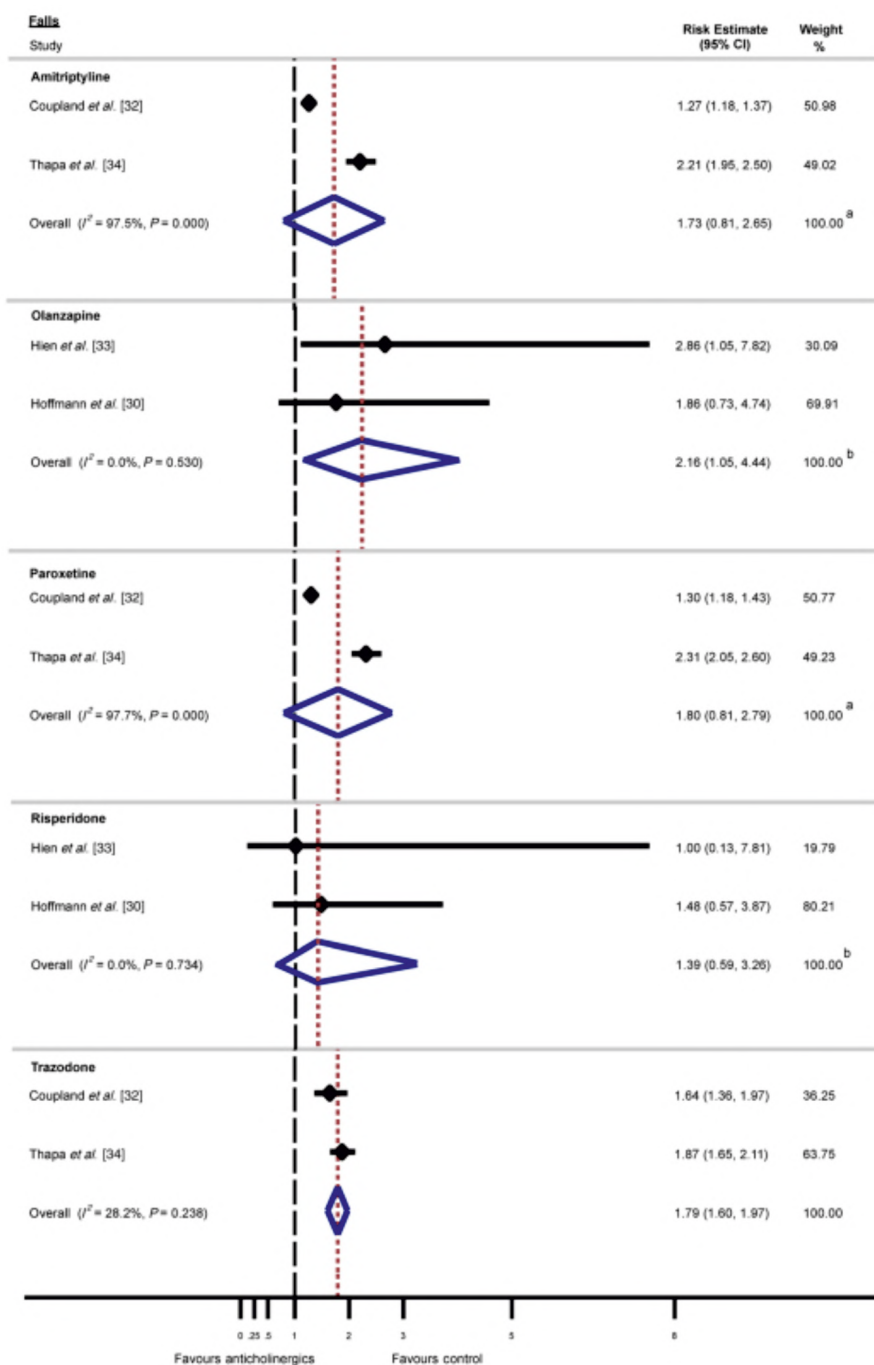


Figura 20. Resultados del metanálisis (19).

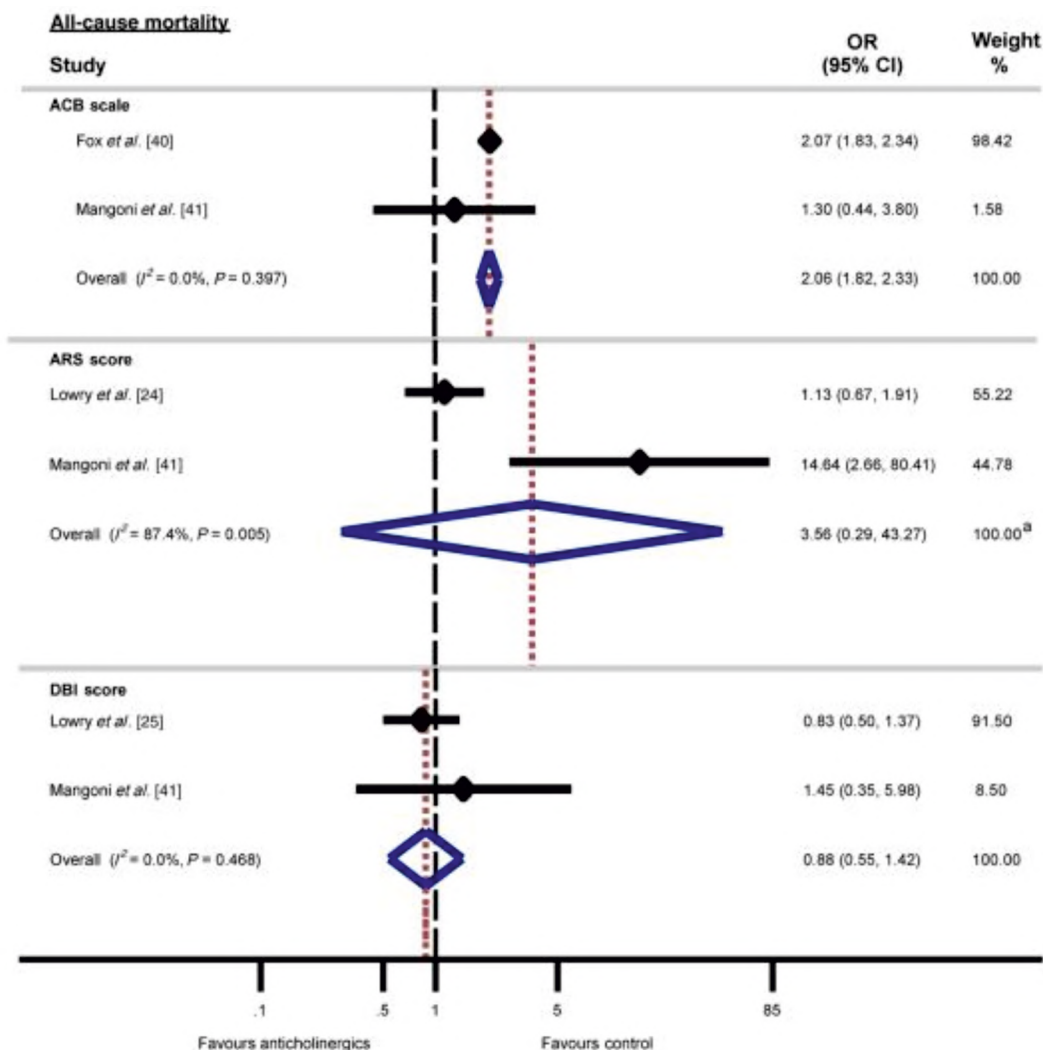


Figura 21. Resultados del metanálisis (19) Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):209-20.

dad anticolinérgica siendo resultando clínicamente significativo. Por otra parte, otros dos estudios no mostraron asociaciones significativas entre el riesgo de sufrir deterioro cognitivo y estar a tratamiento con alguno de estos fármacos. Las diferencias en estos resultados concluyen que se pueden deber al tamaño de la muestra, siendo mayor el estudio que establece asociación significativa. (21) (22).

- Caídas: La relación entre el uso de estos fármacos y las caídas se analizó en un estudio (23) que establecía dos grupos una o ninguna caída y dos o más caídas en pacientes con fármacos anticolinérgicos. En este estudio no se encontró asociación significativa entre el riesgo de sufrir caídas y el tratamiento con estos fármacos (R 1.18, 95% CI 0.96, 1.47). Sin embargo, cuando se comparó entre el grupo de ninguna caída y de una caída o más, el grupo con fármacos anticolinérgicos mostró una cantidad mayor que el grupo no expuesto (RR 1.19, 95% CI 1.06, 1.34). En cuanto al tratamiento, los siguientes fármacos fueron asociados al riesgo de sufrir caídas: mirtazapina, nortriptilina, amitriptilina y trazodona mientras que risperidona y oxibutinina no mostraron relación significativa.
- Mortalidad por cualquier causa: dos de los tres estudios mostraron resultados no significativos. En relación a los tratamientos individualizados, amitriptilina, mirtazapina,

trazodona, paroxetina y olanzapina fueron relacionadas con un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa.

En esta revisión se incluyeron 11 estudios a la hora de realizar el metanálisis, las figuras 18-20 representan los resultados del metanálisis de los 11 estudios.

Los resultados del metanálisis fueron los siguientes:

Deterioro cognitivo:

De los tres estudios incluidos, la exposición a fármacos anticolinérgicos fue asociada al desarrollo de deterioro cognitivo con una Odd ratio= (OR 1.45, 95% CI 1.16, 1.73).

Caídas :

Olanzapina y trazodona se asociaron con un incremento de caídas. ((OR 2.16, 95% CI 1.05, 4.44 and RR 1.79, 95% CI 1.60, 1.97, respectivamente.)

La exposición a amitriptilina, paroxetina y risperidona no se asociaron con un mayor incremento de caídas (RR 1.73, 95% CI 0.81, 2.65, RR 1.80, 95% CI 0.81, 2.79 y RR 1.39, 95% CI 0.59, 3.26, respectivamente).

Mortalidad por cualquier causa:

De las tres escalas de puntuación de carga anticolinérgica que se incluyeron en la revisión, sólo la escala ACB mostró una asociación significativa con la mortalidad por todas las causas (OR 2.06, 95% CI 1.82, 2.33), mientras que la DBI y la escala ARS no obtuvieron resultados significativos, aunque la escala ARS reveló una gran heterogeneidad.

Otra revisión sistemática (PROSPERO CRD42019115918) (24) analizó la evidencia de la carga anticolinérgica medida utilizando la escala ACB para comprobar la capacidad de predecir cambios en la función física y en la calidad de vida de las personas mayores de 65 años.

Se revisaron 13 estudios que aportaron asociaciones entre la escala ACB y la función física o la calidad de vida. Las medidas de exposición incluyeron la escala de carga cognitiva anticolinérgica, la escala de riesgo anticolinérgico, la escala de fármacos anticolinérgicos, la puntuación colinérgica evaluada por el médico y el dominio anticolinérgico del índice de carga de fármacos.

Todos los estudios se calificaron como de riesgo moderado en ≥ 2 categorías de estudios de calidad en pronóstico con 5 calificados como de alto riesgo en ≥ 1 categorías. Siete de diez estudios (5251 de 7569 participantes) informaron una disminución significativa en la función física con mayor carga. Los 4 estudios que analizaron calidad de vida mostraron una asociación similar con carga anticolinérgica elevada.

Como conclusión, la revisión señala que existe evidencia de la asociación entre el aumento en la escala ACB y el desarrollo de deficiencias futuras en la función física y calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, no pueden afirmar que medida de la escala ACB tiene mejor pronóstico.

A las dosis usuales, los fármacos relacionados con mayor frecuencia de efectos adversos son amitriptilina, atropina, clozapina, doxepina y tolterodina. También se han identificado con alto número de efectos adversos la oxibutinina, olanzapina, clorpromazina y paroxetina.

Otro estudio (25) tuvo como objetivo conocer la prevalencia de ancianos institucionalizados mayores de 70 años con fármacos con actividad anticolinérgica y la valoración de la carga. Reclutó a 356 pacientes, siendo el 63 % mujeres y la edad media fue de 87 años. Consideró paciente polimedcado aquel que tuviera prescritos más de seis medicamentos. El número total de fármacos prescritos en la población de estudio fue de 2,3, siendo la mediana de medicamentos prescritos consumidos por paciente de 6,6. La prevalencia de ancianos polimedcados fue de un 63,5%. El 70,4% de los pacientes tomaba al menos un fármaco con propiedades anticolinérgicas según la escala ACB.

El riesgo anticolinérgico fue de bajo riesgo en el 36,7% de los pacientes, de moderado riesgo en el 11,5% de los pacientes y de alto riesgo en un 51,8% de los pacientes. Los principales fármacos implicados fueron:

- Quetiapina
- Trazodona
- Furosemida.

Una revisión Cochane reciente, evaluó si la carga anticolinérgica a nivel de cada escala individual es un factor pronóstico de un futuro deterioro cognitivo o demencia en pacientes mayores sin antecedentes de deterioro cognitivo.

En la revisión se incluyeron estudios observacionales de cohortes y de casos y controles longitudinales prospectivos y retrospectivos. Estos estudios analizaron la asociación entre una escala de medición de carga anticolinérgica y el desarrollo en el tiempo de deterioro cognitivo o demencia. El seguimiento mínimo fue de un año.

Los resultados fueron los siguientes:

- Se identificaron 25 estudios de los cuales 20 se desarrollaron en ámbitos de atención comunitaria, dos en centros de atención primaria y tres en ámbitos de atención secundaria
- La escala Anticholinergic Cognitive Burden (escala ACB) fue la única escala con datos suficientes para un metanálisis "basado en la escala".
- Los OR no ajustados indicaron un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo o demencia en los adultos mayores con sobrecarga anticolinérgica (OR 1,47; IC del 95%: 1,09 a 1,96) y los OR ajustados indicaron igualmente un aumento en el riesgo de sobrecarga anticolinérgica, definida según la escala ACB (OR 2,63; IC del 95%: 1,09 a 6,29).
- De las escalas de medición de anticolinérgicos disponibles, fue posible evaluar una herramienta habitualmente utilizada: la escala Anticholinergic Cognitive Burden. Si esta escala identificaba a alguien con una alta carga anticolinérgica, el riesgo de demencia futura fue más de dos veces mayor que en alguien sin carga anticolinérgica.
- Se encontró relación entre el uso de medicamentos anticolinérgicos y el riesgo de demencia futura. No obstante, no se puede afirmar si estos medicamentos tienen una relación causal; sin embargo, si la tuviesen, tomar estos medicamentos podría duplicar el riesgo de demencia de la persona.

La conclusión de los autores se resume a que el grado de evidencia que los pacientes mayores sin deterioro cognitivo con fármacos con efectos anticolinérgicos podrían tener un mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia es de certeza baja. Puede haber una relación entre el uso de medicamentos anticolinérgicos y el riesgo futuro de demencia. Sin embargo, la evidencia en la bibliografía es limitada y por lo tanto, no se puede concluir que la demencia se desarrolla por los medicamentos anticolinérgicos o por otras causas o factores.

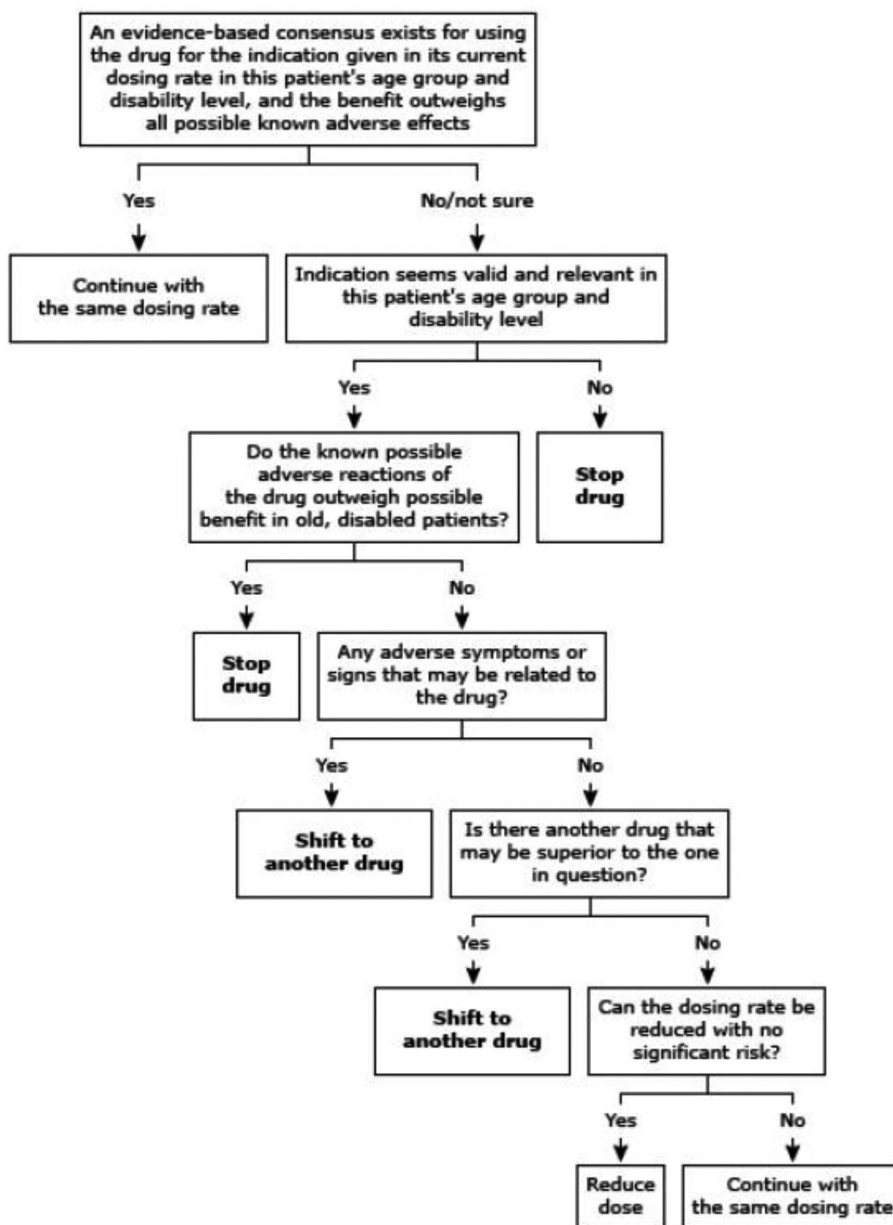
Puede existir el riesgo de que los estudios sólo se publiquen cuando muestran una asociación entre los medicamentos anticolinérgicos y la futura demencia. Concluye que la única manera de establecer realmente si los medicamentos anticolinérgicos se asocian con la demencia futura sea realizar un estudio en el que a algunas personas se les suspenda la medicación anticolinérgica o se les

Examples of prescribing cascades

Initial drug therapy	Adverse drug event	Subsequent drug therapy
Antipsychotics	Extrapyramidal signs and symptoms	Antiparkinsonian therapy
Cholinesterase inhibitors	Urinary incontinence	Incontinence treatment
Thiazide diuretics	Hyperuricemia	Gout treatment
NSAIDs	Increased blood pressure	Antihypertensive therapy

Figura 22. Ejemplos de cascada terapéutica.(2) Drug prescribing for older adults - UpToDate.

Discuss the following with the patient/guardian



Reproduced with permission from: Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. Arch Intern Med 2010; 170:1648. Copyright © 2010 American Medical Association. All rights reserved.

Figura 23. Algoritmo de deprescripción.(2) Drug prescribing for older adults - UpToDate.

cambie por una alternativa y otras continúen con su medicación habitual.(26)

6. RECOMENDACIONES EN LA PRESCRIPCIÓN

El seguimiento de la prescripción en personas mayores debe llevarse a cabo priorizando determinados grupos:

- Pacientes polimedicados
- Pacientes con múltiples patologías.
- Frágiles.
- Con deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer.
- Con riesgo de caídas o que hayan sufrido fracturas.
- Pacientes con sintomatología relacionada con efectos anticolinérgicos.
- Pacientes institucionalizados.

Para llevar a cabo una correcta prescripción en personas mayores se recomienda seguir lo siguiente:(14)

Antes de prescribir se recomienda:

- Revisar el tratamiento actual del paciente
- Identificar posibles factores de riesgo del paciente
- Examinar los medicamentos que puedan aportar carga anticolinérgica al paciente.
- Calcular la carga total del paciente con el tratamiento global.
- Valorar la utilización de medidas no farmacológicas

Si se considera que la prescripción está indicada:

- Prescribir para una determinada indicación utilizando siempre la dosis más baja y el mínimo tiempo si es necesario.
- Considerar alternativas más seguras y opciones de tratamiento no farmacológico.
- Seleccionar el anticolinérgico que tenga carga más baja.
- Realizar un seguimiento del tratamiento del paciente y valorar la efectividad y la seguridad del tratamiento pautado. Enseñar al paciente a identificar los posibles efectos adversos de este tipo de fármacos tales como visión borrosa, sequedad de boca, mareos o estreñimiento.
- Vigilar los tratamientos nuevos que inicie, calculando de nuevo la carga anticolinérgica del tratamiento.
- Considerar protocolizar el cálculo de la carga anticolinérgica en los pacientes frágiles y polimedicados.

Por ejemplo, si el paciente está con altas dosis de opioides, se recomienda la revisión de las mismas ya que existe una alta prescripción para el dolor crónico no oncológico. En el caso de los fármacos antihistamínicos, considerar aquellos con baja potencia anticolinérgica como es la loratadina.

Otro ejemplo sería el seguimiento y la revisión del tratamiento con benzodiazepinas y antidepresivos.

7. RECOMENDACIONES EN LA DEPRESCRIPCIÓN

Es importante tener en cuenta que hay fármacos con efectos anticolinérgicos que no son fáciles de identificar, y de la misma manera hay fármacos con esta actividad que no son fáciles de suspender ya que pueden estar prescritos por diferentes facultativos como por ejemplo los antiparkinsonianos o antipsicóticos.

Dependiendo del fármaco, la suspensión puede ser inmediata sin que el paciente experimente ningún tipo de efecto adverso o de rebote o se debe realizar una suspensión gradual disminuyendo dosis o ampliando el intervalo para evitar efectos adversos.

De otra manera, en algunas ocasiones, puede ser que el paciente no experimente efectos adversos con frecuencia como para suspender el tratamiento, sin embargo en estos casos hay que tener en cuenta el riesgo de desarrollar efectos adversos a largo plazo.

¿Cuándo y cómo deprescribir?

Al sospechar algún tipo de reacción adversa en el paciente, se debe hacer una revisión de los medicamentos pautados y/o calcular la carga anticolinérgica que tenga el paciente. En estos casos, se deberá comprobar primero si está siendo efectiva, en este caso se ha de intentar optimizar el tratamiento y cambiarlo por otro cuya potencia sea menor o bien, reducir la dosis del fármaco. Si la carga anticolinérgica es alta, y el paciente está sufriendo efectos adversos y además el medicamento no tiene relevancia clínica, la recomendación es deprescribir el tratamiento siempre en consenso con el paciente.(8)

En los pacientes con deterioro cognitivo, se recomienda revisar los fármacos prescritos y valorar la carga anticolinérgica. Los pacientes diagnosticados de demencia es importante también revisar la medicación ya que los anticolinesterásicos tienen acciones opuestas a los fármacos anticolinérgicos, lo que da lugar a efectos antagonizados y pueden potenciar la gravedad de efectos adversos.

Es importante identificar los principios activos que se quieren deprescribir. Se recomienda llevar a cabo la suspensión de tratamiento fármaco por fármaco priorizando en función de:

- Efectividad de los mismos.
- La seguridad
- Relación beneficio riesgo desfavorable
- Fármacos contraindicados en el paciente mayor.
- Fármacos potencialmente inapropiados
- Los que tiene alternativas de sustitución más seguras.

Según los casos la deprescripción se realizará de varias formas:

- Sustitución de un fármaco por otro
- Suspensión sin cambio.
- Cambio a dosis más bajas.
- Cambio en el intervalo de administración y/o tiempo de tratamiento.

Para llevar a cabo todo esto, existen diversas herramientas ya comentadas anteriormente para la correcta prescripción de tratamientos en el paciente mayor como por ejemplo:

- Criterios de Beers.(3)
- Criterios Stopp/Start (4)
- Guías de revisión de medicación crónica en el anciano.

CONCLUSIONES

- Los fármacos anticolinérgicos son fármacos ampliamente prescritos en personas de edad avanzada, siendo esta población más susceptible a sufrir efectos adversos.
- Los efectos adversos más comunes son boca seca, visión borrosa, taquicardia, retención urinaria o confusión. Pero también se han asociado con el uso a largo plazo con desarrollo de deterioro cognitivo, de la función física y aumento del riesgo de caídas.
- Los efectos adversos son dosis dependientes, acumulativos y muchos de ellos se manifiestan a largo plazo.
- Los estudios que refleja la bibliografía muestran datos no concluyentes acerca del desarrollo de deterioro cognitivo y disminución de la función física.
- Se han desarrollado diversas escalas para poder medir el riesgo de un paciente a sufrir efectos adverso según la carga anticolinérgica que tenga. Hay diversas escalas validadas pero no existe consenso.
- Se define carga anticolinérgica como el efecto resultante de la suma de los fármacos con actividad anticolinérgica que tiene cada paciente.
- Es necesario cuantificar la carga anticolinérgica para poder actuar sobre la prescripción y evitar el riesgo de desarrollar efectos adversos que en muchas ocasiones pueden pasar desapercibidos.
- Los efectos adversos de ciertos medicamentos pueden generar los que se conoce como "cascada terapéutica", dando lugar a una mayor prescripción de principios activos para paliar los efectos adversos que están causando los anteriores.
- Se ha desarrollado una herramienta para calcular el riesgo anticolinérgico que permite saber el riesgo que tiene cada paciente (bajo, medio y alto) en función de lo que tenga prescrito, siendo muy útil a la hora de la revisión del tratamiento y de llevar a cabo y una prescripción prudente así como un deprescripción cuando sea necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía clínica de Polimedición y medicación inapropiada [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/polimedizacion-medicacion-inapropiada/#22272>
2. Drug prescribing for older adults - UpToDate [Internet]. [citado 24 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults?search=ANTICOLINERGICOS%20&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=4
3. Panel B the 2019 AGSBCUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.
4. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START [Internet]. [citado 27 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-S0211139X09001310>
5. Association between anticholinergic drug burden and mortality in older people: a systematic review | SpringerLink [Internet]. [citado 11 de junio de 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-019-02795-x>
6. Arrechea SM, Ferro A, Telleria IB, Bueno JG, Trueba JA, Sánchez DS. Prevalencia de prescripción de fármacos con carga anticolinérgica/sedante en adultos mayores institucionalizados con demencia. Rev Esp Geriatria Gerontol Organo Of Soc Esp Geriatria Gerontol. 2021;56(1 (Enero-Febrero)):11-7.
7. Fidalgo SS. CARGA ANTICOLINÉRGICA (MEDICAMENTOS): DETERIORO COGNITIVO Y CAÍDAS. :27.
8. CADIME - Carga anticolinérgica: recomendaciones [Internet]. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta/869-carga-anticolin%C3%A9rgica-recomendaciones.html>
9. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol. 1 de julio de 2013;69(7):1485-96.
10. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. Arch Gerontol Geriatr. abril de 2020;87:103885.
11. Bell B, Avery A. Identifying anticholinergic burden in clinical practice. Prescriber. 2021;32(3):20-3.
12. Corrigendum to "Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients" Archives of Gerontology and Geriatrics 62 (2016) 1–8 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 15 de junio de 2022]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0167494316300152?token=17FBBAE07DA396D94F39D45CF48C6C9355194130>

- CB7C609B2EA3B7840B01EB8A51FFD9EFCBEB8619B-D2A80CCDBC73127&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220615155950
13. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* diciembre de 2015;15(1):1-14.
 14. Saila O. Introducción carga anticolinérgica: fármacos principales y alternativas de tratamiento prescripción prudente de anticolinérgicos en personas mayores anticolinérgicos: ayudas a la prescripción en presbide utilización de fármacos anticolinérgicos en osakidetza ideas clave. 2019; 8.
 15. file.pdf [Internet]. [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: <https://westsexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/04-central-nervous-system/61-anticholinergic-side-effects-and-prescribing-guidance/file>
 16. Polypharmacy-Guidance-2018.pdf [Internet]. [citado 12 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.the-rapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf>
 17. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing.* 1 de septiembre de 2014;43(5):604-15.
 18. Bishara D, Perera G, Harwood D, Taylor D, Sauer J, Stewart R, et al. The anticholinergic effect on cognition (AEC) scale-Associations with mortality, hospitalisation and cognitive decline following dementia diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry.* septiembre de 2020;35(9):1069-77.
 19. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):209-20.
 20. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med.* 27 de julio de 2009;169(14):1317-24.
 21. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, Gao S, Hendrie H, Khan BA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology.* 13 de julio de 2010;75(2):152-9.
 22. Whalley LJ, Sharma S, Fox HC, Murray AD, Staff RT, Duthie AC, et al. Anticholinergic Drugs in Late Life: Adverse Effects on Cognition but not on Progress to Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(2):253-61.
 23. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr.* 23 de julio de 2009;9:30.
 24. Stewart C, Yrjana K, Kishor M, Soiza RL, Taylor-Rowan M, Quinn TJ, et al. Anticholinergic Burden Measures Predict Older People's Physical Function and Quality of Life: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* enero de 2021;22(1):56-64.
 25. Evaluación de la carga anticolinérgica en el anciano institucionalizado [Internet]. RSI - Revista Sanitaria de Investigación. 2020 [citado 27 de junio de 2022]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/evaluacion-de-la-carga-anticolinergica-en-el-anciano-institucionalizado/>
 26. Taylor-Rowan M, Edwards S, Noel-Storr AH, McCleery J, Myint PK, Soiza R, et al. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 28 de junio de 2022];(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013540.pub2/full/es>