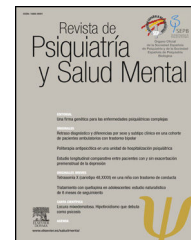


Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores



Jorge López-Álvarez^a, María Ascensión Zea Sevilla^a, Luis Agüera Ortiz^{a,b,*},
Miguel Ángel Fernández Blázquez^a, Meritxell Valentí Soler^a y Pablo Martínez-Martín^{a,c}

^a Unidad de Investigación Enfermedad Alzheimer, Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III, Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 21 de mayo de 2013; aceptado el 18 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 30 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Fármacos
anticolinérgicos;
Actividad
anticolinérgica
en suero;
Demencia;
Deterioro cognitivo
leve;
Enfermedad
de Alzheimer

KEYWORDS

Anticholinergic drugs;
Serum anticholinergic
activity;
Dementia;
Mild cognitive
impairment;
Alzheimer's disease

Resumen El empleo de fármacos anticolinérgicos es frecuente en personas mayores, incluso con deterioro cognitivo. Se ha realizado una revisión bibliográfica en PubMed (*anticholinergic effects* y *anticholinergic and dementia*) acerca de los efectos de los fármacos anticolinérgicos en población anciana. Se ha enfatizado en determinar patrones de consumo, uso combinado con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), medida de la carga anticolinérgica y efectos cognitivos a corto y a largo plazo. Las conclusiones son que estos fármacos se emplean de forma habitual en población anciana, incluso tras la prescripción de IACE en la enfermedad de Alzheimer. Su empleo puede producir alteraciones cognitivas. Si el consumo es prolongado puede provocar un empeoramiento de la cognición a largo plazo originando falsos diagnósticos de deterioro, o incluso precipitando cuadros de demencia. Los efectos cognitivos son mayores ante un déficit preexistente, pero desaparecen en la demencia avanzada. La presencia de ApoE ε4 marca una vulnerabilidad a la afectación cognitiva por estos fármacos.

© 2013 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly

Abstract The use of anticholinergic drugs is common in the elderly, even in people with cognitive impairment. A systematic search was conducted in PubMed (*anticholinergic effects*, *anticholinergic and dementia*) to define the effects of anticholinergic drugs in the elderly. We emphasized the search in patterns of use, the combined use with AChEIs, the measurement of the Serum Anticholinergic Activity, and the short-term and long-term cognitive effects. The conclusions are that the use of anticholinergic drugs

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis@aguera.es (L. Agüera Ortiz).

is common in the elderly, even more so than the medical prescription of AChEIs in Alzheimer's disease. The use of anticholinergic drugs may result in cognitive impairment. In long-term use it may generate a worsening of cognitive functions. It can lead to a wrong diagnosis of mild cognitive impairment or dementia, and they can also initiate signs of dementia. Greater cognitive effects appear when there is a previous deficit, but cognitive effects from anticholinergic drugs disappear in severe dementia. The presence of ApoE ϵ 4 increases the vulnerability for cognitive impairment when these drugs are employed.

© 2013 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio fue realizar una puesta al día de los efectos de los fármacos anticolinérgicos en las personas mayores. Debido a la presencia en la bibliografía existente de estudios acerca de muy variados efectos de estos medicamentos, se decidió focalizar el trabajo en los efectos cognitivos. Las áreas de interés en esta revisión bibliográfica fueron: magnitud del problema, métodos de medición de la acción anticolinérgica, efectos cognitivos a corto y largo plazo, empleo concomitante de fármacos procolinérgicos e influencia del alelo ApoE ϵ 4 en los efectos cognitivos de estos fármacos.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de los efectos cognitivos de los fármacos anticolinérgicos. Dada la ausencia, para nuestro conocimiento, de revisiones anteriores en español en esta área, se decidió no limitar la búsqueda a un determinado periodo. Se realizó una búsqueda de trabajos en la base de datos PubMed empleando como término de búsqueda «*anticholinergic effects*» en individuos mayores de 65 años. Se encontraron más de 5.000 artículos en la base de datos. Acotando la búsqueda se empleó como términos de búsqueda «*anticholinergic and dementia*» en individuos mayores de 65 años, y se encontraron 439 artículos publicados desde 1973 hasta abril de 2012. Se admitieron para este trabajo artículos de revisión además de los ensayos clínicos. En una primera fase se seleccionaron aquellos artículos con *abstract* en inglés en los que se valoraba la acción anticolinérgica sobre la función cognitiva, los síntomas psicológicos y comportamentales y/o la funcionalidad de los pacientes, así como los artículos que valoraban la prevalencia del consumo de anticolinérgicos, el uso concomitante con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), los métodos de medición de la acción anticolinérgica y los efectos cognitivos de los fármacos frente a la incontinencia urinaria. Se encontraron 57 artículos. En una segunda fase se revisaron específicamente los 25 artículos que se focalizaban en prevalencia, medición de la acción anticolinérgica, efectos cognitivos transversales y longitudinales, uso concomitante de IACE e influencia del alelo ApoE ϵ 4 en la cognición. El análisis de las referencias bibliográficas de los artículos escogidos permitió encontrar 24 nuevos artículos que fueron empleados en nuestra revisión para sumar un total de 49 artículos.

Introducción

Los fármacos con acción anticolinérgica son ampliamente utilizados en la práctica clínica actual, empleándose en el tratamiento de entidades tan dispares como incontinencia urinaria, úlcera péptica, colon irritable, depresión, temblor o sedación. A pesar de su uso frecuente, sus efectos adversos no son desdeñables¹. Los efectos secundarios de estos fármacos están en relación con su acción sobre los receptores colinérgicos:

- A nivel periférico los efectos adversos son: disminución de secreciones, enlentecimiento de la motilidad intestinal, visión borrosa, aumento de la frecuencia cardiaca, boca seca, estreñimiento, impactación fecal y retención urinaria, entre otros².
- A nivel del sistema nervioso central, dado que los receptores muscarínicos median mecanismos de atención, aprendizaje y memoria a corto plazo³, el empleo de agentes anticolinérgicos puede producir un deterioro de la función cognitiva e, incluso, precipitar la aparición de delirium².

Los efectos adversos cognitivos de los fármacos anticolinérgicos en estos pacientes dependen de la carga total anticolinérgica, de la función cognitiva de base y de la variabilidad individual farmacocinética y farmacodinámica^{3,4}. El metabolismo y la excreción de estos fármacos decrecen con la edad. Así mismo el cerebro, según envejece, tiene una menor actividad colinérgica, por lo que es más fácil que se rebase el umbral sintomático por efecto anticolinérgico a esta edad^{5,6}. Los síntomas que se relacionan con el efecto anticolinérgico son falta de concentración y pérdida de memoria y, en personas con déficit cognitivo, exacerbación de los síntomas cognitivos y deterioro funcional originando falsos diagnósticos de demencia o deterioro cognitivo leve⁷. Por tanto, el uso de anticolinérgicos se considera inadecuado incluso en ancianos sanos⁴. Se estima que del 2 al 12% de los pacientes con sospecha de demencia no presentan un síndrome demencial y padecen, en realidad, efectos secundarios de los medicamentos que consumen. Esta situación es más común si hay polifarmacia⁸. En la [tabla 1](#) se muestran grupos farmacológicos con mayor riesgo de presentar acción anticolinérgica. El desconocimiento de la acción anticolinérgica de los fármacos puede originar una iatrogenia que pase desapercibida o alteraciones inexplicables. La polifarmacia, a su vez, incrementa la acción anticolinérgica⁵. Se ha planteado que en los ancianos existe el riesgo de instauración

Tabla 1 Grupos farmacológicos con posibles efectos anticolinérgicos

Analgésicos
 Antiarrítmicos
 Antibióticos
 Antidepresivos
 Antieméticos
 Antiespasmódicos
 Antiepilépticos
 Antihipertensivos
 Antihistamínicos
 Antiparkinsonianos
 Antipsicóticos
 Antiulcerosos
 Benzodiazepinas
 Broncodilatadores
 Corticoides
 Diuréticos
 Relajantes musculares

Modificado de Ancelin et al.⁴⁰.

de un círculo vicioso consistente en que la necesidad de un tratamiento provoque efectos secundarios que requieran la adición de un tratamiento anticolinérgico, que a su vez acarreará nuevos efectos secundarios⁹.

Al estudiar pacientes con deterioro cognitivo en tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), se encuentra que el número de sujetos en tratamiento con fármacos anticolinérgicos es elevado, a pesar de que estos fármacos disminuyen los potenciales efectos beneficiosos de los IACE y exacerban el declinar cognitivo¹⁰. Los anticolinérgicos deben evitarse en pacientes con enfermedad de Alzheimer en tratamiento con IACE, a cuyos efectos terapéuticos se oponen¹¹. Por motivos similares, los fármacos anticolinérgicos deberían evitarse en la demencia por cuerpos de Lewy y en la enfermedad de Parkinson con demencia. Los IACE pueden inducir síntomas secundarios colinérgicos, pero una reducción de dosis podría mejorar esos síntomas y con ello evitar el uso de fármacos con efecto anticolinérgico.

La disminución de la iatrogenia pasa porque el posible empleo de anticolinérgicos sea tenido en cuenta y se valore periódicamente¹². Algunos autores, como Campbell et al.¹³, plantean que en presencia de fármacos anticolinérgicos, una valoración cognitiva con *Mini-Mental State Examination* (MMSE) en rango de demencia o deterioro cognitivo leve obliga a interrumpir esos tratamientos o a reemplazar esos fármacos por otros con menor efecto anticolinérgico, reevaluando el estado cognitivo al cabo de 3 meses. En la [tabla 2](#) se muestran opciones para el cambio de medicamentos anticolinérgicos.

Medición de los efectos anticolinérgicos

La mayoría de los métodos que se han diseñado para la medición de la actividad anticolinérgica utilizan la afectación que produce en las funciones cognitivas, aunque las inferencias acerca de la acción en el sistema nervioso central de estos fármacos pueden no ser correctas al no conocerse con precisión qué fármacos anticolinérgicos atraviesan la barrera

Tabla 2 Optimización de la acción anticolinérgica según el objetivo del tratamiento. Recomendaciones de cara a reducir la carga anticolinérgica

Estimuladores del apetito	Mirtazapina mejor que ciproheptadina
Protectores gástricos	Famotidina mejor que ranitidina o cimetidina
Fármacos antiincontinencia	Medidas no farmacológicas mejor que anticolinérgicos
Antihistamínicos	Loratadina mejor que antihistamínicos clásicos
Opiáceos	Codeína y morfina posiblemente mejor que tramadol Codeína posiblemente mejor que buprenorfina
Hipnóticos	Trazodona mejor que hidroxicina y que benzodiazepinas
Antidepresivos tricíclicos	Sustituir por nortriptilina, ISRS o ISRN
ISRS	Sertralina, citalopram y escitalopram mejor que fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina Otras opciones válidas antidepressivas son: bupropión, duloxetina, venlafaxina o mirtazapina
Antipsicóticos	Quetiapina y aripiprazol mejor que olanzapina, clozapina o antipsicóticos clásicos
Antiparkinsonianos	Mejor disminuir dosis de antipsicóticos que añadir biperideno o trihexifenidilo
Antiepilépticos	Mejor ácido valproico que carbamazepina u oxcarbazepina

Modificado de Chatterjee et al.²⁸.

hematoencefálica o en qué grado¹⁴. La medición de la actividad anticolinérgica en suero (SAA) se considera una técnica útil, pues existen estudios que han demostrado peor rendimiento cognitivo a mayor SAA. Empleando la SAA se ha demostrado que fármacos sin actividad anticolinérgica en suero a dosis moderadas sí la presentan a dosis más elevadas. Ejemplos de ello son diazepam, digoxina, duloxetina, fentanilo, furosemida, metformina, fenitoína y topiramato¹⁵. Paroxetina (a dosis de 30 mg), nortriptilina (a dosis de 50 mg) y amitriptilina (a dosis de 25 mg) tienen una acción anticolinérgica manifiesta. Se ha criticado la utilidad de la SAA para medir apropiadamente la actividad anticolinérgica, dado que puede positivizarse con la polifarmacia¹⁶ y/o por reacción endógena, como ocurre, por ejemplo, en situaciones de estrés¹⁷. Existen dudas acerca de si la SAA es representativa de los efectos de estos fármacos en el cerebro vivo¹⁸, pues en situaciones específicas como en el delirium no se encontró relación entre alteraciones en el EEG y la SAA¹⁹. A nivel de accesibilidad, la medición de la SAA es una técnica costosa y no disponible para la mayor parte de facultativos.

Las listas de medicamentos parecen más útiles que la SAA en la toma de decisiones clínicas²⁰. En estas listas se estratifica el riesgo anticolinérgico en diferentes niveles de efecto. Así, el grupo de Carnahan²¹ diseñó la *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), encontrando correlación con la SAA, y Rudolph et al.²² diseñaron la *Anticholinergic Risk Scale* (ARS), que incluye fundamentalmente psicofármacos. Otras escalas empleadas son la *Anticholinergic Burden Scale* (ABS)¹⁸ o el *Drug Burden Index* (DBI)^{23,24}. La crítica a estas listas de medicamentos es que están muy influidas por decisiones subjetivas de los expertos, lo que origina diferencias entre ellas²⁰.

Prevalencia del problema

Los agentes anticolinérgicos son prescritos con frecuencia en ancianos. En Finlandia, Pitkala et al.¹² encontraron que el 12,5% de los ancianos tomaban fármacos inapropiados para esta edad, sobre todo benzodiazepinas de vida media larga, relajantes musculares y amitriptilina. En población anciana sin deterioro cognitivo, de los 25 fármacos más prescritos, se encontraron fallos significativos en los test de memoria reciente y en la atención para 10 de ellos (codeína, ranitidina, dipiridamol, warfarina, isosorbida, teofilina, nifedipino, digoxina, lanoxina y prednisolona)²⁵. En personas mayores que viven en residencias, García-Gollarte et al.²⁶, tras analizar el tratamiento de 100 pacientes consecutivos ingresados en residencias, hallaron que el 79% de ellos tenían al menos un fármaco prescrito inadecuado.

En este sentido, Blazer et al.²⁷, sobre una muestra de 5.902 ancianos, observaron que el 60% de los pacientes en residencias tomaban algún fármaco con efecto anticolinérgico, frente al 23% de los ancianos que vivían en la comunidad. En un estudio en residencias, Chatterjee et al.²⁸ encontraron que el 68% de los internos consumían fármacos del nivel 1 (posible acción anticolinérgica) de la escala ADS y el 21% consumían fármacos de los niveles 2 o 3 (acción anticolinérgica potente). Hallazgos llamativos del estudio fueron que a mayor edad se empleaban menos fármacos con efecto anticolinérgico, y que el hecho de padecer enfermedades psiquiátricas (ansiedad, depresión y esquizofrenia) o trastornos del movimiento incrementaba el riesgo de recibir fármacos anticolinérgicos de alta potencia.

En ancianos hospitalizados, Wawruch et al.²⁰ hallaron que el 10,5% de los pacientes tomaban anticolinérgicos al ingreso y el 14,2% al alta. El ingreso aumentaba además el número de fármacos por paciente.

En personas en seguimiento por demencia, Bhattacharya et al.²⁹, cruzando datos de 2 encuestas nacionales en Estados Unidos, hicieron una estimación estadística de 6,8 millones de visitas ambulatorias por demencia al año, estimando que el 43% de los sujetos habrían recibido al menos una medicación anticolinérgica y en el 10% de los casos los fármacos prescritos tendrían moderada o alta actividad anticolinérgica según la escala ADS. En un trabajo retrospectivo, Roe et al. encontraron que los ancianos con probable demencia utilizaban más fármacos anticolinérgicos (33% vs 23%) que los que no presentaban criterios de demencia. Y que este consumo era aún mayor (26,1% vs 20,4%) en el grupo de pacientes con demencia probable y consumo de IACE⁴.

Siguiendo esta línea, Robinson et al.³⁰ estudiaron a 5.797 pacientes que habían recibido por primera vez un IACE, hallando que un tercio habían recibido anticolinérgicos. También observaron un incremento significativo de la prescripción de dichos fármacos tras la introducción de los IACE. La mayoría de las prescripciones de fármacos anticolinérgicos potentes se realizaron entre las 14 semanas previas y las 14 posteriores al inicio del IACE.

Efectos cognitivos: estudios transversales y retrospectivos

Existe una amplia bibliografía al respecto de la acción deletérea del consumo de anticolinérgicos sobre la cognición en estudios transversales y retrospectivos. En la [tabla 3](#) se muestran los principales hallazgos de esos estudios.

Efectos cognitivos: estudios longitudinales

Recientemente se han comunicado resultados acerca de la acción longitudinal de los anticolinérgicos en el estado cognitivo. Su empleo en mayores de 75 años se asoció significativamente con un mayor riesgo de demencia (tasa de riesgo=2,08) a los 54 meses, siendo mayor (tasa de riesgo=3,36) con fármacos más potentes según el estudio de Jessen et al.¹⁴.

En un estudio en ancianos sanos, Ancelin et al.⁴⁰ pusieron de manifiesto que el consumo previo de anticolinérgicos se asociaba con peor rendimiento en atención, tiempo de reacción, memoria tardía verbal, memoria narrativa, tareas visoespaciales y lenguaje. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la capacidad de razonamiento, memoria implícita e inmediata ni memoria **demorada** de listas de palabras. Hasta el 80% de los sujetos que tomaban anticolinérgicos fueron diagnosticados de deterioro cognitivo leve, frente al 35% de los que no los tomaban. Pese a ello, el consumo de anticolinérgicos no incrementó la tasa de demencia tras un de seguimiento de 8 años.

En cambio, el riesgo de demencia sí se incrementó ante el consumo continuado de estos fármacos (HR=1,65) en el 3-City Study⁴¹. Tras 4 años de seguimiento las mujeres que tomaban estos fármacos tenían peor fluencia verbal y peor función cognitiva global, mientras que los varones que los consumían tenían peor función ejecutiva y memoria visual. Además se encontró que para el sexo femenino había más riesgo de puntuar bajo en MMSE si eran portadoras del alelo ApoE ϵ 4.

En un estudio observacional longitudinal y comunitario, Whalley et al.⁴² realizaron un estudio cognitivo longitudinal a un grupo de ancianos a los que se les había evaluado la inteligencia en la infancia. Los ancianos con consumo de fármacos anticolinérgicos potentes presentaron una menor puntuación en la reevaluación en distintas pruebas, como las matrices de Raven, el *Block Design Test* y el MMSE, pero no se evidenció mayor progresión a demencia en los sujetos que consumían anticolinérgicos, sugiriendo que estos fármacos pueden originar deterioro cognitivo pero no demencia, y concluyendo que la disfunción cognitiva estaría en relación con las circunstancias que llevan al consumo de anticolinérgicos y no con el consumo en sí mismo.

Tabla 3 Efectos anticolinérgicos sobre la cognición en estudios transversales y retrospectivos

Autores	Muestra	Resultados
Crow y Grove-White ³¹		El bloqueo de receptores muscarínicos con agentes anticolinérgicos produce alteración del aprendizaje
Potamianos y Kellet ¹	13 ancianos sanos	En un estudio doble ciego el agente anticolinérgico benzhexol produce diferencias significativas en recuerdo de historia breve, lista de palabras y aprendizaje de nuevas palabras
Nakra et al. ³²	20 ancianos sanos	En un estudio doble ciego controlado con placebo, una dosis única de trihexifenidilo produce alteración de memoria inmediata y demorada, pero no hay diferencias en orientación general, atención y concentración
Lechevallier-Michell et al. ³	1.780 ancianos en la comunidad	Los anticolinérgicos se asocian con peor rendimiento en el <i>Benton Visual Retention Test</i> (OR = 1,6) y en el <i>Isaac's Set Test</i> de fluencia verbal (OR = 1,9), pero no hay diferencias en puntuación de MMSE
Gnjidic et al. ³³	Ancianos en la comunidad	El uso de fármacos que puntúan en el <i>Drug Burden Index</i> (DBI) no se asocia a peor desempeño en el <i>Addenbrooke's Cognitive Examination</i> ni en el <i>Trail Making Test</i> (TMT). No encuentran asociación entre puntuación DBI y deterioro cognitivo leve o demencia
Fortin et al. ³⁴	134 ancianos en la comunidad	En un estudio retrospectivo se encuentra asociación significativa entre el número de fármacos anticolinérgicos consumidos y las alteraciones en memoria episódica empleando el <i>Free and Cued Selective Reminding Test</i> . La memoria episódica es la primera función cognitiva alterada por estos fármacos
Bottiggi et al. ⁷	592 sujetos	El consumo de fármacos anticolinérgicos produce declinar con el tiempo, independiente de la edad, en el desempeño de TMT-A y TMT-B. Los anticolinérgicos aceleran el declinar de componentes de la función ejecutiva
Rovner et al. ³⁵	11 pacientes con demencia	No se encuentra relación entre la actividad anticolinérgica y la puntuación MMSE
Konishi et al. ³⁶	76 pacientes con enfermedad de Alzheimer	El consumo de fármacos anticolinérgicos disminuye de forma significativa las puntuaciones en los dominios de registro y memoria del MMSE
Sittironnarit et al. ³⁷	Ancianos sanos vs deterioro cognitivo leve vs demencia	Los fármacos anticolinérgicos producen, en ancianos sanos, efectos sobre la velocidad psicomotora y la función ejecutiva, pero no sobre otras áreas cognitivas. En ningún grupo de los estudiados la carga anticolinérgica se asocia con puntuaciones en MMSE, memoria lógica, span de dígitos, <i>Boston Naming Test</i> o figura compleja de Rey
Chew et al. ³⁸	26 demenciados con agitación y psicosis	<i>Existe una correlación negativa entre la actividad anticolinérgica en suero (SAA) y puntuación MMSE para estos pacientes, así como una tendencia a la significación entre SAA y las puntuaciones en la Severe Impairment Battery</i>
Mulsant et al. ³⁹		Los sujetos con percentiles 90 o superiores en actividad anticolinérgica en suero tienen 13 veces más probabilidad de tener un MMSE menor o igual de 24 puntos

Han et al.⁴³, analizando 544 varones ancianos residentes en la comunidad, encontraron que los pacientes con una exposición acumulativa a anticolinérgicos en los 12 meses previos presentaban un peor rendimiento en el *Hopkins Verbal Recall Test*.

En un estudio a 2 años, tras ajuste por edad, sexo, estudios, clase social y número de medicamentos, el uso de anticolinérgicos potentes se asoció con un declinar significativo de 0,33 puntos en el MMSE, comparado con los sujetos que no tomaban fármacos de ese tipo. La relación entre efecto anticolinérgico y menor MMSE está más presente cuando el MMSE es mayor de 26, menos en aquellos entre 22 y 25 puntos, y no se apreció con 21 o menos puntos en el MMSE⁴⁴.

En un estudio a 18 meses con pacientes con enfermedad de Alzheimer, Fox et al.¹⁸ encontraron diferencias significativas en MMSE y ADAS-Cog en la valoración basal en los pacientes que tomaban anticolinérgicos, pero no hallaron diferencias a los 6 y a los 18 meses tras ajustar por sexo, edad, función cognitiva basal y uso de IACE, planteando que estos fármacos no empeoran la cognición en enfermedad de Alzheimer estable.

Influencia de la ApoE ϵ 4 en los efectos cognitivos de los anticolinérgicos

Varios estudios han valorado si la acción anticolinérgica sobre la cognición está influida por la presencia del alelo ApoE ϵ 4. Uusvaara et al.⁴⁵ incluyeron 400 ancianos sin demencia en un estudio transversal y los clasificaron en 4 grupos en función de la toma o no de anticolinérgicos y de la presencia o no del alelo ApoE ϵ 4. Los pacientes sin tratamiento anticolinérgico y sin ApoE ϵ 4 tenían mayor nivel educativo y puntuaciones significativamente mayores en MMSE (puntuación media: 28 puntos) que los pacientes con tratamiento anticolinérgico y con presencia del alelo ApoE ϵ 4 (MMSE con puntuación media de 26 puntos). En esta línea, Pomara et al.⁴⁶ diseñaron un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en población geriátrica, encontrando mayor disfunción en memoria tardía en los sujetos que recibieron trihexifenidilo siendo portadores de ApoE ϵ 4. El empleo de trihexifenidilo produjo una disfunción global de la memoria en todos los sujetos, y fue más persistente en portadores del alelo ApoE ϵ 4.

Pacientes tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa

Con respecto a la combinación de fármacos anticolinérgicos en pacientes tratados con IACE, existen varias publicaciones recientes. Boudreau et al.⁴⁷, en un trabajo retrospectivo, hallaron que el 37% de los pacientes que recibieron un IACE habían tomado previamente fármacos con efecto anticolinérgico, y de ellos el 11% habían recibido tratamiento con 2 o más anticolinérgicos de alta potencia. La media de uso combinado fue de 4 meses, pero hasta el 25% lo habían mantenido más de un año. En otro estudio de 557 pacientes con demencia tratados con IACE, Carnahan et al.¹¹ encontraron que un tercio consumían medicamentos con actividad anticolinérgica clínicamente significativa (niveles 2 y 3 de la ADS). La tasa de estos fármacos era similar entre el antes

y el después de introducir el IACE, aunque el 86% de las nuevas prescripciones tenían como objetivo tratar efectos adversos de los IACE. Esto plantea la duda acerca de si, ante la aparición de efectos secundarios por IACE, resulta preferible disminuir la dosis, hacer una titulación más lenta o considerar la retirada de estos medicamentos, que añadir fármacos de acción anticolinérgica. Lu y Tune¹⁰, en una muestra de pacientes con enfermedad de Alzheimer y tratados con donepezilo, encontraron que a los 2 años existía una disminución significativa en las puntuaciones del MMSE en el grupo tratado con anticolinérgicos, con una pérdida media de 3 puntos en esta escala en los pacientes en tratamiento con IACE sin fármacos anticolinérgicos, y de 7 puntos en los pacientes con consumo de anticolinérgicos. Sin embargo, el incremento del tamaño muestral no mostró que el uso combinado alterara significativamente la función cognitiva, planteando la posibilidad de que los anticolinérgicos no ejercieran un efecto antagónico de los IACE en la enfermedad de Alzheimer⁴⁸.

Discusión

La pérdida de la función colinérgica con la edad deja una escasa «reserva», ante la cual el consumo de fármacos anticolinérgicos puede hacer sobrepasar el umbral sintomático^{5,6} provocando falsos diagnósticos de demencia o deterioro cognitivo⁷, o la precipitación de episodios de delirium. A pesar de conocer esas posibles consecuencias, el uso de dichos fármacos es habitual y cotidiano en la actual práctica clínica. Muchos son los grupos farmacológicos con miembros con acción anticolinérgica⁴⁰. No siempre hay alternativas terapéuticas adecuadas, pero tampoco es infrecuente la existencia de una alternativa que no es conocida por el facultativo¹¹. Es habitual que el consumo de fármacos procolinérgicos y anticolinérgicos entre en un círculo vicioso de escalada de medicación con efectos secundarios cada vez más intensos⁹. Muestra de ello es la prescripción de más fármacos con efecto anticolinérgico en condiciones y patologías donde deberían evitarse, como en las demencias¹¹. Las cifras sobre prescripción de medicamentos inadecuados en la población anciana, incluidos anticolinérgicos, alcanzan cotas alarmantes²⁵. De hecho, 14 de los 25 fármacos más dispensados en ancianos tienen acción anticolinérgica²⁶. La realidad clínica no se adapta a la evidencia e incluso, en condiciones de mayor riesgo, para experimentar efectos adversos el consumo se dispara, como ocurre en pacientes institucionalizados en residencias^{27,29}, hospitalizados²⁰ o en pacientes con demencia²⁸. Esto conlleva un incremento de los efectos secundarios pero, al menos en España, este tipo de iatrogenia no parece despertar el consecuente interés a pesar de los errores diagnósticos y terapéuticos a que da lugar. Incluso en presencia de un consumo de IACE, los anticolinérgicos (con potencial efecto antagónico) se dispensan frecuentemente^{11,47}, incluso aunque no existan evidencias que justifiquen el uso combinado^{10,48} y se haya demostrado que la optimización del tratamiento en demencia es eficiente⁴⁹.

Se necesita más evidencia científica y difusión de los resultados para resaltar la necesidad en los profesionales de valorar esta fuente de iatrogenia, así como el desarrollo de mejores herramientas para la

detección de medicamentos «inadecuados»²⁵. Las técnicas disponibles^{18,21-24} no parecen definitivas debido a la dificultad para encontrar un correlato satisfactorio entre la acción prevista y la observada¹⁴ o por existir grandes variaciones entre las distintas clasificaciones. Las listas de fármacos son consideradas métodos rápidos, baratos y útiles de monitorización²⁰.

A tenor de los hallazgos de esta revisión bibliográfica, los efectos cognitivos demostrados en los estudios transversales por el empleo de fármacos anticolinérgicos en ancianos sanos son alteraciones en aprendizaje^{1,31}, memoria inmediata y tardía³², memoria visual³, memoria verbal episódica³⁴, memoria autobiográfica total⁵, fluencia verbal³, velocidad psicomotora y función ejecutiva³⁷. De estos estudios también se desprende que la mayor actividad anticolinérgica en suero se correlaciona con mayor alteración en MMSE³⁹. Sin embargo, se postula que los efectos adversos se aprecian mejor en los estudios de diseño longitudinal³³, que encuentran deterioro significativo en el *Trail Making Test*^{7,41}, atención⁴⁰, tareas visuoespaciales⁴⁰, con empeoramiento de la fluencia verbal y puntuación del MMSE en mujeres y de la memoria visual y funciones ejecutivas en hombres⁴¹, así como una disminución significativa de la puntuación del MMSE a los 2 años⁴⁴. Estos hallazgos confirman que un paciente sin afectación cognitiva al inicio de un tratamiento con fármacos anticolinérgicos puede llegar a presentar alteraciones cognitivas con el consumo a largo plazo⁴³. Sin embargo, aunque los hallazgos muestran un mayor riesgo de diagnóstico de deterioro cognitivo leve¹⁰ con la toma de fármacos con efecto anticolinérgico, existen datos contradictorios acerca de si existe^{14,41} o no^{40,41} mayor riesgo de demencia. En pacientes con enfermedad de Alzheimer la acción anticolinérgica podría no empeorar el MMSE³⁵ o solo alterar los dominios de memoria, tanto recuerdo inmediato como diferido, del MMSE³⁶.

La combinación de efecto anticolinérgico con la presencia del alelo ApoE ϵ 4 empeora la memoria tardía y enlentece la recuperación de la memoria total almacenada⁴⁶, pudiendo disminuir la puntuación de MMSE y con ello incrementar el riesgo de obtener un *Clinical Dementia Rating* distinto de 0, planteando un efecto sinérgico entre ambas condiciones (presencia de alelo ApoE ϵ 4 y efecto anticolinérgico)⁴⁵. La hipótesis de un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo ante la adición de anticolinérgicos cuando se es portador de ApoE ϵ 4 implica la necesidad de mayor precaución farmacológica ante esta condición genética. Esto sugiere que ser portador de este alelo se asociaría a una vulnerabilidad a defectos neurológicos por los fármacos anticolinérgicos y a una recuperación más lenta de los déficits originados, pudiendo haber una función colinérgica cerebral disminuida en los portadores del alelo⁴⁶. Para concluir, es interesante la pregunta formulada por Pomara et al.⁴⁶ acerca de si los resultados de los cambios cognitivos inducidos por fármacos pueden tener un mayor valor pronóstico en cuanto a la progresión a deterioro cognitivo que los resultados basales de los distintos tests, porque plantea la posibilidad de realización de pruebas farmacológicas con anticolinérgicos de cara a la identificación de individuos con riesgo de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer, a modo de test diagnósticos de provocación. Sin embargo, esa posibilidad, que debería recoger información tanto cognitiva

como neuropsiquiátrica, funcional y ética, parece no haber sido formalmente estudiada hasta el momento.

Conclusiones

Dada la carga de evidencia acerca de las alteraciones cognitivas que producen los fármacos con efecto anticolinérgicos sobre los ancianos, se debería reducir y controlar la prescripción de los mismos y, cuando fueran necesarios, se deberían utilizar a la mínima dosis eficaz posible realizando un estrecho seguimiento del paciente, con el fin de minimizar sus efectos adversos.

Propuesta de actuación clínica

A tenor del conocimiento científico hasta la fecha, con datos que avalan la presencia de errores diagnósticos de deterioro cognitivo y/o demencia por el consumo de anticolinérgicos y con la sospecha, pero no la evidencia, de un efecto acumulativo de estos fármacos sobre la cognición que puede favorecer la aparición de una demencia, sugerimos las siguientes actuaciones:

- Paciente con consumo de agentes anticolinérgicos y sin auto o heteroinforme de deterioro cognitivo: disminuir la polifarmacia si existe, probar la tolerabilidad y la efectividad de la retirada o la sustitución de los fármacos anticolinérgicos por otros menos anticolinérgicos y, si persiste la toma de anticolinérgicos, seguimiento del caso a medio-largo plazo.
- Paciente con consumo de agentes anticolinérgicos y con auto o heteroinforme de deterioro cognitivo: valoración cognitiva breve, disminuir la polifarmacia si existe, probar tolerabilidad y efectividad de la retirada o sustitución de los fármacos anticolinérgicos por otros menos anticolinérgicos y nueva valoración cognitiva. Si hay constancia de deterioro cognitivo, seguimiento del caso a corto-medio plazo.
- Paciente con consumo de agentes anticolinérgicos y con diagnóstico de deterioro cognitivo leve o demencia: ver pruebas cognitivas realizadas, disminuir la polifarmacia si existe, probar la tolerabilidad y la efectividad de la retirada o la sustitución de los fármacos anticolinérgicos por otros menos anticolinérgicos y nueva valoración cognitiva. Si hay mejoría cognitiva: informar a sus médicos de referencia, proscribir los fármacos anticolinérgicos y seguimiento del caso a corto-medio plazo.
- Paciente con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy o demencia por enfermedad de Parkinson con consumo de IACE y anticolinérgicos: procurar la retirada de los fármacos anticolinérgicos y ajustar tratamiento con IACE según tolerabilidad, aun a costa de disminuir sus dosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Potamianos G, Kellet JM. Anti-cholinergic drugs and memory: The effects of benzhexol on memory in a group of geriatric patients. *Br J Psychiatry*. 1982;140:470–2.
- Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 21:11–4.
- Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: Results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:143–51.
- Roe CM, Anderson MJ, Spivack B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:836–42.
- Harrison BE, Therrien B. Effect of antipsychotic medication use on memory in patients with Alzheimer's disease: Assessing the potential risk for accelerated recent autobiographical memory loss. *J Gerontol Nurs*. 2007;33:11–20.
- Bartus RT, Dean 3rd RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982;217:408–14.
- Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Mendionde MS, et al. Long-term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:980–4.
- Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. 1999;15:15–28.
- Catterson ML, Preskorn SH, Martin RL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am*. 1997;20:205–18.
- Lu CJ, Tune LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:458–61.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors: Rare event or common practice? *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:2082–7.
- Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling, elderly patients: A population-based survey. *Arch Intern Med*. 2002;162:1707–12.
- Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I. The cognitive impact of anticholinergics. A clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225–33.
- Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M, Bickel H, Pentzek M, Riedel-Heller S, et al. Anticholinergic drug use and risk for dementia: Target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260 Suppl 2:S111–5.
- Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1333–41.
- Hori K, Konishi K, Watanabe K, Uchida H, Tsuboi T, Moriyasu M, et al. Influence of anticholinergic activity in serum on clinical symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*. 2011;63:147–53.
- Plaschke K, Kopitz J, Mattern J, Martin E, Teschendorf P. Increased cortisol levels and anticholinergic activity in cognitively unimpaired patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22:433–41.
- Fox C, Livingston G, Maidment ID, Coulton S, Smithard DG, Boustani M, et al. The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia—the LASER-AD study. *Age Ageing*. 2011;40:730–5.
- Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: An EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci*. 2008;9:86.
- Wawruch M, Macugova A, Kostkova L, Luha J, Dukat A, Murin J, et al. The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:170–6.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1481–6.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168:508–13.
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007;167:781–7.
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Sing SM, Windham BG, Harris TB, et al. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med*. 2009;122:1142–9.
- Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: Potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1393–4.
- García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate drug prescription at nursing home admission. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13, 83.e9-15.
- Blazer 2nd DG, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: A study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol*. 1983;38:31–5.
- Chatterjee S, Mehta S, Sherer JT, Aparasu RR. Prevalence and predictors of anticholinergic medication use in elderly nursing home residents with dementia: Analysis of data from the 2004 National Nursing Home Survey. *Drugs Aging*. 2010;27:987–97.
- Bhattacharya R, Chatterjee S, Carnahan RM, Aparasu RR. Prevalence and predictors of anticholinergic agents in elderly outpatients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9:434–41.
- Robinson M, Rowett D, Leverton A, Mabbott V. Changes in utilization of anticholinergic drugs after initiation of cholinesterase inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:659–64.
- Crow TJ, Grove-White IG. An analysis of the learning deficit following hyoscine administration to man. *Br J Pharmacol*. 1973;49:322–7.
- Nakra BR, Margolis RB, Gfeller JD, Grossberg GT, Sata LS. The effect of a single low dose of trihexyphenidyl on memory functioning in the healthy elderly. *Int Psychogeriatr*. 1992;4:207–14.
- Gnjidic D, le Couteur DG, Naganathan V, Cumming RG, Creasey H, Waite LM, et al. Effects of drug burden index on cognitive function in older men. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:273–7.
- Fortin MP, Rouch I, Dauphinot V, Gédéon C, Genthon S, Bonnefoy M, et al. Effects of anticholinergic drugs on verbal episodic memory function in the elderly: A retrospective, cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2011;28:195–204.
- Rovner BW, David A, Lucas-Blaustein MJ, Conklin B, Filipp L, Tune L. Self-care capacity and anticholinergic drug levels in nursing home patients. *Am J Psychiatry*. 1988;145:107–9.
- Konishi K, Hori K, Uchida H, Watanabe K, Tominaga I, Kimura M, et al. Adverse effects of anticholinergic activity on cognitive functions in Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2010;10:34–8.
- Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effect of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: Results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31:173–8.
- Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG. Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:535–8.
- Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample

- of older adults: Relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:198–203.
40. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332:455–9.
 41. 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*. 2009;169:1317–24.
 42. 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;30:253–61.
 43. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:2203–10.
 44. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: The medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1477–83.
 45. Uusvaara J, Pitkala KH, Tienari PJ, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE. Association between anticholinergic drugs and apolipoprotein E epsilon 4 allele and poorer cognitive function in older cardiovascular patients: A cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:427–31.
 46. Pomara N, Willoughby LM, Wesnes K, Sidtis JJ. Increased anticholinergic challenge-induced memory impairment associated with the APOE-epsilon4 allele in the elderly: A controlled pilot study. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:403–9.
 47. Boudreau DM, Yu O, Gray SL, Raebel MA, Johnson J, Larson EB. Concomitant use of cholinesterase inhibitors and anticholinergics: Prevalence and outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2069–76.
 48. Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Schmitt FA. Concomitant use of medications with anticholinergic properties and acetylcholinesterase inhibitors: Impact on cognitive and physical functioning in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:357–9.
 49. Jedenius E, Johnell K, Fastborn J, Strömqvist J, Winblad B, Andreasen N. Dementia management programme in a community setting and the use of psychotropic drugs in the elderly population. *Scand J Prim Health Care*. 2011;29:181–6.